

АКАДЕМІЧНІ
ЛЕКЦІЇ
З АКУШЕРСТВА
ТА ГІНЕКОЛОГІЇ

АКАДЕМІЧНІ ЛЕКЦІЇ З АКУШЕРСТВА ТА ГІНЕКОЛОГІЇ

ВИДАННЯ 2-Е ВИПРАВЛЕНЕ ТА ДОПОВНЕНО
ПРИСВЯЧЕНО 30-РІЧЧЮ
УТВОРЕННЯ НАЦІОНАЛЬНОЇ АКАДЕМІЇ
МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ

УДК 618.1/7(042.4)

**Рекомендовано до друку Вченою радою
ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології
ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України»
(протокол № 5 від 26.05.2021),
ГО «Асоціація акушерів-гінекологів України»
Видання підтримано Науково-видавничою радою
Національної академії медичних наук України
(протокол № 2 від 01.07.2021)**

Рецензенти:

Камінський В'ячеслав Володимирович – доктор медичних наук, професор, член-кореспондент Національної академії медичних наук України, Заслужений лікар України, Голова виконавчого комітету Асоціації акушерів-гінекологів України, завідувач кафедри акушерства, гінекології та репродуктології Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, директор Київського міського центру репродуктивної та перинатальної медицини

Грищенко Ольга Валентинівна - доктор медичних наук, професор, Заслужений діяч науки і техніки України, завідувачка кафедри перинатології, акушерства та гінекології Харківської медичної академії післядипломної освіти

Академічні лекції з акушерства та гінекології / за ред. акад. Ю.Г. Антипкіна.
2-видання, виправлене та доповнене. – Київ: ТОВ «КРІЕЙТІВ МЕДІА», 2023 – 424 с.

Відповідальний редактор проф. І.А. Жабченко

Метою видання є надання систематизованих основ наукових знань з деяких питань акушерства та гінекології, розкриття сучасної проблематики, стану і перспектив прогресу з концентрацією уваги на найскладніших питаннях репродуктивного здоров'я жінки.

Над підготовкою першого академічного збірника лекцій з питань акушерства та гінекології працювали провідні вчені ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України», які мають великий клінічний та педагогічний досвід лікувальної роботи та педагогічні наробки з підготовки студентів, лікарів-інтернів, акушерів-гінекологів та сімейних лікарів. Видання призначено для акушерів-гінекологів, лікарів-інтернів, сімейних лікарів, студентів медичних ВНЗ.

ISBN 978-617-95069-2-5

Вступне слово

головного редактора академіка НАМН України,
директора ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології
ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України» Ю.Г. Антипкіна

Блискуча історія Державної Установи «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України», заснованої у 1929 році, визначила її високе призначення — назавжди бути національним надбанням і гордістю України.

Поєднання двох, щільно пов'язаних між собою, медичних спеціальностей — педіатрії, акушерства та гінекології — створило унікальний дослідницько-практичний медичний комплекс, що від часів свого заснування і до сьогодні продукує самобутні наукові праці та наукові медичні школи, кристалізуючи усе найкраще в наданні медичної допомоги дітям і матерям, назавжди вписуючи в золоті сторінки світової історії медицини незабутні імена наших попередників і вчителів, їх унікальні здобутки, праці і ідеї. Сотні тисяч нових і збережених життів, радість материнства і батьківства — гідний приклад для аналізу і наслідування. Адже формування сучасного медика-науковця, медика-практика — це не тільки можливість вдало використовувати поєднання новітніх технологій, медичної техніки, лабораторних можливостей і лікарських засобів. Перш за все — це глибоке вивчення досягнень попередників, перебіг лікувально-діагностичних процесів, аналіз і синтез новацій через призму науково-практичних епох та формацій, через вектор унікальних людських і фахових якостей наукових керівників, наставників, вчителів.

Яскравими представниками акушерсько-гінекологічного напрямку наукової школи Державної Установи «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України» назавжди залишаться Г.Ф.Писемський, А.П.Ніколаєв, П.М.Буйко, О.І.Євдокимов, А.Х.Бабодагли, В.М.Хмелевський, С.П.Виноградова, А.Г.Пап, О.Т.Михайленко, Г.К.Степанківська, Л.В.Тимошенко, Ю.О.Крупко-Большова, М.Л.Тараховський, Л.Б.Гутман, В.Є.Дашкевич, А.Г.Коломійцева, Я.П.Сольський, Т.Д.Травянко, С.П.Писарева, Л.І.Іванюта, З.Б.Хомінська, А.Г.Ципкун.

У свідомості сучасників, лікарів і пацієнтів наш заклад пройшов еволюцію від «Охматдиту» до «ПАГУ», незмінно залишаючись лідером наукової думки і практики у охороні здоров'я матері і дитини.



**Юрій Геннадійович
Антипкін**

Готуючи до друку «Академічні лекції з акушерства і гінекології», ми намагалися звернути увагу на актуальні питання акушерства і гінекології, на ті практичні аспекти, які найбільше турбують сучасного лікаря.

Редакційна рада визначила декілька принципово важливих напрямків.

Перш за все, це такі кластери:

1. Актуальні питання гінекології та безплідного шлюбу.
2. Вагітність та пологи у жінок зі спадковою та екстрагенітальною патологією.
3. Вагітність та пологи у жінок з порушенням стану репродуктивного здоров'я та акушерськими ускладненнями.
4. Психосоматичні проблеми в акушерстві та гінекології.
5. Новітні результати ультразвукової діагностики, клінічної імунології та патоморфології в акушерстві і гінекології.

До підготовки цього академічного керівництва долучилися провідні спеціалісти нашого закладу.

У розділі «Актуальні питання гінекології та безплідного шлюбу» ми звернули особливу увагу на проблеми ендокринної гінекології дітей, підлітків і дорослих жінок, безплідного шлюбу, гіперплазії ендометрію, інфекції, що передаються статевим шляхом, діагностиці і лікуванню міом матки.

У розділі «Вагітність та пологи у жінок зі спадковою та екстрагенітальною патологією» ми розглянули актуальні питання гестаційного діабету, роль системи гемостазу у розвитку акушерських ускладнень, інфекцій сечовивідних шляхів, гестаційних анемій, злоякісних новоутворень кровотворної і лімфоїдної систем в акушерстві, кардіологічної патології під час вагітності.

У розділі «Вагітність та пологи у жінок з порушенням стану репродуктивного здоров'я та акушерськими ускладненнями» велику і заслужену увагу було приділено передчасним пологам, невиношуванню вагітності, внутрішньоутробному інфікуванню, істміко-цервікальній недостатності, проблемам відкладеного материнства, вагітності на фоні аденоміозу і лейоміоми, раннім репродуктивним втратам, особливостям фертильності у жінок старшого репродуктивного віку і жінок з великим інтергенетичним інтервалом.

У розділі «Психосоматичні проблеми в акушерстві та гінекології» докладно викладено погляди на психосоматичні розлади, особливу увагу приділено проблемі токофобії.

У розділі «Новітні результати ультразвукової діагностики, клінічної імунології та патоморфології в акушерстві та гінекології» системно викладені питання променевої діагностики в акушерстві, прицільно приділена увага питанням вроджених діафрагмальних кил, артеріовенозним мальформаціям головного мозку, морфології і імуногістохімії плаценти, імунології репродукції і плодово-материнської толерантності.

Авторський колектив, спираючись на власний практичний досвід і на передові міжнародні джерела, проаналізував максимально великий обсяг сучасної наукової і практичної інформації. Сподіваємося, що наша праця принесе користь шановним читачам. Будемо вдячні за зауваження, коментарі, доповнення і власні думки. Маємо честь бути частиною української академічної медичної експертної спільноти. Свою скромну працю присвячуємо своїм вчителям і майбутній медичній еліті України.

ЗМІСТ

Вступне слово	3
Актуальні питання гінекології та безплідного шлюбу	7
Сучасні стандарти діагностики і лікування інфекцій, що передаються статевим шляхом. <u>Вовк І.Б.</u> , д. м.н, професор	7
Гіперплазія ендометрія у жінок репродуктивного віку. <i>Горбань Н.Є.</i> , д.м.н.	21
Стан молочних залоз у жінок з порушенням репродуктивної функції. <i>Дубенко О. Д.</i> , д. м.н.	35
Гіперандрогенія та ожиріння у жінок репродуктивного віку. <i>Дубчак А. Є.</i> , д. м.н., професор, головний науковий співробітник	51
Сучасні уявлення про етіологію, патогенез, діагностику і лікування безплідного шлюбу. <i>Корнацька А. Г.</i> , д. м.н., професор.	69
Особливості діагностики і лікування дисменореї у дівчат-підлітків. <i>Петербурзька В. Ф.</i> , к. м.н., провідний науковий співробітник.	81
Міома матки. <i>Татарчук Т. Ф.</i> , член-кор. НАМН України, проф., <i>Косей Н. В.</i> , д.м.н., професор	93
Вагітність та пологи у жінок зі спадковою та екстрагенітальною патологією	116
Гестаційний діабет. <u>Авраменко Т. В.</u> , д. м.н., професор	116
Тромбофілія в розвитку акушерських ускладнень. <i>Воробйова І. І.</i> , д. м.н.	129
Злоякісні новоутворення кровотворної та лімфоїдної систем та вагітність. <i>Давидова Ю. В.</i> , д. м.н., професор	146
Кардіальні, акушерські та перинатальні аспекти патології клапанів серця. <i>Давидова Ю. В.</i> , д. м.н., професор	160
Гестаційна анемія. <i>Кирильчук М. Є.</i> , д.м.н.	170
Венозний тромбоемболізм в акушерстві: оцінка ризику і профілактика. <i>Медведь В. І.</i> , член-кор. НАМН України, д. м.н., професор	183
Профілактика залізодефіциту та анемії у вагітних. <i>Медведь В.І.</i> , член-кор. НАМН України, д.м.н., професор	193
Інфекції сечовивідних шляхів у вагітних. <i>Туманова Л. Є.</i> , д. м.н., професор . . .	199
Вагітність та пологи у жінок з порушеннями стану репродуктивного здоров'я та акушерськими ускладненнями	205
Істміко-цервікальна недостатність: класифікація, етіопатогенез, діагностика, методи профілактики та корекції. <i>Жабченко І. А.</i> , д. м.н., професор	205

Особливості фертильності у жінок старшого репродуктивного віку: проблеми відкладеного материнства та методи їх корекції. <i>Жабченко І. А., д. м. н., професор</i>	222
Внутрішньоутробне інфікування: сучасний погляд. <i>Живецька-Денисова А. А., к. м. н.</i>	236
Особливості перебігу вагітності, пологів, післяпологового періоду у жінок з різними видами безплідності в анамнезі. <i>Коломієць О. В., к. м. н.</i>	249
Лейоміома матки та вагітність. <i>Скрипченко Н. Я., д. м. н., професор</i>	262
Особливості перебігу вагітності, пологів та післяпологового періоду на фоні аденоміозу. <i>Скрипченко Н. Я., д. м. н., професор</i>	275
Сучасні аспекти звичного невиношування вагітності. <i>Ткаченко В. Б., к. м. н.</i> ...	289
Передчасні пологи. <i>Толкач С. М., к. м. н.</i>	307
Ранні репродуктивні втрати: етіологія, патогенетичні аспекти, діагностичні та лікувальні заходи. <i>Трохимович О. В., д. м. н.</i>	324
Вагітність та пологи у жінок з великим інтергенетичним інтервалом. <i>Туманова Л. Є., д. м. н., професор</i>	339
Психосоматичні проблеми в акушерстві та гінекології	344
Сучасні погляди на психосоматичну патологію. <i>Даниленко О. Г., к. м. н.</i>	344
Токофобія як страх вагітності та пологів. <i>Коваленко Т. М., к. фіз. вих. і спорту</i>	352
Новітні результати ультразвукової діагностики, клінічної імунології та патоморфології в акушерстві та гінекології	366
Вроджена діафрагмальна кила. Перинатальні діагностичні і організаційні заходи. <i>Гордієнко І. Ю., д. м. н., професор</i>	366
Імунологія репродукції: плодово-материнська толерантність. <i>Донської Б. В., к. б. н., Чернишов В. П., д. м. н., професор</i>	383
Артеріовенозні мальформації головного мозку (аневризма вени Галена): пренатальна діагностика і постнатальні результати. <i>Лук'янова І. С., д. м. н., професор</i>	398
Променеві методи діагностики в акушерстві. <i>Лук'янова І. С., д. м. н., професор</i>	408
Клінічно важливі ураження плаценти (морфологічна та імуногістохімічна особливість). <i>Задорожна Т. Д., член-кор. НАМН України, д. м. н., професор, Бондаренко Ю. М.</i>	415
Видатний український акушер-гінеколог Писемський Григорій Федорович. <i>Сорока І. М., заслужений працівник охорони здоров'я України</i>	420

АКТУАЛЬНІ ПИТАННЯ ГІНЕКОЛОГІЇ ТА БЕЗПЛІДНОГО ШЛЮБУ

Сучасні стандарти діагностики і лікування інфекцій, що передаються статевим шляхом

Вовк І.Б., д.м.н, професор

Актуальність

На даний час відомо більше 20 інфекцій, передача яких здійснюється статевим шляхом (табл. 1). Інфекції, що передаються статевим шляхом (ІПСШ), викликаються бактеріями, вірусами, найпростішими і паразитами. ІПСШ тягнуть за собою важкі наслідки для здоров'я жінки.

**Таблиця 1. Збудники ІПСШ та захворювання, що ними викликані
(згідно Міжнародній класифікації хвороб 10-го перегляду)**

Збудник	Нозологія
Бактерії	
Treponema pallidum	Сифіліс (A50-A53)
Neisseria gonorrhoeae	Гонорея (A54)
Chlamidia trachomatis	Урогенітальний хламідіоз (A55-A56)
Haemophilus ducrey	Шанкроїд (м'який шанкр) (A57)
Calymmatobacterium granulomatosis	Доноказ (гранульома пахова) (A58)
Mycoplasma hominis, Mycoplasma genitalium / Ureaplasma urealiticum, Ureaplasma parvum	Урогенітальний мікоплазмоз/уреаплазмоз (B96.8)
Віруси	
Herpes simplex virus	Генітальний герпес (A60)
Hepatitis B, C	Гепатит В, С (B16, B17.1)
Papillomavirus hominis	Папіломавірусна інфекція (B26.0)
Human immunodeficiency virus	ВІЛ-інфекція (B24)
Molluscus contagiosum	Контагіозний молюск (B.08.1)
Найпростіші	
Trichomonas vaginalis	Урогенітальний трихомоніаз (A59)
Паразити	
Phthirus pubis	Фтиріаз (B85.3)
Sarcoptes scabiei	Короста (B86)

У 60% випадків генітальні інфекції є причиною запальних захворювань органів малого таза. Найбільш частими наслідками також є безплідність та позаматкова вагітність. Безплідність за наявності хламідій зустрічається у 50% жінок, гонококів — у 30–40%, уреаплазм — у 30%, трихомонад — у 45–50%. Ектопічна вагітність відзначається в 9–30% випадків за наявності хламідій, в 40% — гонококів. Вірус папіломи людини є етіологічним фактором розвитку раку шийки матки.

З метою покласти край епідеміям ІПСШ, які представляють серйозну загрозу здоров'ю населення, і вийти на нульовий рівень нових випадків інфікування, ускладнень і випадків смерті, пов'язаних з цими інфекціями, 16 травня 2016 року на розгляд 69-ї сесії Всесвітньої асамблеї охорони здоров'я Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) були представлені проекти відповідних глобальних стратегій на 2016–2021 рр.

Як зазначено в наведених документах, прихований тягар ІПСШ полягає в тому, що щорічно 357 млн. людей у віці 15–49 років хворіють 4 виліковними бактеріальними ІПСШ: уrogenітальним хламідіозом (131 млн), гонореєю (78 млн), сифілісом (6 млн) або уrogenітальним трихомоніазом (142 млн). Настільки ж високу поширеність мають деякі ІПСШ вірусного походження: згідно з оцінками, 417 млн. осіб інфіковані вірусом простого герпесу (ВПГ) 2 типу, а близько 291 млн. жінок — вірусом папіломи людини. Більшість нових випадків бактеріальних ІПСШ (142 млн. в рік) припадає на країни регіону ВООЗ Західної частини Тихого океану. Найнижчий рівень захворюваності бактеріальними ІПСШ (18 млн. в рік) відзначений в Європейському регіоні ВООЗ.

За даними експертів ВООЗ, найбільше інфікування населення вірусом простого герпесу 2 типу відзначено в регіоні ВООЗ країн Америки — понад 130 млн. на рік, а також в Західній частині Тихого океану — понад 80 млн. на рік. В Європейському регіоні ВООЗ в рік реєструють 30 млн. нових випадків інфікування ВПГ [1].

Згідно з рекомендаціями ВООЗ, препарати, які використовуються для лікування ІПСШ, повинні характеризуватися високою ефективністю, доступною ціною, задовільною переносимістю, можливістю одноразового перорального застосування, можливістю застосування в період вагітності та повільним розвитком до них резистентності у мікроорганізмів.

Ефективність є найважливішим критерієм вибору схем лікування. Схеми з гарантією лікування менше 95% слід використовувати з обережністю, оскільки така терапія сприяє селекції стійких штамів. Застосування схем лікування, ефективність яких нижче 85%, визнано неприпустимим.

Другим найважливішим питанням при лікуванні пацієнтів з ІПСШ є питання безпеки, яка залежить від ступеня токсичності застосовуваних лікарських засобів. При проведенні терапії щодо ІПСШ допустимо використовувати основні (препарат вибору) і альтернативні схеми лікування. Препарат вибору забезпечує найкраще співвідношення між ефективністю та безпечністю лікування. Альтернативні препарати призначають у разі неможливості використання препаратів вибору в зв'язку з індивідуальною непереносимістю, вагітністю, лактацією, супутніми станами і захворюваннями.

Серед вищевказаних ІПСШ станом на 2016 р найбільш значущими (як за впливом на репродуктивне здоров'я, так і за частотою) експертами ВООЗ визнані трихомоніаз, гонорея, хламідіоз, герпес-вірусна інфекція, сифіліс. Разом з тим вони

зазначили, що з урахуванням нових результатів наукових досліджень і на підставі медичної практики необхідно приділяти увагу діагностиці та лікуванню ІПСШ, викликаних ВПГ 2 типу та *Mycoplasma genitalium*, а також бактеріального вагінозу.

Урогенітальний хламідіоз

За даними ВООЗ, частка виявленого урогенітального хламідіозу в структурі нововиявлених ІПСШ становить від 20 до 50% в різних регіонах світу. В даний час він є найбільш часто реєстрованим захворюванням серед ІПСШ.

ВООЗ визнає важливе значення виявлення *Chlamydia trachomatis* у зв'язку зі зростанням поширеності цієї інфекції серед підлітків. Однак оскільки оптимальні стратегії боротьби з хламідійною інфекцією та оцінки масштабів їх поширеності ще не визначені, пропонується проведення подальших наукових досліджень в популяції.

Хламідії — це дрібні грамнегативні (іноді грамваріабельні) кокковидні бактерії, що належать до порядку *Chlamydiales* сімейства *Chlamydiaceae* роду *Chlamydia*. Хламідії є облигатними внутрішньоклітинними паразитами, що володіють тропизмом до клітин циліндричного, можливо, і перехідного епітелію, що пояснює їх часте виявлення при ендocerвіцитах.

У 70% випадків урогенітальний хламідіоз перебігає мало або асимптомно. 3 мікросимптомів для хламідіозу характерні помірні або рясні виділення з піхви (40%), свербіж в області зовнішніх статевих органів (26%), дизуричні явища (30%). Частота виявлення хламідійної інфекції у вагітних коливається від 2 до 24% і найбільш висока в групі молодих мало обстежених пацієнток. Ризик внутрішньоутробного інфікування плода становить від 10 до 12%. Новонароджені найчастіше інфікуються інтранатально, а у 50% з них розвивається хламідійний кон'юнктивіт; у 10% дітей у віці 2–3 місяців можлива реалізація інфекції у вигляді хламідійного пневмоніту і середнього отиту [2].

Діагностика урогенітального хламідіозу

Згідно з рекомендаціями ВООЗ та Міжнародного союзу боротьби з інфекціями, що передаються статевим шляхом (The International Union against Sexually Transmitted Infections, IUSTI), діагностика урогенітального хламідіозу проводиться у випадках [1, 3]:

- у новонароджених при наявності діагностованої хламідійної інфекції у матері;
- хронічного циститу;
- хронічних запальних захворюваннях сечостатевої системи;
- ектопії шийки матки;
- порушення менструального циклу за типом метрорагії;
- самовільного і штучного аборту;
- лікувальних і діагностичних вишкрібань слизових оболонок шийки і тіла матки, інших внутрішньоматкових втручань;
- використання внутрішньоматкової контрацепції;
- частой зміни статевих партнерів;
- реактивного артрити;
- хронічного кон'юнктивіту;
- атипової пневмонії;

- лихоманки нез'ясованого генезу.

З огляду на тропність збудника в якості матеріалу для дослідження використовують зіскрібки зі слизової оболонки уретри, каналу шийки матки, прямої кишки, кон'юнктиви та ін. В даний час основним методом діагностики урогенітального хламідіозу є полімеразна ланцюгова реакція (ПЛР). Серологічне дослідження необхідно проводити тільки для верифікації венеричної лімфогранульоми або підтвердження хламідійної пневмонії у новонароджених.

Лікування урогенітального хламідіозу

З сучасних препаратів, що є активними проти хламідій, з урахуванням біологічних властивостей збудника використовуються тетрацикліни, макроліди і фторхінолони.

Згідно з рекомендаціями Центрів з контролю і профілактики захворювань США (CDC) за 2015 рік і відповідно рекомендаціям ВООЗ за 2016 рік, препаратами вибору при гострому неускладненому хламідіозі є азитроміцин і доксициклін [3–6]. Аналогічні рекомендації представлені канадськими, австралійськими та іншими спільнотами. Контроль ефективності лікування проводиться методом ПЛР через 30 днів.

Згідно з **рекомендаціями ВООЗ (2016) і CDC (2016)**, препаратами першої лінії є [5, 6]:

- азитроміцин перорально в дозі 1 г одноразово;
- доксициклін 100 мг преорально 2 рази в день протягом 7 днів.

Альтернативна схема (рекомендації ВООЗ (2016):

- тетрациклін 500 мг перорально 4 рази на день протягом 7 днів;
- еритроміцин 500 мг перорально 4 рази на день протягом 7 днів;
- офлоксацин 200–400 мг 2 рази на день протягом 7 днів.

Під час вагітності з метою лікування призначають:

- азитроміцин перорально в дозі 1 г одноразово;
- амоксицилін 500 мг перорально 4 рази на день протягом 7 днів;
- еритроміцин 500 мг преорально 4 рази на день протягом 7 днів.

Альтернативна схема (рекомендації CDC (2015):

- еритроміцин 500 мг перорально 4 рази на день 7 днів;
- еритроміцину етилсукцинат 800 мг перорально 4 рази на день 7 днів;
- левофлоксацин 500 мг перорально 1 раз на день протягом 7 днів;
- офлоксацин 200 мг 2 рази на день 7 днів.

Відповідно до клінічних рекомендацій **Російського товариства дерматовенерологів і косметологів (2016)**, препаратами вибору є [7]:

- доксицикліну моногідрат 100 мг перорально 2 рази в день протягом 7 днів або джозаміцин 500 мг 3 рази на день протягом 7 днів або азитроміцин 1,0 г перорально однократно.

Альтернативна схема:

- левофлоксацин 500 мг перорально 1 раз на день протягом 7 днів або офлоксацин 400 мг перорально 2 рази в день протягом 7 днів.

Вагітним призначають:

- джозаміцин 500 мг 3 рази на день протягом 7 днів.

При ускладненій хламідійній інфекції органів малого таза:

- доксицикліну моногідрат 100 мг перорально 2 рази в день протягом 14–21 днів або джозаміцин 500 мг 3 рази на день протягом 14–21 дня.

Альтернативна схема:

- левофлоксацин 500 мг перорально 1 раз на день протягом 14–21 днів або офлоксацин 400 мг перорально 2 рази в день протягом 14–21 днів.
- **Вагітним призначають:**
- джозаміцин 500 мг 3 рази на день протягом 7 днів.

Урогенітальний трихомоніаз

Захворювання викликається найпростішим *Trichomonas vaginalis* — рухомих одноклітинним мікроорганізмом, що пристосувався в процесі еволюції до існування в органах сечостатевої системи людини. Завдяки рухам джгутиків і хвилеподібній мембрані трихомонади можуть активно переміщуватися, утворювати псевдоподії та проникати в міжклітинні простори. Вони є факультативними анаеробами, що не мають типових мітохондрій. У жінок трихомонади вражають великі вестибулярні залози, присінок піхви і саму піхву, можуть виявлятися в порожнині матки, маткових трубах. Однак можливо і трихомонадоносійство — від 10 до 50% трихомонадних інфекцій протікають безсимптомно [8, 9].

У розвинених країнах захворюваність урогенітальним трихомоніазом становить 0,1–0,3%. За даними ВООЗ, в світі це захворювання виявляють у 140–170 млн. осіб на рік (як у чоловіків, так і у жінок) [9].

При гострому трихомоніазі виділення зі статевих шляхів відзначають 50–75% пацієнток, неприємний запах — 10%, свербіж статевих органів — 25–80%. Часто свербіж буває настільки вираженим, що порушується сон. Дизурія зустрічається приблизно у 35% пацієнток. Скарги з'являються незабаром після початку статевого життя або випадкового статевого зв'язку. Інкубаційний період при трихомоніазі дорівнює в середньому 5–15 днів [10].

При огляді виявляють запальні зміни від помірної гіперемії склепінь піхви і шийки матки до великих ерозій, петехіальних геморагій і поприлості в області промежини. Дуже характерним, але не постійним симптомом є наявність гранулематозних, пухких виразок слизової оболонки шийки матки червоного кольору (малинова шийка матки).

Перенесена трихомонадна інфекція не призводить до розвитку вираженого імунітету, тому захворювання часто має хронічний перебіг і переходить у латентний стан. Оскільки трихомонада є резервуаром для хламідій, уреаплазм, гонококів, стафілококів та іншої флори, хронічний сечостатевий трихомоніаз є змішаним протозойно-бактеріальним процесом. Тільки у 10,5% хворих трихомоніаз перебігає як моноінфекція, у 89,5% хворих виявляють змішані трихомонадні інфекції в різних комбінаціях. Частота тріхомонадоносійства, за даними різних авторів, становить від 2 до 41% [11, 12].

Пренатальні ефекти трихомоніазу пов'язані з підвищенням ризику передчасного влиття навколоплідних вод і передчасних пологів. Зараження плода можливо тільки інтранатально. Антенатальне інфікування неможливо у зв'язку з тим, що плацентарний бар'єр для трихомонад непроникний. У новонароджених дівчаток від жінок з гострою інфекцією в 5% випадків діагностується вульвіт і вульвовагініт [13].

Діагностика трихомоніазу

В якості діагностичних методів використовується мікроскопія нативного препарату, мікроскопія мазка, пофарбованого метиленовим синім, і ПЛР з піхви і уретри. Культуральне дослідження, чутливість якого досягає 95%, показано при мало- і безсимптомних формах захворювання.

Обстеженню підлягають жінки з ІПСШ, що мали статевий контакт з хворими на трихомоніаз, і пацієнтки з гнійними виділеннями з піхви [14].

Лікування трихомоніазу

Терапію необхідно проводити у обох статевих партнерів. На тлі лікування доцільно утримуватися від статевих контактів або використовувати бар'єрну контрацепцію (презерватив).

Згідно з **рекомендаціями ВООЗ**, а також гайдлайнами **Австралійського альянсу сексуального здоров'я (ASHA, 2018)**, з метою лікування трихомоніазу оптимальним є застосування препаратів 5-нітроімідазолового ряду (метронідазол або тинідазол). Розроблено схему одноразового прийому високої дози препаратів (2 г перорального метронідазолу або тинідазолу), ефективність якої сягає 90%. Однак можливе призначення й альтернативної схеми (метронідазол 400–500 мг 2 рази на день протягом 5–7 днів або тинідазол 500 мг 2 рази на день протягом 5 днів). Винятково важливою є терапія статевого партнера навіть у тому випадку, якщо трихомоніаз у нього не підтверджений [10, 13–16].

Відповідно до **рекомендацій CDC** (США, Атланта, 2016) з лікування венеричних захворювань препаратами першої лінії, лікування трихомоніазу у ВІЛ-негативних жінок і чоловіків включає одноразову дозу 2 г перорального метронідазолу або тинідазолу [6].

Альтернативною терапією є пероральний прийом метронідазолу в дозі 500 мг два рази на день протягом 7 днів.

У той же час для ВІЛ-інфікованих жінок CDC рекомендує використовувати тільки 7-денну терапію метронідазолом, яка у даного контингенту пацієнток є найбільш ефективною.

За умов персистуючого або рецидивуючого трихомоніазу, неефективного лікування і повторного виявлення збудника при виключенні можливої реінфекції, рекомендований тривалий курс високими дозами тих самих препаратів, які використовуються звичайним методом лікування:

- метронідазол або тинідазол 2 г перорально щодня протягом 7 днів.

У разі неефективності 7-денного режиму прийому перорального метронідазолу або тинідазолу у високих дозах рекомендуються два додаткових варіанти лікування:

- метронідазол перорально 2–3 г на день і додатково інтравагінальне введення 500 мг метронідазолу 2 рази на день протягом 14 днів;
- тинідазол по 1 г перорально тричі на день і додатково інтравагінально пароміцином (4 г 6,25% інтравагінального крему на ніч) протягом 14 днів.

У США метронідазол у формі гелю схвалений для лікування бактеріального вагінозу. Однак, як і інші місцеві протимікробні препарати, концентрація яких не досягає терапевтичного рівня в уретрі або в бартолінових залозах, він значно

менш ефективний для лікування трихомоніазу, ніж препарати метронідазолу для перорального застосування, і тому не рекомендується [6].

Досить проблематичним є лікування трихомоніазу у жінок з реакцією гіперчутливості на 5-нітроїмідазол. В даному випадку рекомендується консультація алерголога у вирішенні питання про можливість проведення десенсибілізації на метронідазол [17]. Крім того, одним з можливих варіантів лікування таких пацієнток є вагінальне застосування борної кислоти в дозі 600 мг два рази на день протягом 60 днів.

Рекомендовані схеми в російських клінічних протоколах (2015):

- метронідазол по 500 мг перорально 2 рази на день протягом 7 днів;
- орнідазол по 500 мг перорально 2 рази на день протягом 5 днів;
- тинідазол по 500 мг перорально 2 рази на день протягом 5 днів.

Альтернативні схеми в російських клінічних протоколах (2015):

- метронідазол в дозі 2000 мг перорально одноразово;
- орнідазол в дозі 1500 мг перорально одноразово;
- тинідазол в дозі 2000мг перорально одноразово.

У російських клінічних протоколах наведені схеми **терапії ускладненого, рецидивуючого трихомоніазу** і трихомоніазу інших локалізацій [7].

Рекомендовані схеми (2015):

- метронідазол по 500 мг перорально 3 рази на день протягом 7 днів;
- орнідазол по 500 мг перорально 2 рази на день протягом 10 днів;
- метронідазол в дозі 2000 мг перорально 1 раз на день протягом 5 днів;
- тинідазол в дозі 2000 мг перорально 1 раз на день протягом 3 днів.

Крім того, в лікуванні ускладнених форм урогенітального трихомоніазу є можливим одночасно застосовувати препарати з місцевою дією:

- метронідазол вагінальні таблетки 500 мг 1 раз на добу протягом 6 днів;
- метронідазол 0,75% гель 5 г інтравагінально 1 раз на добу протягом 5 днів.

Лікування трихомоніазу в період вагітності

У I триместрі уретру і піхву обробляють 4% водним розчином метиленового синього, борною кислотою, H₂O₂, розчином протарголу. З кінця першого триместру вагітності можливе використання препарату тержинан (по 1 вагінальної таблетці в день протягом 10 днів). У II триместрі проводиться місцева терапія препаратом тержинан (по 1 вагінальної таблетці протягом 10 днів) і системна терапія метронідазолом в дозі 500 мг 2 рази на добу протягом 5 днів. Нещодавно проведений мета-аналіз не виявив підвищений ризик тератогенності при використанні метронідазолу під час вагітності, що свідчить про можливість його застосування під час вагітності. У третьому триместрі застосовують таблетовані препарати (метронідазол по 500 мг 2 рази на день протягом 5 днів) і місцеву терапію [14, 18].

Контроль ефективності лікування проводиться через 14 днів і включає ПЛР, нативний мазок або культуральне дослідження.

Генітальний герпес

Герпес-вірусні інфекції — це група інфекційних захворювань, викликаних представниками сімейства Herpesviridae, що є широко поширеними в природі та здатні самостійно спричиняти різні захворювання.

Понад 90% людей інфіковані ВПГ і близько 20% з них мають ті чи інші клінічні прояви інфекції. Потрапляючи в організм людини, вірус довічно персистує в ньому, періодично викликаючи рецидиви інфекції різного ступеня тяжкості. Володіючи нейротропізмом, ВПГ вражає шкіру і слизові оболонки, центральну нервову систему (менінгіт, енцефаліт), очі (кон'юнктивіт, кератит).

Паравертебральні сенсорні ганглії стають тим місцем, в якому ВПГ і цитомегаловірус знаходяться в латентному стані. Генітальний герпес викликають серотипи ВПГ 1 і 2. Захворювання передається переважно під час статевого акту від хворого на генітальний герпес або носія ВПГ. Інфікування може відбуватися у разі рецидиву хвороби партнера.

За результатами серологічного дослідження виділяють первинну і рецидивуючу інфекцію. При первинному епізоді генітального герпесу у вагітної ризик передачі вірусу плоду становить 50%, при рецидиві — лише 4%. Інфікування плода може відбутися антенатально (5%), інтранатально (90%) і постнатально (5%). Клінічні форми неонатального герпесу представлені локальною формою з ураженням шкіри і слизових оболонок (шкіра, очі, ротова порожнина), локальною формою з ураженням ЦНС (енцефаліт) з летальністю до 50% та дисемінованою формою (гепатит, енцефаліт, пневмонія) з летальністю до 90% [19].

Діагностика генітального герпеса

Поряд з типовою клінічною картиною захворювання, що характеризується специфічними висипаннями, для діагностики герпетичної інфекції в даний час використовуються молекулярно-генетичні (ПЛР) і серологічні методи.

Лікування герпес-вірусної інфекції

Згідно з **рекомендаціями ВООЗ (2016)**, у разі **первинного клінічного епізоду** генітальної інфекції ВПГ пропонується терапія противірусними препаратами [5]:

- ацикловір 400 мг перорально тричі на день протягом 10 днів (стандартна доза);
- ацикловір по 200 мг перорально п'ять разів на день протягом 10 днів;
- валацикловір 500 мг перорально двічі на день протягом 10 днів;
- фамцикловір 250 мг перорально тричі на день протягом 10 днів.

Згідно з даними літератури, лікування первинного клінічного епізоду генітальної інфекції ВПГ з призначенням ацикловіру в стандартній дозі в порівнянні з його відсутністю, ймовірно, сприяє зниженню тривалості симптомів на 2–3 дні, а також зменшенню тривалості виділення вірусу на дев'ять днів [19].

Лікування рецидиву генітальної інфекції ВПГ має починатися протягом перших 24 годин після появи перших симптомів або протягом продромальної фази (епізодична терапія):

- ацикловір 400 мг 3 рази на день протягом 5 днів;
- ацикловір 800 мг 2 рази на день протягом 5 днів;
- ацикловір 800 мг 3 рази на день протягом 2 днів;
- валацикловір 500 мг перорально двічі на день протягом 3 днів;
- фамцикловір 250 мг два рази на день протягом 5 днів.

Дозування для людей з ослабленим імунітетом, у тому числі ВІЛ-інфікованих:

- ацикловір 400 мг перорально тричі на день протягом 5 днів;

- валацикловір 500 мг перорально двічі на день протягом 5 днів;
- фамцикловір 500 мг перорально двічі на день протягом 5 днів.

Супресивна терапія часто рецидивуючого ВПГ (частота рецидивів 4–6 раз на рік або більше):

- ацикловір 400 мг перорально двічі на день;
 - валацикловір 500 мг перорально один раз в день;
 - фамцикловір 250 мг перорально двічі на день.
- Дозування для людей, що живуть з ВІЛ, та людей з ослабленим імунітетом:
- ацикловір 400 мг перорально двічі на день;
 - валацикловір 500 мг перорально двічі на день;
 - фамцикловір 500 мг перорально двічі на день.

Оцінка ефективного лікування проводиться через рік.

Лікування в період вагітності

Безпека системної терапії ацикловіром, валацикловіром і фамцикловіром у вагітних повністю не доведена. Призначення ацикловіру вагітним у I триместрі не підвищує ризик виникнення вроджених дефектів у порівнянні із середнім рівнем в популяції. Результати вивчення застосування валацикловіру і фамцикловіру в період вагітності носять попередній характер і не можуть бути підставою для регулярного використання цих препаратів. Ацикловір можна з обережністю застосовувати у вагітних перорально в дозах, зазначених нижче, як під час первинного епізоду, так і при рецидивах герпесу.

- Ацикловір в дозі 200 мг перорально 5 разів на день протягом 5 днів або ацикловір по 400 мг перорально 3 рази на день протягом 5 днів.
- Щоденна супресивна терапія ацикловіром в дозі 400 мг 3 рази на добу після 36-го тижня вагітності для запобігання рецидиву захворювання.
- Кесарів розтин проводять при первинному епізоді герпесу за 6 тижнів до пологів і менше.

Якщо пологи через природні родові шляхи є неминучими, рекомендується не проводити амніотомію і діагностичні інвазивні процедури.

За наявності у вагітної симптомів генітального герпесу напередодні або у породіллі під час пологів показано оперативне розродження шляхом кесаревого розтину. Однак при герпетичному ураженні шийки матки і безводному проміжку більше 4–6 год оперативне розродження не запобігає зараженню новонародженого. Застосування супресивної терапії ацикловіром у вагітних з рецидивуючим генітальним герпесом (0,4 г кожні 12 год) за 4 тижні до передбачуваних пологів може запобігти загостренню і, таким чином, дозволити розродження через природні родові шляхи.

Урогенітальний мікоплазмоз (уреаплазмоз)

Клінічну значимість інфекції, що викликана **M. genitalium**, почали вивчати з появою ПЛР в 1990 році, оскільки культуральний метод діагностики виявився недостатньо інформативним.

Сімейство **Mycoplasmataceae** раніше вважалося комменсалом сечостатевих шляхів. Встановлено, що чоловік є природним господарем 13 видів мікоплазм, з яких можливими збудниками уретритів можуть бути **Mycoplasma (M.) hominis**,

M. genitalium і **Ureaplasma (U.) urealyticum**. Крім цих видів мікоплазм, в сечостатевих шляхах також виявляють **M. fermentans**, **M. primatum**, **M. pirum**, **M. spermatophilum**, **M. penetrans**, **M. pneumoniae** [20].

У мета-аналізі Lis і співавт. (2015) значущий кореляційний зв'язок був виявлений між наявністю **M. genitalium** і розвитком цервіциту (сумарне відношення шансів — 30Ш 1,66) і запальних захворювань органів малого таза (30Ш 2,14). Наявність **M. genitalium** також була пов'язана з передчасними пологами (30Ш 1,89) та мимовільним абортom (30Ш 1,82) [21], хоча O. Peuchant (2015) вважає, що значення **M. genitalium** в якості причини несприятливого результату вагітності в Європі не є великим [22]. Серологічні дані і виявлення **M. genitalium** за допомогою специфічної ПЛР-діагностики також показали її асоціацію з підвищеним ризиком трубного безпліддя (30Ш 2,43) [23]. Визначення ролі **M. genitalium** в полегшенні передачі статевим шляхом ВІЛ-інфекції в популяції Африки на південь від Сахари — ще одна причина для досліджень, спрямованих на підвищення ефективності лікування пацієнтів з урогенітальним мікоплазмозом [24].

Частота виявлення урогенітального мікоплазмозу в загальній популяції становить від 1 до 3,3%, у пацієнтів з негонококковим уретритом — від 10 до 35%. У жінок з низьким ризиком інфікування вона становить 1–5%, з високим ризиком інфікування — до 42% (дані систематичного огляду 40 досліджень, які включили більше 22 тис. жінок) [25].

Інфекція, зумовлена **M. genitalium**, вважається менш контагіозною, оскільки збудник виявляється в меншій концентрації, ніж **C. trachomatis**.

Клінічна картина мікоплазменної інфекції у 70% інфікованих чоловіків представлена дизурією, виділеннями з уретри, баланопоститом. У 40–75% жінок інфекція перебігає безсимптомно, у вигляді патологічних вагінальних виділень (до 50%), дизурії (до 30%) [26, 27].

Показаннями до лабораторного дослідження на наявність **M. genitalium** є:

- гнійно-слизовий цервіцит;
- патологічні виділення з піхви з фактором ризику розвитку ІПСШ;
- міжменструальні і посткоїтальні кровотечі;
- запальні захворювання органів малого таза;
- уретрит у чоловіків;
- гострий епідімімоорхіт у чоловіків до 50 років;
- наявність ІПСШ або запальних захворювань органів малого таза у статевого партнера;
- гомосексуалізм;
- високий ризик інфікування ІПСШ з метою скринінгу осіб з ними (вік до 40 років, понад 3 сексуальних партнерів в рік, невикористання бар'єрних методів контрацепції);
- необхідність штучного переривання вагітності або проведення лікувально-діагностичних гінекологічних маніпуляцій [7,29].

Діагностика урогенітального мікоплазмозу

Біологічний матеріал для дослідження у жінок і чоловіків аналогічний такому, як за умов хламідійної інфекції. Єдиним високочутливим і високоспецифічним методом діагностики є ПЛР.

Лікування уrogenітального мікоплазмозу

З огляду на відсутність клітинної стінки і особливості проживання в організмі людини мікоплазма стійка до багатьох поширених антибіотиків, що обмежує вибір антимікробної терапії. Найбільшою ефективністю проти мікоплазменної інфекції володіють макроліди, тетрациклін і нові покоління фторхінолонів [28, 30].

У 2003 році було проведено дослідження ефективності доксицикліну. Виявилося, що ефект від лікування відсутній у 71% жінок і 63% чоловіків, тобто неефективність терапії становить 29–37%.

На сьогодні ефективність лікування доксицикліном не перевищує 30%, тому даний препарат за умов мікоплазменної інфекції не є оптимальним.

Згідно з даними досліджень 2016 р., ефективність азитроміцину в дозі 1,0 г при лікуванні пацієнтів з інфекцією **M. genitalium** не перевищує 72%.

Дослідження ефективності макролідів в 2011 р. показало, що невдачі лікування інфекції, викликані **M. genitalium**, макролідами обумовлені мутаціями в гені 23S рРНК. Частка штамів **M. genitalium**, резистентних до макролідів, в різних країнах коливається від 13 до 100%.

Що стосується фторхінолонів, то левофлоксацин, офлоксацин і ципрофлоксацин володіють більш низькою ефективністю в порівнянні з азитроміцином, доксицикліном і моксифлоксацином.

Згідно з **рекомендаціями ВООЗ (2016)** і **Канадського керівництва щодо терапії ІПСШ (2016)**, лікування пацієнтів за умов неускладненої інфекції **M. genitalium** включає [9, 28]:

1-я лінія терапії: азитроміцин (1 день — 500 мг перорально, далі по 250 мг на добу протягом 2–5 днів; 2В) або джозаміцин (по 500 мг перорально 3 рази на добу протягом 10 днів; 4С). 5-денна схема терапії азитроміцином характеризується хорошими показниками ефективності лікування — 85–95%.

2-я лінія терапії (неускладнена інфекція за умов резистентності до макролідів або неускладнена персистуюча інфекція): моксифлоксацин (400 мг перорально 1 раз на добу протягом 7–10 днів; 2В). Відзначається поліпшення терапевтичних результатів зі збільшенням тривалості лікування, однак формується резистентність, що може стати причиною невдалого лікування в 30% випадків.

3-тя лінія терапії (персистуюча інфекція після лікування азитроміцином або моксифлоксацином): доксициклін (по 100 мг перорально 2 рази на добу протягом 14 днів; 3В). Показники ефективності лікування при використанні такої схеми низькі — 30–40%, про що повинні бути інформовані пацієнти.

Лікування пацієнтів з ускладненою інфекцією M. genitalium. Застосовують моксифлоксацин 400 мг 1 раз на добу протягом 14 днів. Лікування статевих партнерів проводиться завжди за аналогічною схемою тим же препаратом.

Згідно з **Європейськими рекомендаціями за 2018 рік**, альтернативна схема лікування **M. genitalium** [30]:

- доксициклін 100 мг в день протягом 7 днів, а потім 1 г пристінаміцину перорально 4 рази на день протягом 8–10 днів;
- пристінаміцин 1 г перорально чотири рази на день протягом 10 днів;
- доксициклін 100 мг перорально двічі на день протягом 14 днів;
- міноциклін 100 мг перорально двічі на день протягом 14 днів.

Лікування в період вагітності передбачає призначення азитроміцину за стандартною п'ятиденною схемою.

Профілактика інфекцій, що передаються статевим шляхом

Консультування та заходи, спрямовані на зміну поведінки, є засобами первинної профілактики ІПСШ, а також запобігання небажаної вагітності, зокрема вони охоплюють:

- всебічну просвіту з питань сексуальності, консультування щодо ІПСШ та ВІЛ до і після тестування;
- консультування щодо більш безпечного сексу / зниження ризику, пропаганду використання презервативів;
- заходи, що орієнтовані на основні та вразливі групи населення, такі як підлітки, працівники секс-індустрії;
- освіту і консультування з урахуванням потреб підлітків.

Крім того, консультування може підвищити здатність людей розпізнавати симптоми ІПСШ та ймовірність того, що вони звернуться за медичною допомогою або порекомендують зробити це своїм сексуальним партнерам. Поряд з цим правильне і систематичне використання бар'єрних методів контрацепції (презервативів) є одним з найбільш ефективних методів захисту від ІПСШ.

На жаль, громадська необізнаність, відсутність відповідної підготовки у працівників охорони здоров'я і стійка широко поширена стигматизація за все, що пов'язано з ІПСШ, як і раніше, перешкоджають більш широкому та ефективному застосуванню цих профілактичних заходів.

Використана література

1. Глобальная стратегия сектора здравоохранения по ИППП 2016–2021 (ВОЗ, июнь 2016 г.).
2. Newman L. M., Rowley J., Vander Hoorn S. et al. Global estimates of the prevalence and incidence of four curable sexually transmitted infections, PLoSOne 2015.
3. Кисина В. И., Гущин А. Е., Колиева Г. Л., Потекаев Н. Н. Урогенитальные инфекции, передаваемые половым путем: проблемы сложившейся практики ведения больных в дерматовенерологических учреждениях Москвы. Клиническая дерматология и венерология. 2013; №6:6772.
4. Lanjouw E. et al. 2015 European guideline on the management of Chlamydia trachomatis infections / Int J STD AIDS OnlineFirst, 2015, Nov 24.
5. WHO Guidelines for the Treatment of Chlamydia trachomatis. Geneva: World Health Organization; 2016.
6. Workowski KA, Bolan GA, Centers for Disease Control and Prevention: Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2015. MMWR Recomm Rep. 2015; 64(RR-03): 1–137.
7. Федеральные клинические рекомендации. Дерматовенерология 2015: Болезни кожи. Инфекции, передаваемые половым путем.– 5-е изд., перераб. и доп.– М.: Деловой экспресс, 2016.– 768 с.
8. Rowley J, Vander Hoorn S, Korenromp E, et al.: Chlamydia, gonorrhoea, trichomoniasis and syphilis: Global prevalence and incidence estimates, 2016. Bull World Health Organ. 2019; 97(8): 548–562.
9. Jackie Sherrard, Janet Wilson, Gilbert Donders, Werner Mendling, Jørgen S Jensen. 2018 European (IUSTI/WHO) International Union Against Sexually Transmitted Infections (IUSTI) World Health Organisation (WHO) Guideline on the Management of Vaginal Discharge. Int J STD AIDS. 2018 Nov;29(13):1258–1272.

10. European Branch of the International Union against Sexually Transmitted Infections (IUSTI Europe) and the European Office of the World Health Organisation (WHO-Europe).
11. Ginocchio C. C., Chapin K., Smith J. S. Prevalence of *Trichomonas vaginalis* and coinfection with *Chlamydia trachomatis* and *Neisseria gonorrhoeae* in the United States as determined by the Aptima *Trichomonas vaginalis* nucleic acid amplification assay. *J Clin Microbiol.* 2012; 50: 2601.
12. Mielczarek E, Blaszkowska J: *Trichomonas vaginalis*: Pathogenicity and potential role in human reproductive failure. *Infection.* 2016; 44(4): 447–58.
13. Australian STI Management guidelines for use of primary care. *Trichomoniasis.* ASHA; 2018.
14. Howe K, Kissinger PJ: Single-Dose Compared With Multidose Metronidazole for the Treatment of Trichomoniasis in Women: A Meta-Analysis. *Sex Transm Dis.* 2017; 44(1): 29–34.
15. Kissinger P, Muzny CA, Mena LA, et al.: Single-dose versus 7-day-dose metronidazole for the treatment of trichomoniasis in women: an open-label, randomised controlled trial. *Lancet Infect Dis.* 2018; 18(11): 1251–9.
16. Henien M, Nyirjesy P, Smith K: Metronidazole-Resistant Trichomoniasis: Beneficial Pharmacodynamic Relationship With High-Dose Oral Tinidazole and Vaginal Paromomycin Combination Therapy. *Sex Transm Dis.* 2019; 46(1): e1–e2.
17. Gendelman SR, Pien LC, Gutta RC, et al.: Modified oral metronidazole desensitization protocol. *Allergy Rhinol (Providence).* 2014; 5(2): 66–9.
18. Sheehy O, Santos F, Ferreira E, et al.: The use of metronidazole during pregnancy: A review of evidence. *Curr Drug Saf.* 2015; 10(2): 170–9.
19. WHO Guidelines for the Treatment of Genital Herpes Simplex Virus. Geneva: World Health Organization; 2016.
20. Sexually Transmitted Disease Surveillance, 2011. Centers for Disease Control and Prevention. <http://www.cdc.gov/std/stats>.
21. Sobel J. D., Subramanian C., Foxman B. et al. Mixed vaginitis-more than coinfection and with therapeutic implications. *Curr Infect Dis Rep.* 2013; 15: 104.
22. Lis R., Rowhani-Rahbar A., Manhart L. E. *Mycoplasma genitalium* infection and female reproductive tract disease: a meta-analysis. *Clin Infect Dis.* 2015; 61 (3): 418–426.
23. Peuchant O., Le R. C., Desveaux C. et al. Screening for *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*, and *Mycoplasma genitalium* should it be integrated into routine pregnancy care in French young pregnant women? *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2015; 82: 14–19.

24. Manhart L. E., Gillespie C. W., Lowens M. S. Standard treatment regimens for nongonococcal urethritis have similar but declining cure rates: a randomized controlled trial. *Clin Infect Dis*. 2013; 56: 934–942.
25. Vandepitte J., Weiss H. A., Bukonya J. et al. Association between *Mycoplasma genitalium* infection and HIV acquisition among female sex workers in Uganda: evidence from a nested case-control study. *Sex Transm Infect*. 2014; 90 (7): 545–549.
26. Ison CA, Fifer H, Gwynn S, Horner P, Muir P, Nicholls J, Radcliffe K, Ross J, Taylor-Robinson D, White J. Highlighting the clinical need for diagnosing *Mycoplasma genitalium* infection. *Int J STD AIDS*. 2018 Jun;29(7):680–686.
27. Vallely LM, Egli-Gany D, Pomat W, Homer CS, Guy R, Wand H, Silver B, Rumbold AR, Kaldor JM, Low N, Vallely AJ. Adverse pregnancy and neonatal outcomes associated with *Neisseria gonorrhoeae*, *Mycoplasma genitalium*, *M. hominis*, *Ureaplasma urealyticum* and *U. parvum*: a systematic review and meta-analysis protocol. *BMJ Open*. 2018 Nov 28;8(11): e024175.
28. Canadian Guidelines on Sexually Transmitted Infections. 2016. <https://www.canada.ca/en/public-health/services/infectious-diseases/sexual-health-sexually-transmitted-infections/canadian-guidelines.html>
29. 2016 European guideline on *Mycoplasma genitalium* infections Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines, 2015.
30. 2018 BASHH UK national guideline for the management of infection with *Mycoplasma genitalium*. 2018. <https://www.bashhguidelines.org/media/1198/mg-2018.pdf>

Гіперплазія ендометрія у жінок репродуктивного віку

Горбань Н.Є., д.м.н.

Актуальність

Актуальність проліферативних захворювань матки обумовлена значним зростанням їх частоти та складністю у визначенні тактики ведення таких хворих [1, 2]. Гіперпроліферативні процеси ендометрія (ГПЕ) являють собою патологічну дифузну або вогнищеву проліферацію слизової оболонки матки з переважним ураженням залозистих структур та в незначному ступені її стромального компоненту. Відомий той факт, що своєчасна діагностика і лікування поліпа і гіперплазії ендометрія є ефективним способом профілактики онкопатології матки.

Рак ендометрія залишається одним з найпоширеніших онкологічних захворювань серед усіх злоякісних пухлин жіночої репродуктивної системи [3, 4]. Заходи профілактики раку націлені як на лікування передракових захворювань, так і на виявлення доклінічних ознак онкологічного процесу. У більшості випадків розвиток раку ендометрія є кінцевим етапом послідовних проліферативних змін ендометрія. За даними Європейського товариства медичної онкології, щорічно в Європі реєструється понад 81 500 нових випадків раку ендометрія, та ця тенденція до зростання захворюваності триває [4]. У Сполучених Штатах Америки рак ендометрія в 2014 році діагностовано у 52 630 жінок, а 8 590 пацієнток загинули від цього захворювання протягом року [5]. На даний час спостерігаються несприятливі тенденції щодо зростання захворюваності серед пацієнток репродуктивного віку (понад 25 % від загальної кількості хворих) [4, 5]. Найбільш ефективний спосіб попередження раку ендометрія — це рання діагностика і лікування ГПЕ [6, 7].

Важливу роль в оцінці ризику розвитку патології ендометрія має визначення факторів ризику. Найбільш відомими з них є: вік старше 35 років, відсутність вагітностей, пізні настання менопаузи, раннє менархе, захворювання печінки і жовчного міхура, аутоімунні процеси, ожиріння, куріння, сімейний анамнез раку ендометрія, яєчників, товстого кишечника, діабет 2 типу [6, 7, 8].

Згідно з літературними даними, провідне значення в етіопатогенезі ГПЕ відводиться надлишковій естрогенній стимуляції, що поєднується з недостатністю прогестерону, гормон-незалежною проліферацією, запаленням, зниженим апоптозом, патологічному неоангіогенезу, а також порушенням імунного статусу в ендометрії. Ключовими ланками реалізації каскаду таких механізмів є

процеси взаємодії широкого спектра цитокінів: факторів некрозу пухлин, хемокінів, інтерферонів, факторів росту та ін. Ці цитокіни характеризуються рядом медико-біологічних ефектів (регуляція імунної відповіді, участь в запальних реакціях, контроль апоптозу, проліферації і ангиогенезу) та можуть бути залучені в етіопатогенез ГПЕ [9, 10, 11].

Класифікація

Згідно міжнародній класифікації хвороб X перегляду (МКХ-10) виділяють наступні ГПЕ:

- N84. Поліп жіночого статевого органу
- N84.0 Поліп тіла матки. Поліп ендометрія
- N85 Інші незапальні ураження матки, за винятком шийки матки
- N85.0 Залозиста гіперплазія ендометрія: кістозна, залозисто-кістозна, поліпоподібна
- N85.1 Аденоматозна гіперплазія ендометрія. Гіперплазія ендометрія атипова (аденоматозна).

Протягом тривалого часу найбільш поширеною і прийнятною для вітчизняних морфологів і гінекологів залишалась «Гістологічна класифікація пухлин жіночого статевого тракту», яка була розроблена експертами Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) в 1975 році [1, 9, 12]. Вона включає дві групи ГПЕ:

А. Доброякісні:

1. Поліп ендометрія.
2. Гіперплазія ендометрія.

Б. Атипова гіперплазія ендометрія.

У 1994 р. ВООЗ була прийнята 2-а редакція класифікації пухлин жіночої статевий системи, за якою виділяють наступні види гіперплазії ендометрія:

1.1. Гіперплазія ендометрія — проліферація ендометріальних залоз без цитологічної атипії:

1.1.1. Проста гіперплазія ендометрія.

1.1.2. Комплексна, або складна (аденоматоз), гіперплазія ендометрія. Відрізняється від простої гіперплазії ендометрія структурною перебудовою залоз і проліферацією залоз епітелію.

1.2. Атипова гіперплазія ендометрія — проліферація ендометріальних залоз з ознаками цитологічної атипії:

1.2.1. Проста атипова гіперплазія ендометрія.

1.2.2. Комплексна, або складна, атипова гіперплазія ендометрія. Має ознаки клітинного і ядерного поліморфізму поряд з дезорганізацією епітелію ендометріальних залоз.

Поліп ендометрія в класифікації ВООЗ (1994 р.) окремо не виділений, оскільки він трактується як результат продуктивного хронічного ендометриту, що вимагає адекватного протизапального лікування [13].

Основу класифікації ВООЗ (1994 р.) склали результати досліджень R. Kurman і P. Kaminski, які в 1985 році визначили кореляцію між морфологічними особливостями гіперплазії ендометрія та клінічним результатом захворювання. Дослідження цих вчених показало, що ризик розвитку аденокарциноми ендометрія

метрія склав 23 % при атипівій гіперплазії ендометрія і тільки 2 % при неатипівій її формі, що визначило важливість розмежування цих станів [12].

Одним з недоліків системи класифікації BOO3 є її недосконалість щодо діагностики передракових уражень [5]. Саме цей факт сприяв розвитку альтернативних схем, однією з яких стала система класифікації *endometrial intraepithelial neoplasia* (EIN) — «ендометріальна інтраепітеліальна неоплазія». Основа системи EIN спирається на ряд досліджень, в яких була вивчена експресія фосфатази та гомолога тензіна (PTEN) залозами ендометрія. Показано, що експресія PTEN статистично значимо корелює з розвитком аденокарциноми ендометрія. На практиці критерії діагностики EIN не повністю відрізняються від тих, які використовуються в системі BOO3 і в основному зосереджені на аналізі співвідношення залозистих елементів та стромальної тканини [14]. В системі EIN це позначається як «відсотковий об'єм строми» і використовується для діагностики гіперплазії і передракових уражень ендометрія. Експресія PTEN також була запропонована в якості корисного маркера для системи EIN, проте виявлення експресії не є специфічним для передракових процесів ендометрія і може виявлятися в гістологічно нормальних тканинах, а також в неурегульованому проліферативному ендометрії [22]. Крім того, система EIN менш достовірна відносно виявлення та вираженості ядерної атипії, що призводить до невеликих розбіжностей в постановці остаточного діагнозу. Таким чином, незважаючи на те, що виявлення експресії PTEN в значній мірі дозволило вивчити молекулярні механізми розвитку аденокарциноми ендометрія, на даний час використання системи EIN не дозволяє достовірно оцінити ризики прогресування гіперплазії ендометрія в кожному конкретному випадку [5, 7].

У 2014 р. BOO3 запропоновано класифікацію гіперплазії ендометрія на підставі тільки двох категорій: без атипії та з атипією [12]. У класифікації BOO3 2014 р. терміни «атипова гіперплазія» і «ендометріальна інтраепітеліальна неоплазія» об'єднані в одну групу як синоніми. Поняття «атипія» не поділяється за ступенем вираженості змін і включає в себе весь спектр диспластичних змін від малого ступеня до *cancer in situ*. З клінічної точки зору доцільно вказувати, чи носить атипія вогнищевий або розповсюджений (дифузний) характер [15].

Проста гіперплазія ендометрія гістологічно характеризується наявністю щільно упакованих, кістозно розширених залоз різного розміру, розподілених нормальною строюю. Незважаючи на це, розподіл залоз при простій гіперплазії аналогічний картині, що спостерігається при неурегульованому проліферативному ендометрії, відмінною рисою в даній ситуації є відношення залоз до строми, що дорівнює 3:1. Найчастіше під час гістологічного дослідження також виявляються вільчасті клітини та елементи плоскоклітинної метаплазії. Відмінною особливістю простої гіперплазії від кістозної атрофії ендометрія є наявність стовпчастих клітин та мітотичних фігур, в той час як при кістозній атрофії спостерігаються плоскі або кубічні мітотично неактивні клітини [1, 5].

Комплексна гіперплазія без атипії виявляється на підставі наявності залоз з неправильною архітектурою і мізерною кількістю строми. Можливий також розвиток базальної гіперплазії з потовщенням базального шару слизової оболонки за рахунок проліферації залоз, розташованих в компактному прошарку ендометрія

та стромальної гіперплазії з появою великих, поліморфних ядер клітин строми. Як і при простій гіперплазії, виявляються війчасті клітини і плоскоклітинна метаплазія. Цитологічно епітеліальні клітини характеризується псевдостратифікацією (від одного до чотирьох шарів клітин), наявністю рівних овальних ядер з рівномірно розташованим хроматином, непомітними ядерцями і змінним числом мітозів [9, 15].

Атипова гіперплазія ендометрія передбачає наявність цитологічної атипії, яка полягає у відсутності полярності, збільшенні ядер і зміні їх форми, підвищенні ядерно-цитоплазматичного співвідношення, виявленні нерегулярних комплексів хроматину. Виразність змін залозистого компонента лежить в основі поділу атипової гіперплазії на просту і комплексну. Проста атипова гіперплазія ендометрія зустрічається досить рідко. Її відмінною ознакою є наявність атипії клітин залоз, хоча виражені структурні зміни самих залоз при цьому відсутні. Клітинний атипізм часто супроводжується тканинним атипізмом. Тому в практиці зазвичай зустрічається складна атипова гіперплазія (аденоматоз з атипією), при якій кількість неправильної форми залоз збільшена, розташовуються вони щільно. Епітеліальний прошарок залоз має нерівний внутрішній контур, стратифікований з втратою полярності, формує внутрішньозалозисті паростки у вигляді подушок або ділянок типу «залоза в залозі». На відміну від аденокарциноми, комплексна атипова гіперплазія ендометрія характеризується відсутністю стромальної інвазії [1, 16, 17].

Етіопатогенез

На даний час виявлено зв'язок між формою гіперплазії і рецепторним фенотипом ендометрія. Виділяють два типи естрогенових рецепторів (ER) — ER- α і ER- β , і 2 ізоформи рецепторів прогестерону (PR) — PR-A і PR-B. ER і PR виявляються як в епітеліальних, так і в стромальних клітинах ендометрія. ER і PR належать до суперсімейства ядерних рецепторів стероїдних гормонів, вони є ліганд-активованими транскрипційними факторами, які беруть участь в гормон-опосередкованій сигналізації і інгібуванні експресії генів, а також клітинній проліферації та диференціації в різних органах і тканинах [5]. Збільшення проліферації клітин у відповідь на введення естрогенів було виявлено в дослідженнях на мишачих моделях з нокаутом гена ER, що дозволило припустити роль ER в модуляції функції естрогенів і, отже, їх антипроліферативний вплив. Крім того, в літературі описані варіанти зміни структури рецепторів, що виникають внаслідок порушення транскрипції і сплайсингу. Наприклад, один з варіантів сплайсингу 5 екзону гену ER- α не виявляється в нормальному ендометрії, проте значне його підвищення було виявлено при гіперплазії ендометрія. Згодом було показано, що даний варіант гену ER- α призводить до конститутивної активації транскрипції ER- α -залежних генів під час відсутності гормону і, як наслідок, може призводити до трансформації клітин та подальшої пухлинної прогресії [18].

Дія прогестерону здійснюється через PR, і це є фізіологічним негативним регулятором дії естрогенів в ендометрії. PR-A діє як супресор транскрипції, а PR-B в якості активатора [19]. Передбачається, що основним значенням PR-A в ендометрії є даун-регуляція дії естрогенів шляхом запобігання активації рецеп-

торів. На противагу цьому PR-B в ендометрії діють як агоністи естрогену. У зв'язку з цим вважається, що PR-A грають важливу роль в запобіганні естроген-індукованого раку ендометрія, частково внаслідок зменшення ефектів PR-B. У кількох дослідженнях було продемонстровано зв'язок між аберантною експресією ізоформ PR і гіперплазією ендометрія. Крім того, авторами було показано, що зміна в співвідношенні PR-A/PR-B може передувати розвитку раку ендометрія.

На сьогоднішній день доведено, що проста і складна неатипова гіперплазія ендометрія є результатом абсолютної або відносної гіперестрогенії, в той час як атипова гіперплазія є прогресуючим моноклональним мутаційним пошкодженням з незалежним від гормонального впливу локальним розростанням. Ступінь ризику ракової трансформації при простій гіперплазії ендометрія досягає 3 %, при атиповій гіперплазії ендометрія — до 60 %. Виявлення атипової гіперплазії ендометрія становить значну небезпеку для розвитку аденокарциноми ендометрія. Найчастіше розвиток гіперплазії ендометрія пов'язаний з наявністю плоскоклітинної метаплазії. Важливо відзначити, що наявність і ступінь вираженості метаплазії має велике значення щодо прогнозу розвитку раку ендометрія [4, 5, 6, 20].

Гіперплазія ендометрія — це гетерогенне захворювання, морфологічні та клінічні прояви якого варіюють в широких межах від легких, оборотних залозистих розростань до важких, передракових станів. У жінок під час відсутності клінічних симптомів захворювання частота виявлення гіперплазії ендометрія без атипії становить близько 5 %, атипові гіперплазії — близько 1 % [5]. Найбільш часто гіперплазія ендометрія спостерігається у жінок з синдромом полікістозних яєчників та олігоменореєю і становить 20 % [11].

ГПЕ є частою причиною розвитку аномальних маткових кровотеч [20]. У 10-30 % випадків ГПЕ перебігає безсимптомно, що є причиною для пізньої діагностики передраку та раку ендометрія, тому жінкам групи ризику розвитку раку ендометрія навіть без клінічних проявів рекомендується скринінгове ультразвукове обстеження геніталій не менше 2 разів на рік.

Специфічних проявів, характерних для проліферативних процесів ендометрія в цілому і для кожної з нозологічних одиниць окремо, не існує. Клініка обумовлена абсолютною або відотною гіперестрогенією, прогестерон-дефіцитним станом, які викликають аномальні маткові кровотечі, ановуляторну безплідність, загальні симптоми, пов'язані з анемією (слабкість, підвищену стомлюваність, запаморочення тощо) [9].

Діагностика

Основними завданнями діагностики є: виявлення гіперпроліферативного процесу та клінічна інтерпретація результатів гістологічного дослідження ендометрія; встановлення гормонозалежності патологічного процесу і оцінка особливостей гормонального дисбалансу у пацієнтки.

Для діагностики патологічних процесів в ендометрії, вибору методу лікування і визначення подальшого прогнозу зараз використовується в основному ультразвуковий, ендоскопічний та гістологічний методи дослідження. Поліп

ендометрія як діагностична знахідка може бути виявлений при рентгенологічному дослідженні прохідності маткових труб пацієнток з безплідністю.

Перспективним, однак маловивченим напрямком в дослідженні патології ендометрія на молекулярному рівні, є визначення наявності метилювання гена ESR та мікросателітної нестабільності (microsatellite instability — MSI) пізніх локусів генома. Визначення метилювання гена ESR та MSI дозволить визначити чинники ризику розвитку у жінок з певним фенотипом різної патології ендометрія (гіперплазія, поліпи тощо). Наявність або відсутність таких прогностичних факторів, як метилювання гену ESR і MSI дозволить індивідуалізувати підходи до методів лікування (гормонотерапія, абляція ендометрія, гістеректомія тощо), виробити нові алгоритми лікування хворих з патологією ендометрія, оцінити ефективність і доцільність різних методів терапії, а також визначити ймовірність малігнізації процесу [1, 5, 9].

Одним з основних методів ранньої діагностики ГПЕ є ультразвукове дослідження, діагностична цінність якого особливо зростає при безсимптомному перебігу патології. Для діагностування ГПЕ перевагу надають використанню трансвагінальної ехографії, під час якої, крім визначення товщини ендометрія та ендометріально-маткового коефіцієнта (ЕМК) — відношення товщини ендометрія до величини передньо-заднього розміру матки — слід обов'язково оцінювати однорідність структури, особливості ехогенності та контурів М-ехо [21, 22].

У ранній доклінічній діагностиці ГПЕ для визначення показань до гістологічного дослідження не втратила своєї актуальності ультразвукова діагностика, переважно трансвагінальна ехографія з проведенням доплерографічних та доплерометричних досліджень ендометрія, кількісної оцінки його кровопостачання. Результати наукових досліджень встановили необхідність проведення УЗД органів малого таза не тільки в динаміці, а й відповідно до фази менструального циклу, що передуює госпіталізації, в разі підозри на ГПЕ. Це дозволить знизити відсоток хибнопозитивних висновків ГПЕ при виконанні УЗД і виключити невиправдану госпіталізацію. У разі виявлення ознак злоякісного новоутворення ендометрія при виконанні УЗД динамічний контроль не виправданий. Висновку УЗД досить для негайного виконання гістероскопії з біопсією ендометрія з мінімальним інтервалом між дослідженнями. Сучасні діагностичні методи, такі як комп'ютерна томографія та магнітно-резонансна томографія (МРТ), не завжди дозволяють диференціювати варіанти патології ендометрія [2].

Гістероскопія визнана «золотим стандартом» діагностики в патології порожнини матки, а з 2009 р. використовується режим вузькоспектральної візуалізації — narrow-band imaging (NBI), що дозволяє поліпшити спостереження за станом мікроструктур слизової оболонки і підслизових капілярів [5, 9, 17]. У великому багатоцентровому дослідженні доведено, що використання NBI значно підвищило чутливість гістероскопії навіть при атиповій гіперплазії ендометрія (60 % проти 20 %; $p < 0,005$) та прогностичні можливості позитивного результату (67 % проти 25 %; $p < 0,001$) в порівнянні із використанням гістероскопії тільки з білим світлом [23].

Верифікація остаточного діагнозу заснована на заключенні морфологічного дослідження зіскрібків стінок порожнини матки і цервікального каналу. Основним методом отримання зразків ендометрія для гістологічного дослідження є фракційне діагностичне вишкрібання цервікального каналу і порожнини матки, можливості якого значно збільшуються при використанні гістероскопії за 3-7 днів до чергової менструації.

Збір тканини ендометрія для дослідження можливий також шляхом аспіраційної (Пайпель) біопсії ендометрія. За точністю діагностики патологічних змін ендометрія аспіраційна біопсія не поступається діагностичному вишкрібанню. Чутливість методу складає 62,5-91,5 %, специфічність – 94 %, хибнопозитивні результати зустрічаються в 31 % випадків, помилково негативні – 7,9 %. Необхідно відзначити, що цей метод має такі суттєві переваги: може проводитися амбулаторно; є майже безболісною процедурою; тривалість проведення маніпуляції менше однієї хвилини; викликає мінімальну травматизацію, оскільки не вимагає розширення цервікального каналу; дозволяє отримати тканину з будь-яких відділів порожнини матки; знижує ризик запальних ускладнень [16, 17, 18].

На початковому етапі діагностичного алгоритму ГПЕ здійснюється:

- комплексна оцінка даних анамнезу;
- визначення гормонального статусу пацієнтки;
- виявлення ступеня гормонозалежності ГПЕ (оцінити клінічні симптоми прогестеронової недостатності (збільшення маси тіла, слабкість, зниження лібідо, депресія, головний біль, біль у суглобах, зміни настрою) і відносної естрогенної домінантності (гіпертензія, затримка солі і води, набряки, підвищене згортання крові, гіноїдне ожиріння, аутоімунний тиреоїдит з гіпотиреозом, мастодінія, гіперпроліферація епітелію проток молочних залоз, різного виду мастопатії);
- аналіз даних дослідження загального статусу кожної хворої з підозрою на ГПЕ і результатів загального, а також бімануального гінекологічного обстеження;
- оцінка симптоматики у пацієнток з ГПЕ, що вказує на наявність того чи іншого преморбідного стану (дисгормональні порушення метаболізму гормонів гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникової системи, екстрагенітальні обмінно-ендокринні порушення).

На наступному етапі діагностичного пошуку проводяться лабораторні дослідження (загальний аналіз крові з формулою, визначення кількості тромбоцитів і ретикулоцитів, тест на вагітність, коагулограма, антиген фактора Віллебранда при обтяженому сімейному анамнезі, тест на толерантність до глюкози при обтяженому сімейному анамнезі; визначення рівня тиреотропного, фолікулостимулюючого і лютеїнізуючого гормонів, естрадіолу, прогестерону, індексу вільного тестостерону, концентрації дегідроепіандростерон-сульфату, 17-оксипрогестерона, пролактину, кортизолу в добовій сечі; бактеріологічне і бактеріоскопічне обстеження на інфекції, що передаються статевим шляхом, у сексуально активних пацієнток) [1, 9, 13].

Заключний етап діагностичного алгоритму включає:

- збір тканини ендометрія або взяття аспірату з порожнини матки;

- роздільне вишкрібання слизової каналу шийки та порожнини тіла матки;
- гістероскопію за показаннями;
- цитологічне або патогістологічне дослідження ендометрія.

У зв'язку з широким впровадженням до клінічної практики гормональної терапії при клінічній інтерпретації морфологічних досліджень слід враховувати ятрогенні зміни ендометрія. Домінування гестагенів є причиною розвитку неповноцінної секреції, нерівномірної атрофії, нерегулярної регенерації, вогнищевोї стромальної гіперплазії і навіть осередкової аденоматозної гіперплазії. Високі концентрації прогестерону на тлі високого вмісту естрогенів сприяють інволютивним змінам в залозах і стромі або предецидуальним змінам строми ендометрія. Така картина може спостерігатися при застосуванні високодозованих комбінованих гормональних контрацептивів у збільшених дозах за гемостатичною схемою. Високі дози естрогенів на фоні зниженої продукції призводять до надмірної проліферації і кістозному розширенню залоз, до недорозвинення строми, що сприяє переважанню залозистого компонента, тобто виникнення гіперплазії.

Лікування

Лікування пацієнток з ГПЕ згідно з протоколом, затвердженим Наказом МОЗ України від 31.12.2004 р № 676, включає наступні етапи:

I етап – видалення зміненого ендометрія з наступним морфологічним дослідженням. Деталізація подальшої тактики лікування проводиться в залежності від виду патології ендометрія.

Традиційна тактика лікування хворих з гіперплазією слизової тіла матки передбачає проведення гормональної терапії протягом 3 міс. з наступним гістологічним дослідженням повного зіскрібка слизової. При відсутності клінічного і/або морфологічного ефекту консервативного лікування показано хірургічне втручання. Багато в чому ефективність гормональної терапії залежить від типу гормонального засобу, що призначається лікарем. Проте, не дивлячись на успіхи сучасної гормональної терапії, оперативне втручання, як і раніше, залишається провідним методом лікування пацієнток з гіперплазією слизової тіла матки [23, 24].

При стійких рецидивуючих ГПЕ, особливо що розвиваються на тлі захворювань залоз внутрішньої секреції, ожиріння, гіпертонічної хвороби, захворювань печінки, застосовують хірургічне лікування. Основним його методом у хворих з ГПЕ вважалася гістеректомія. Останнім часом відзначається тенденція до підвищення хірургічної активності при даній патології. У деяких країнах Європи і Північної Америки значно частіше, ніж це прийнято, вдаються до радикального оперативного втручання, особливо у жінок старше 40 років. Так, у Великобританії щорічно виконується до 100 тис. гістеректомій. При цьому частота післяопераційних ускладнень становить 9 %, з них 1 % є досить важкими. Летальність при цьому досягає 0,8 на 1000 хворих. У деяких випадках рекомендують абляцію ендометрія як альтернативу гістеректомії при лікуванні таких пацієнток [15, 25].

Серед ендохірургічних методів лікування пацієнток з ГПЕ найбільшого поширення набула електрохірургічна гістерорезектоскопія. Електрохірургічний

вплив на слизову тіла матки, більш відомий як «абляція ендометрія», об'єднує різні методи електрохірургічного впливу на ендометрій — безпосередньо деструкцію слизової за допомогою електродів з широкою основою або її резекцію з застосуванням електрода-петлі.

Електрохірургічна гістероскопія і гістерорезектоскопія є найбільш сучасними методами хірургічного лікування хворих з ГПЕ, субмукозною лейоміомою матки, внутрішньоматковими зрощеннями та перетинками. З впровадженням в клінічну практику гістерорезектоскопії частота радикальних операцій з приводу маткових кровотеч знизилася на 30-40 % [20].

Резектоскоп працює від монополярного струму, тому при використанні даного інструменту треба застосовувати неелектролітне, непровідне розширююче середовище, яке при попаданні до системного кровотоку не викличе виражених порушень гомеостазу. Резекція слизової оболонки забезпечує глибоке висічення ендометрія, включаючи навколишні шари м'язової тканини, і передбачає можливість отримання матеріалу для гістологічного дослідження. В той же час дана методика пов'язана з високим ризиком ускладнень.

Для забезпечення безпосереднього візуального контролю і доступу до порожнини матки при виконанні гістероскопічних хірургічних втручань використовується біполярна гістерорезектоскопічна система.

Абляція ендометрія електродом з широкою основою абсолютно безпечна щодо таких серйозних ускладнень, як поранення маткових судин і перфорації матки, проте не дозволяє отримати тканину для морфологічного аналізу. Термічна абляція ендометрія в порівнянні з характеристиками електродної або лазерної абляції простіша у виконанні і не менш ефективна.

Досягненням сучасної техніки є пристрої для внутрішньоматкової аплікації термічної енергії. Існує кілька різновидів таких аплікаторів, що виконують свою функцію за допомогою спеціальних кульок, які наповнюються рідиною, що нагрівається розташованою в центрі кульки спіраллю. Використання цих систем ефективно при патології ендометрія з метою знищення його надлишкового шару шляхом впливу термічної енергії.

Частота аменореї після абляції ендометрія коливається від 9 до 60%. Згідно з даними закордонної літератури, вагітність після абляції ендометрія настає в 0,24-0,7 % випадків. Ризик настання вагітності зростає у жінок з овуляторними циклами, які не використовують контрацепцію.

Останніми роками ведеться пошук і розробка способів безпечної доставки лазерної енергії до патологічних ділянок ендометрія. Застосовується діодний лазер для деструкції ендометрія у пацієнок з менорагіями, так звана ендометріальна лазерна внутрішньоматкова термальна терапія (Endometrial Laser Intrauterine Thermal Therapy, ELITT). Лазерне випромінювання досягає всіх ділянок порожнини матки, включаючи важкодоступні зони, такі як гирла маткових труб (що не завжди вдається за допомогою електрохірургічної гістерорезектоскопії). Під час гістологічного дослідження макропрепаратів (матка) виявляється повне руйнування ендометрія і прилеглих до нього ділянок м'язової тканини висотою 1-3,5 мм під впливом розсіяного діод-лазерного випромінювання. Віддалені результати ELITT показують, що у 62 % хворих з рецидиву-

ючими матковими кровотечами настає аменорея, у 38 % — менструації набувають мізерний характер.

II етап – гормональна терапія, спрямована на супресію ендометрія із застосуванням гестагенів і/або агоністів гонадотропін-рилізінг гормону (ГнРГ). Тривалість терапії – 6 місяців з повторним гістологічним дослідженням кожні 3 міс (при простій гіперплазії можлива гістологія через 6 міс при відсутності ультразвукових критеріїв гіперплазії). При наявності гіперплазії через 3 міс лікування — корекція терапії, а при атиповій гіперплазії — консультація гінеколога-онколога. Останнім часом з'явилися повідомлення щодо перспективного застосування нового синтетичного прогестину лінестренолу для лікування жінок з ГПЕ, який продемонстрував вищі показники зі зменшення проліферації в ендометрії (56,0 %) в порівнянні з медроксипрогестерону ацетатом (36,7 %) і норетистероном (37,0 %) в порівняльному рандомізованому проспективному дослідженні 82 пацієнток з ГПЕ без атипії.

За даними Кокранівської спільноти доказової медицини, при медикаментозному лікуванні гіперплазії без атипії ефективно призначення прогестагенів в безперервному режимі перорально або локально (внутрішньоматкова система з левоноргестрел — ЛНГ-ВМС). Однак ЛНГ-ВМС повинна бути першою лінією медикаментозного лікування, оскільки в порівнянні з пероральним призначенням прогестагенів забезпечує більш високу швидкість регресії захворювання з більш сприятливим профілем кровотеч і меншою кількістю побічних ефектів (рівень доказовості — А).

III етап – оптимізація гормонального статусу з метою попередження подальшого розвитку гіперестрогенемії.

У жінок репродуктивного віку з метою відновлення двофазного менструального циклу при необхідності збереження репродуктивної функції застосовуються комбіновані оральні контрацептиви з гестагеном, що володіє антипроліферативною дією на ендометрій, локальна гестагенна гормонотерпія (ЛНГ-ВМС) [24, 26].

IV етап – диспансерне спостереження протягом 5 років після ефективної гормональної терапії та 6 міс. після оперативного лікування (УЗД органів малого таза 2 рази на рік).

У рекомендаціях Американського коледжу акушерства і гінекології (American College of Obstetricians and Gynecologists, ACOG), Товариства гінекологічної онкології (Society of Gynecologic Oncology, SGO), в спільному керівництві з лікування гіперплазії ендометрія Британського товариства гінекологічної ендоскопії (BSGE) і Королівського коледжу акушерів і гінекологів (RCOG) викладено такі підходи до ведення пацієнток з ГПЕ [14, 25].

Так, гістероскопію з вишкрібанням ендометрія не можна розглядати в якості надійного методу лікування гіперплазії ендометрія, оскільки через 6 міс. у кожному 2-м випадку можливий рецидив процесу, а в кожному 10-му випадку — прогресування простої гіперплазії ендометрія в складну. З огляду на те, що у 70-80 % пацієнток спостерігається самостійна регресія простої гіперплазії ендометрія, при відсутності симптомів і факторів ризику, пацієнтці може бути запропоновано спостереження і контроль за станом ендометрія за допомогою біопсії ендометрія без призначення медикаментозної терапії. Гістологічний контроль проводиться

через 6 місяців, при збереженні гіперплазії ендометрія — медикаментозна терапія, при негативному результаті і відсутності симптомів — повторна біопсія ще через 6 міс. і зняття з обліку. При цьому жінка повинна бути проінформована про те, що ризик прогресування гіперплазії без атипії в рак становить менше 5 % за 20 років. Середня тривалість лікування ГПЕ у жінок, зацікавлених у вагітності, — 6 місяців. Режим терапії визначається віком і формою ГПЕ — циклічний (проста гіперплазія ендометрія) або безперервний (рецидивуюча гіперплазія ендометрія без атипії, або атипова гіперплазія ендометрія). При терапії гестагенами гістологічний контроль рекомендовано проводити кожні 3-6 місяців, на 7-10 день після кровотечі відміни, хоча на сьогодні немає доказів гарної якості оптимального режиму контролю ефективності такої терапії. Біопсія ендометрія може проводитися на тлі ЛНГ-ВМС.

Жінкам з високим ризиком рецидиву (ІМТ 35 кг/м² і більше або які проліковані пероральними прогестагенами) повинна бути рекомендована оцінка ендометрія 1 раз в 6 місяців, при отриманні 2 послідовних негативних біопсій має бути рекомендовано тривале щорічне спостереження. При виявленні атипової гіперплазії ендометрія показана консультація онкогінеколога.

Даних про ефективність консервативної терапії EIN за допомогою гестагенів недостатньо, тому консервативне лікування даної патології проводиться, тільки якщо пацієнтка наполягає на збереженні фертильності або є протипоказання до оперативного лікування. У разі EIN неприпустимі суправагінальна гістеректомія, морцеляція, абляція ендометрія.

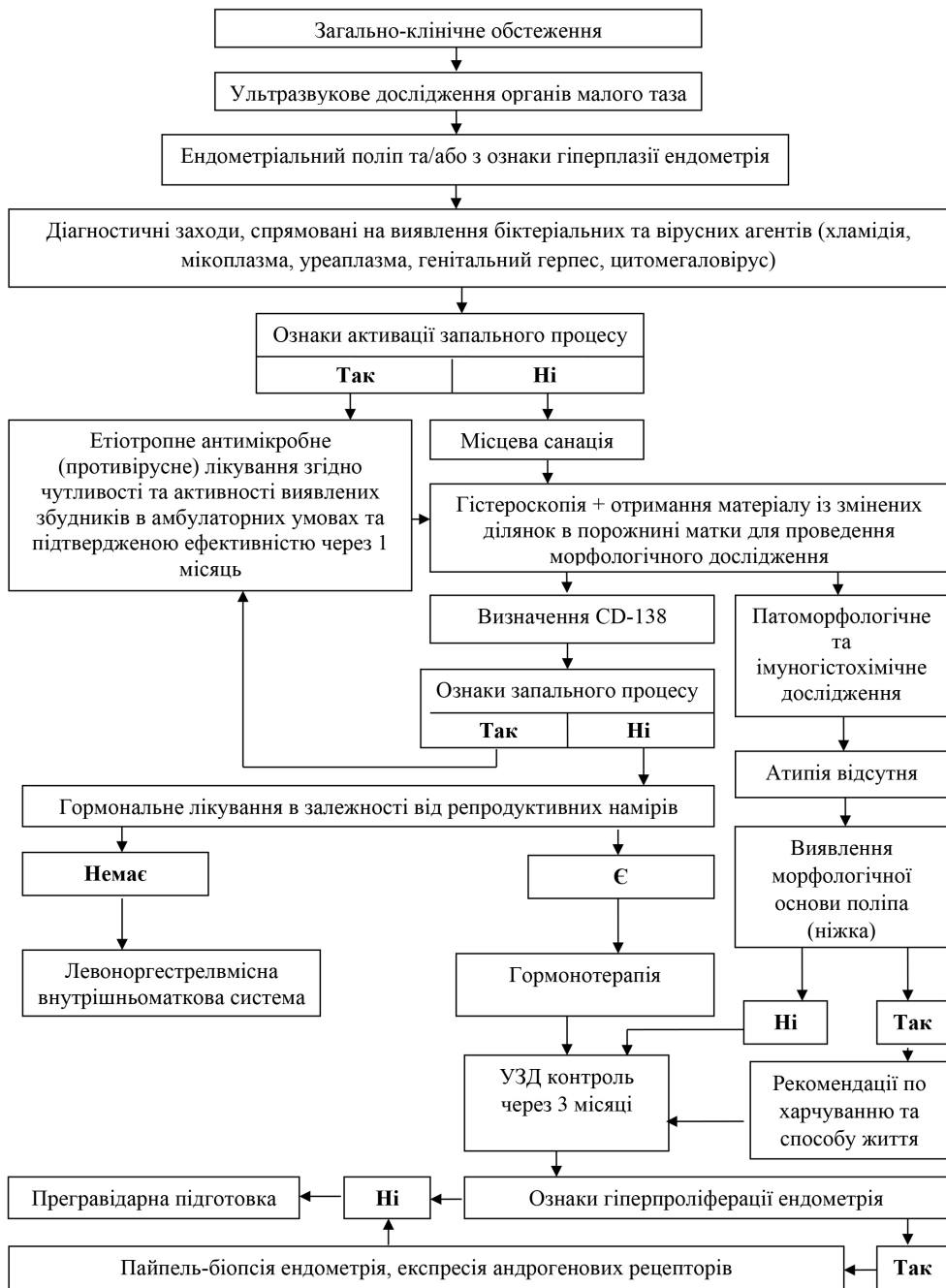
Медикаментозне лікування показано при гіперплазії без атипії при наявності симптомів, факторів ризику або якщо не стався регрес ГПЕ за 6 місяців спостереження, а також при атиповій гіперплазії ендометрія в репродуктивному періоді [7, 9]. Тривалість терапії повинна становити мінімум 6 місяців.

Основним методом лікування ГПЕ з атипією, згідно з новими рекомендаціями ACOG і SGO, є тотальна гістеректомія з/без придатків, що дозволяє повністю виключити можливість рецидиву. Таким чином, в медикаментозній терапії ГПЕ з атипією, згідно з даними доказової медицини, залишається безліч контраверсійних позицій. Так, незважаючи на накопичений величезний дослідницький досвід, відсутні стандартизовані дози і схеми, немає доказів високої якості, оптимальної тривалості і режиму (безперервний/циклічний) терапії гестагенами та оптимальної тривалості спостереження після лікування, стандартів частоти гістологічного контролю, а також стандарту для гістологічного контролю регресії ГПЕ з атипією.

Досвід останніх років, накопичений численними спостереженнями та підтверджений клінічної ефективністю лікування пацієнток репродуктивного віку з ГПЕ в ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України», дозволив нам створити схему діагностичних і лікувальних заходів, спрямованих на боротьбу з такою патологією, що представлено на покроковому алгоритмі (рис. 1).

Таким чином, запорукою успіху лікування ГПЕ є правильна інтерпретація результатів гістологічного дослідження і розуміння етіології та патогенезу виявлених змін. Важливими етапами діагностичного процесу є ультразвукове трансавагінальне дослідження, доплерометрія, гістероскопія, а також застосу-

Алгоритм діагностики та лікування жінок репродуктивного віку з гіперпроліферативною патологією ендометрія



вання уніфікованих сучасних класифікацій ГПЕ. Перспективним є застосування генетичних діагностичних методик, що дозволяють прогнозувати перебіг процесу, а також вибір тактики лікування.

Література

1. Запорожан В.Н. Современная диагностика и лечение гиперпластических процессов эндометрия / В.Н. Запорожан, Т.Ф. Татарчук, В.Г. Дубинина, Н.В. Косей // Репродуктивная эндокринология. – 2012. – № 1(3). – С. 5–12.
2. Сабанцев МА, Баженова ЛГ, Шрамко СВ, Левченко ВГ, Маркина ЛА, Хвостова ЕП. Информативность стандартных методов диагностики пролиферативных заболеваний эндометрия. Российский вестник акушер-гинеколога. 2017;1:63–66. doi: 10.17116/rosakush201717162-66
3. Arem H., Irwin M.L. Obesity and endometrial cancer survival: a systematic review // Int J Obes (Lond). – 2013. – Vol. 37 (5). – P. 634–9.
4. SGO Clinical Practice Endometrial Cancer Working Group Endometrial cancer: a review and current management strategies: part II // Gynecol Oncol. – 2014. – Vol. 134 (2). – P. 393–402.
5. Завалко АФ, Котельникова НА. Гиперплазия эндометрия – патогенетические аспекты, классификация и распространенность патологии среди пациенток репродуктивного возраста (обзор литературы). Вестник медицинского института «РЕАВИЗ». 2016;1:22–27.
6. Win A.K., Reece J.C., Ryan S. Family history and risk of endometrial cancer: a systematic review and meta-analysis // Obstet Gynecol. – 2015. – Vol. 125 (1). – P. 89–98.
7. Binder P.S., Mutch D.G. Update on prognostic markers for endometrial cancer // Womens Health (Lond Engl). – 2014. – Vol. 10 (3). – P. 277–88.
8. Esposito K., Chiodini P., Capuano A. Metabolic syndrome and endometrial cancer: a meta-analysis // Endocrine. – 2014. – Vol. 45 (1). – P. 28–36.
9. Подгорная А.С. Проллиферативные процессы эндометрия: современное состояние проблемы / А.С. Подгорная, и др. – Гомель: ГУ «РНПЦ РМ и ЭЧ», 2017. – 33 с.
10. Shafiee M.N., Chapman C., Barrett D. Reviewing the molecular mechanisms which increase endometrial cancer (EC) risk in women with polycystic ovarian syndrome (PCOS): time for paradigm shift? // Gynecol Oncol. – 2013. – Vol. 131 (2). – P. 489–92.
11. Haoula Z., Salman M., Atiomo W. Evaluating the association between endometrial cancer and polycystic ovary syndrome // Hum Reprod. – 2012. – Vol. 27. – P. 1327–1331.
12. Kurman, R.J., Carcangiu ML, Herrington CS, Young RH, editors. WHO Classification of Tumours of Female Reproductive Organs. 4th ed. [Lyon]: IARC; 2014.
13. Puente E, Alonso L, Laganà AS, Ghezzi F, Casarin J, Carugno J. Chronic endometritis: old problem, novel insights and future challenges. Int J Fertil Steril. 2020; 13(4): 250-256. doi: 10.22074/ijfs.2020.5779.
14. ACOG Committee Opinion No. 631. Endometrial intraepithelial neoplasia // Obstet Gynecol. – 2015. – Vol. 125 – P. 1272–1278.
15. Андреева Ю.Ю. Опухоли тела и шейки матки. Морфологическая диагностика и генетика / Ю. Ю. Андреева, Г. А. Франк. — М.: Практическая медицина, 2015. — 304 с.
16. Costales A.B., Schmeler K.M., Broaddus R. Clinically significant endometrial cancer risk following a diagnosis of complex atypical hyperplasia // Gynecol Oncol. – 2014. – Vol. 135 (3). – P. 451–4.
17. Оразов МР. Дискуссионные вопросы ведения пациенток с гиперплазией эндометрия. Журнал для непрерывного медицинского образования врачей. 2016;3:46– 58.

18. Că răuleanu A., Lupașcu I.A., Că răuleanu D.M. Clinico-epidemiological study of endometrial hyperplasia — a risk factor for the development of endometrial carcinoma? // *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi*. – 2015. – Vol. 119 (1). – P. 154–61.
19. Li X., Feng Y., Lin J.F. Endometrial progesterone resistance and PCOS // *J Biomed Sci*. – 2014. – Vol. 21. – P. 2–13.
20. George A. Vilos, Ayman Oraif, Angelos G. Vilos, Helen Ettler et al. Long-term clinical outcomes following resectoscopic endometrial ablation of non-atypical endometrial hyperplasia in women with abnormal uterine bleeding // *JMIG*. 2014. URL: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jmig.2014.07.009>
21. RCOG/BSGE Joint Guideline. Management of Endometrial Hyperplasia / Green-top Guideline No. 67. — 2016. — P.1-30.
22. Uglietti, A. Endometrial polyps detected at ultrasound and rate of malignancy / A. Uglietti [et al.] // *Arch. Gynecol. Obstet*. – 2014. – Vol. 289 (4). — 839-843.
23. Tinelli R, Surico D, Leo L, Pinto V, Surico N, Fusco A, Cicinelli M, Meir Y and Cicinelli E. Accuracy and efficacy of narrow-band imaging versus white light hysteroscopy for the diagnosis of endometrial cancer and hyperplasia. *Menopause*. 2011;18:9:1026-1029.doi: 10.1097/gme.0b013e31821221cd
24. Manal M. El Behery, Hend S. Saleh, Moustafa A. Ibrahim, Ebtesam M. Kamal et al. Levonorgesterl-releasing intrauterine device versus dydrogesterone for management of endometrial hyperlasia without atypia // *Reprod. Sci*. 2014. Vol. 22, N 3. P. 329–334.
25. Cancer Research UK. Uterine cancer incidence statistics. Uterine cancer incidence by UK region [[http://www.cancerresearchuk.org/health-professional/cancer-statistics/statistics-by-cancer-type/uterine cancer/incidence#heading -Zero](http://www.cancerresearchuk.org/health-professional/cancer-statistics/statistics-by-cancer-type/uterine%20cancer/incidence#heading=Zero)]. Accessed 2015 Nov 25.
26. Hui Zhang, Lei Yan, Yun Bai, Chunyan Li et al. Dual-specifity phosphatase 6 predicts the sensitivity of progestin therapy for atypical endometrial hyperplasia// *Gynecol. Oncol*. 2015. Vol. 136. P. 549–553. URL: [http://dx.doi.org/10.1016/j-ygyno.2014/11/08](http://dx.doi.org/10.1016/j.ygyno.2014/11/08)

Стан молочних залоз у жінок з порушенням репродуктивної функції

Дубенко О. Д., д.м.н.

Актуальність проблеми

У структурі захворюваності жіночого населення патологічні процеси молочних залоз (МЗ) займають провідне місце з частотою від 40 до 80%, за даними різних авторів. В останній час спостерігається тенденція до збільшення числа доброякісних захворювань молочних залоз, які діагностуються у кожної 4-ї жінки у віці, молодшому 30 років, і у 60% пацієнток старших 40 років. Їх частота становить 30–35%, в поєднанні з гінекологічними захворюваннями збільшується до 52–70%, а при безплідді — 76–82%. При цьому дифузна форма фіброзно-кістозної мастопатії зустрічається в 80% випадків, на долю вузлової її форми випадає 20% всіх випадків, із них 18% — фіброаденоми, 2% — рак МЗ (РМЗ) у жінок репродуктивного віку, який лідирує в структурі злоякісних новоутворень [1–5].

Класифікація

Мастопатії являють собою групу гетерогенних захворювань, які мають складну клінічну і гістологічну картину, що дуже ускладнює не тільки діагностику, а й термінологічне визначення дифузних процесів. Якщо з приводу класифікацій вузлових утворень значних розбіжностей у фахівців не виникає, то щодо дифузних форм є певні складнощі, що не дозволяють ввести досить широкий спектр змін в жорсткі класифікаційні рамки. Захворювання молочної залози поза вагітністю, що об'єднуються загальним терміном «мастопатія», називають також «дисгормональними дисплазіями». Даний термін, що не відрізняється точністю, відображає в певній мірі патогенез і частково морфологічні зміни. На сьогоднішній день існує значна кількість класифікацій дисгормональних дисплазій, кожна з яких певною мірою відображає прогресивні і регресивні зміни. КОД МКБ-10: хвороби молочної залози (N60-N64):

- N60 Доброякісна дисплазія молочної залози.
- N60.0 Солітарна кіста молочної залози. Кіста молочної залози.
- N60.1 Дифузна кістозна мастопатія. Кістозна молочна залоза.
- N60.2 Фіброаденоз молочної залози.
- N60.3 Фібросклероз молочної залози. Кістозна мастопатія з проліферацією епітелію.
- N60.4 Ектазія протоку молочної залози.
- N60.8 Інші доброякісні дисплазії молочної залози.

- N60.9 Доброякісна дисплазія молочної залози неуточнена.
- N61 Запальні хвороби молочної залози.
- N62 Гіпертрофія молочної залози.
- N63 Утвір в молочній залозі неуточнений.
- N64 Інші хвороби молочної залози.
- N64.0 Тріщина і нориця соска.
- N64.1 Жировий некроз молочної залози.
- N64.2 Атрофія молочної залози.
- N64.3 Галакторея, не пов'язана з дітонародженням.
- N64.4 Мастодинія.
- N64.5 Інші ознаки і симптоми з боку молочної залози.
- N64.8 Інші уточнені хвороби молочної залози.
- N64.9 Хвороба молочної залози, що неуточнена.

Запропоновано безліч класифікацій фіброзно-кістозної хвороби МЗ, однак жодна з них повною мірою не відображає всього різноманіття морфологічних змін у тканинах МЗ. Найбільшого поширення набула класифікація Н.І. Рожкової (1993), що виділяє наступні форми мастопатії, які можна відзначити на рентгенограмах і при морфологічному дослідженні: дифузна фіброзно-кістозна мастопатія з переважанням залозистого компоненту (аденоз); дифузна фіброзно-кістозна мастопатія з переважанням фіброзного компоненту; дифузна фіброзно-кістозна мастопатія з переважанням кістозного компоненту; змішана форма дифузійної фіброзно-кістозної мастопатії; склерозуючий аденоз; вузлова фіброзно-кістозна мастопатія [5]. Існує класифікація, заснована на поділі мастопатії за ступенем вираженості проліферації: I ступінь — фіброзно-кістозна мастопатія без проліферації; II ступінь — фіброзно-кістозна мастопатія з проліферацією епітелію без атипії; III ступінь — мастопатія з атиповою проліферацією епітелію. Причому II і III ступінь відносять до передпухлинних станів. На частку мастопатії I ступеня доводиться 70%, II ступеня — 21% і III ступеня — 5% випадків. Існує думка, що непроліферативна форма може також відігравати певну роль в канцерогенезі МЗ. Ряд авторів описують слизову метаплазію епітелію кіст і звертають особливу увагу на цей вид метаплазії, як на фактор, що підвищує ступінь ризику розвитку раку. Ризик малігнізації при непроліферативній формі становить 0,86%, при помірній проліферації — 2,34%, при значно вираженій проліферації — 31,4%. За даними гістологічних досліджень операційного матеріалу, РМЗ поєднується з доброякісними дисплазіями молочних залоз (ДДМЗ) в 46% випадків [1, 2, 5].

Відмінною особливістю МЗ є складність чіткого диференціювання фізіологічних і патологічних змін, а також різних типів доброякісної дифузної патології. Це обумовлено тим, що нормальна **будова** МЗ характеризується значною варіабельністю залежно від віку, стану репродуктивної системи і періоду менструального циклу. МЗ — парний орган ектодермального походження, що відрізняється високою чутливістю як до екзогенних, так і до ендогенних чинників, зокрема конституційно-спадкових. МЗ людини проходить декілька стадій розвитку, починаючи з утробного життя та закінчуючи старістю. Ці зміни можна розділити на 2 групи: стадія, пов'язана з розвитком, та стадія диференціювання. Фаза розвитку включає ранні стадії морфогенезу залози: від епітелію соска до формування часточок і починається вже з 35 дня гестації. При формуванні часточок обидва процеси від-

бувають майже одночасно. В процесі росту та розвитку МЗ може формуватися 4 типи часточок [6]. Частки першого типу (незаймані), складаються із кластера альвеолярних зачатків навколо термінальної протоки (альвеолярний зачаток), котра більш розвинута, ніж термінальні бруньки, але більш примітивна, ніж кінцева структура, яка називається ацинусом. Більш високий проліферативний потенціал та схильність до неопластичного процесу саме у часток I типу. Кожний кластер складається приблизно з 11 альвеолярних зачатків. Термінальні протоки і альвеолярні зачатки вкриті двошаровим епітелієм. При формуванні часточок в МЗ дорослих жінок виділяють ще два типи ідентифікованих часточок, в додаток до вже описаних часток 1 типу. Вони позначенні як частки 2 та 3 типів. Еволюція часточок 1 типу в 2-й та 2-го типу в 3-й тип — це постійний процес подальшого розвитку нових альвеолярних бруньок. У часточках 2- і 3-го типів вони називаються каналцями, їх число збільшується від 11 в частках 1 та 2 типу і до 81 в часточках 3-го типу. Перетворювання часточок 3 типу на часточки 4 типу відбувається протягом вагітності. Повне диференціювання МЗ — це послідовний процес, який займає декілька років, і в деяких випадках, якщо вагітність не настала, ніколи не доходить до кінця.

Будова молочних залоз відображено на рис. 1.

Розвиток МЗ в нейтральний і препубертатний періоди синхронізується із загальним ростом організму до досягнення статевої зрілості, хоча головні зміни починають відбуватись в пубертатному періоді. Розвиток МЗ знаходиться під контролем незліченного ряду таких гуморальних компонентів, як біологічні аміни, епідермальний фактор росту, простагландини, інсулін, центральні пептиди, тиреоїдні та стероїдні гормони [3,6].

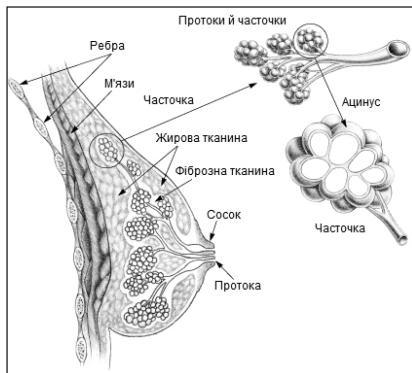


Рис. 1. Будова молочних залоз

Етіопатогенез

Мастопатія є доброякісним захворюванням. Однак у ряді випадків дана патологія може з'явитися проміжною стадією в розвитку злоякісного процесу. Оскільки доброякісні захворювання і РМЗ мають багато спільного в етіологічних факторах і патогенетичних механізмах, фактори ризику розвитку мастопатії й РМЗ багато в чому ідентичні. У виникненні і розвитку дисгормональних захворювань МЗ величезна роль відводиться стану гіпоталамо-гіпофізарної системи. Порушення нейро-гуморальної складової репродуктивного циклу веде до активації проліферативних процесів в гормонально залежних органах, в тому числі і в тканинах МЗ, які є мішенню для стероїдних гормонів яєчників, пролактину, плацентарних гормонів і опосередковано для гормонів інших ендокринних залоз організму. Вирішальна роль у розвитку мастопатії відводиться порушенню співвідношення між естрогенами і прогестероном. Естрогени впливають на розвиток сполучної тканини і протоків. Очевидно, що це може привести до проліферативних процесів в тканинах

МЗ. В даний час передбачають три рівноцінні механізми проліферативної дії естрогенів на МЗ:

- пряма стимуляція клітинної проліферації за рахунок взаємодії естрадіолу, пов'язаного естрогенним рецептором з ядерною ДНК;
- непрямий механізм — за рахунок індукції синтезу чинників росту, що діють ауто- або паракринно;
- стимуляція клітинного росту за рахунок негативного зворотного зв'язку, згідно з якою естрогени нівелюють ефекти, що інгібують чинники росту. Стимулюють проліферацію і диференціювання епітеліальних клітин МЗ та гальмують апоптоз наступні чинники зростання і протоонкогени: епідермальний фактор росту (ЕФР); інсуліноподібні фактори росту I і II типу (ІПФР-1 і ІПФР-П); а-трансформуючий фактор росту (а-ТФР) і протоонкогени: c-fos, c-myc, c-jun.[1–5,7–9]. Прогестерон впливає на зростання альвеол, часточок, призводячи до розвитку в них залозистої трансформації. Залежно від дози і тривалості впливу прогестерон потенційно може видозмінювати відповідь як нормальних, так і ракових клітин МЗ на різних рівнях: за допомогою стимуляції продукції 17- β -гідроксистероїддегідрогенази і естронсульфаттрансферази, які швидко окислюють естрадіол в менш активний естрон і потім пов'язують останній, перетворюють його на неактивний естрон сульфат; дозрівання і диференціювання епітелію альвеол, який піддається подальшому клітинному діленню; down-регуляція естрогенних рецепторів в епітелії МЗ, що проявляється зниженням проліферації клітин, викликаній естрогенами; модуляції апоптозу мітогенних протоонкогенів, таких як c-myc і c-fos. Таким чином, поряд зі зниженням експресії рецепторів естрогенів, прогестерон зменшує локальний рівень активних естрогенів, обмежуючи тим самим стимуляцію проліферації тканин МЗ [1–5,7,8].

Подібно естрогенам прогестерон також опосередковано впливає на клітинну проліферацію епітелію МЗ — через фактори росту. Після впливу прогестерону ефекти факторів росту проявляються відтерміновано, причому між самими факторами росту існує взаємодія, які виражається в зміні їх експресії та зв'язку з рецепторами. Різностямовано впливаючи на проліферацію, індуковані прогестероном чинники росту, ймовірно, обумовлюють протилежні ефекти прогестерону на тканини. Неоднозначний вплив прогестерону на тканини МЗ також пов'язаний з його впливом на А- і В-типи рецепторів прогестерону. Хоча обидва типи рецепторів зв'язуються з прогестероном, функціональна активність їх різна. У той час як В-тип забезпечує вплив прогестерону на клітину, А-тип супресує його активність. У різних тканинах-мішенях прогестерону співвідношення різних типів рецепторів може визначати чутливість цих тканин до дії даного гормону. Встановлено, що в нормі співвідношення цих двох типів рецепторів рівне, однак при розвитку диспластичних процесів у МЗ в її тканинах починає переважати один тип рецепторів, забезпечуючи тим самим чутливість МЗ до впливу прогестерону, причому співвідношення двох типів рецепторів варіює у різних пацієнток [2,5–7]. Таким чином, однією з провідних причин патології МЗ є прогестерондефіцитний стан (абсолютна або відносна гіперестрогенія), що приводить до зміни співвідношення сполучнотканинного і залозистого компонентів, а потім до проліферації.

Відомо, що дисгормональні захворювання МЗ часто зустрічаються у жінок, які страждають на неврастенію, мають часті стреси, які призводять до зміни секреторної функції ендокринних органів. Однак більш значуща роль відводиться гінекологічним захворюванням, таким як неплідність, нейроендокринні синдроми, міома матки, ендометріоз. Є чітка кореляційна залежність особливостей формування патології МЗ від рівня і характеру гормональних порушень. Роль прогестерондефіцитних станів у генезі захворювань МЗ добре простежується при синдромі полікістозних яєчників (СПКЯ) — захворюванні, що характеризується стійкою олігоменореєю, ановуляцією, гірсутизмом, ожирінням, неплідністю. У переважній більшості хворих в структурі МЗ преvalюють інволютивні зміни, які можуть проявлятися у вигляді тотальної жирової трансформації або фіброзно-жирової перебудови. Різко виражений аденоз у МЗ визначається в рідкісних випадках, коли СПКЯ поєднується з однією з форм гіперплазії ендометрія. У жінок, які страждають на СПКЯ, при застосуванні прямих індукторів овуляції, в поєднанні з агоністами гонадотропін рилізінг-гормонів для підвищення ефективності лікування неплідності, стан МЗ поліпшується [1, 2, 5, 7, 8].

Роль яєчникових гормонів у формуванні патології МЗ особливо чітко простежується у хворих, які страждають на гіперпластичні захворювання геніталій, до яких належать різні за клінічними проявами патологічні процеси, такі як міома матки, ендометріоз, рецидивна гіперплазія і поліпоз ендометрія. Саме у цієї групи жінок розвиваються найбільш виражені патологічні зміни в МЗ. Особливе місце серед захворювань геніталій, в зв'язку з її частотою, займає міома матки. У репродуктивному віці захворювання зустрічається в 10–30%. Патологічні зміни в МЗ виявляються у 82% хворих, міома матки часто розглядається як маркер ризику розвитку патології МЗ. Простежується тенденція щодо наростання змін в залозах в залежності від тривалості існування міоми, тобто при диспансерному спостереженні таких хворих слід передбачити поглиблене обстеження МЗ, своєчасно проводити лікування (гормональне, оперативне). У жінок з міомою матки переважає розвиток фіброзної і фіброзно-кістозної форм мастопатії і є тенденція до формування вузлових утворень [1, 7, 8, 9, 10].

Найбільш виражені форми мастопатії з гіперплазією залозистої тканини виникають у хворих з ендометріозом. У зв'язку з високою поширеністю ендометріозу, вивчення стану МЗ при цій патології має велике практичне значення, оскільки зміни зустрічаються майже в 77% випадків. Відомо, що естрогенові та прогестеронові рецептори в осередках ендометріозу біологічно неактивні, тому МЗ, як органи-мішені стероїдних гормонів приймають на себе «гормональний удар», що веде до розвитку і поглиблення гіперпластичних процесів в МЗ. Особливістю реакції МЗ при гіперпластичних процесах внутрішніх статевих органів є розвиток проліферативних форм, обумовлений переважанням гіперплазії залозистої тканини — аденозом або залозисто-фіброзними змінами [33, 68, 193, 292].

Ступінь гіперплазії тканини МЗ обумовлена станом менструальної функції і найбільш виражені зміни спостерігаються при овуляторних циклах, оскільки у цих хворих відзначається високий вміст естрогену і прогестерону. При недостатності лютеїнової фази частіше зустрічаються помірні прояви мастопатії. При ановуляторному циклі ступінь вираженості гіперпластичних процесів нижча, ніж при нормальному циклі та при недостатності лютеїнової фази. Рівень естрадіолу не

відрізняється від норми, але відношення естрадіолу до прогестерону вище, ніж при нормальному менструальному циклі, – відносна гіперестрогенія. Таким чином, розвитку гіперпластичних процесів у МЗ сприяє як абсолютна гіперестрогенія при збереженому менструальному циклі, так і відносна — при недостатності лютеїнової фази і ановуляторних циклах.

При гіперандрогенії частіше розвивається мастопатія з переважанням фіброзу стромы, гіперплазії залозистих часточок спостерігається рідко, тільки при поєднанні гіперандрогенії з гіперпластичними процесами в матці. Причиною гіперандрогенії можуть бути відхилення у функції надниркових залоз у бік гіперкортицизму. При підвищеному виділенні глюкокортикоїдів має місце надниркова форма мастопатії. Надлишок глюкокортикоїдів у цих хворих веде до гіперглікемії, гіперліпідемії, артеріальної гіпертензії, що знаходить клінічне вираження в ожирінні, цукровому діабеті, атеросклерозі та гіпертонічній хворобі [1,2,5,7].

Запальні захворювання геніталій, в тому числі і специфічні, можуть бути причиною функціональних порушень в системі гіпоталамус-гіпофіз-яєчник. При цьому зміни в МЗ визначаються у 65%. У хворих з доброякісними пухлинами та пухлиноподібними захворюваннями яєчників в 70% випадків також є виражені зміни в МЗ.

Численні дослідження свідчать про зв'язок між підвищеною секрецією пролактину і зростанням захворювань МЗ. Однією з перших ознак гіперпролактинемії буває галакторея, при цьому виділення із сосків можуть бути прозорими або молозивними. Пролактин сприяє розвитку лактоцитів та секреції молока і є основним гормоном, що забезпечує лактацію. Є повідомлення, що у більшості нелікованих хворих з дифузною мастопатією вміст пролактину в крові знаходиться на верхній межі норми. Пролактин, викликаючи активне зростання епітеліальних клітин, підвищує чутливість до найактивнішої фракції естрогенів — естрадіолу, в зв'язку з чим може сприяти розвитку проліферативних процесів у тканинах МЗ. Пролактин здатний збільшувати число рецепторів естрогенів у залозах. Функціональна гіперпролактинемія обумовлює виникнення галактореї і аменореї. У МЗ переважають інволютивні процеси, ступінь вираженості яких обумовлюється формою захворювання. При органічному генезі гіперпролактинемії, що супроводжується аденомою гіпофізу, стійкою аменореєю, ановуляцією, різким зниженням концентрації естрогену і прогестерону, практично завжди спостерігається тотальна інволюція МЗ. При функціональній гіперпролактинемії на тлі відносно невисоких показників секреції пролактину при збереженому менструальному циклі або олігоменореї, МЗ більшою мірою зберігають свою будову, частіше з тенденцією до розвитку фіброзного компоненту [1,2,4,5,7].

При первинній гіпергонадротропній аменореї, що виникає у хворих з вродженим первинним дефіцитом розвитку яєчників (дисгенезії гонад), відсутність реакції статевих залоз на гонадотропіни викликає компенсаторне підвищення секреції ЛГ і ФСГ. У таких жінок МЗ практично відсутні або являють собою шкірну жирову складку. При проведенні ЗГТ спостерігається яскравий терапевтичний ефект, що полягає не тільки у відновленні менструальної функції, а і в помітному розвитку МЗ з відновленням їх внутрішньої будови. При вторинній гіпергонадотропній аменореї у жінок з раннім виключенням функції яєчників (до 36 років) відзначається відсутність стероїдогенезу в яєчниках на тлі надмірної стимуляції яєчників гонадо-

тропінами, внаслідок чого виникає аменорея, що супроводжується важким синдромом менопаузи. У хворих з синдромом резистентних яєчників у МЗ зберігаються всі структурні елементи; при цьому переважають фіброзні структури і жирова тканина. У хворих з синдромом виснажених яєчників, коли всі резервні можливості вичерпані, в МЗ виявляється тотальна жирова трансформація. Таким чином, літературні дані показують залежність стану МЗ від функції гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникової системи як в різні періоди життя жінки, так і при різноманітних патологічних станах [1,5,7].

Лікування безплідності супроводжується використанням препаратів, які стимулюють функцію яєчників, при цьому спостерігається значне підвищення рівня ендогенних гормонів, в першу чергу естрогенів. Застосування індукторів овуляції є дуже результативним в плані досягнення вагітності. Але результати їх впливу на МЗ дуже суперечливі. У більшості досліджень не виявлено взаємозв'язок з ризиком розвитку захворювань МЗ, не визначений ступінь ризику лікування безплідності. Ряд авторів виділяють групу ризику жінок з безплідністю і показують високий ризик розвитку раку грудей, асоційованого з пізнім віком перших пологів, їх відсутністю та спадковими чинниками. Не зважаючи на велику кількість досліджень, присвячених вивченню впливу екзогенних гормонів на тканину МЗ, питання гормональної терапії у жінок з безплідністю залишаються предметом постійної дискусії [1,3,8].

Гормони щитовидної залози (тироксин, трийодтиронін) відіграють важливу роль у морфогенезі і функціональному диференціюванні епітеліальних клітин МЗ. Дія тиреоїдних гормонів на МЗ може реалізуватися різними шляхами: безпосередньо або через дію на рецептори до інших гормонів, зокрема пролактину. Стан гіпотиреозу супроводжується незначним підвищенням пролактину у 40% хворих. Гіпотиреоз зустрічається порівняно часто, приблизно у 2–3% всього населення. Субклінічний гіпотиреоз з незначними клінічними проявами зустрічається в 20% жінок. У 64% пацієнток з різними формами мастопатії виявлена патологія щитовидної залози. Якщо раніше мастопатія діагностувалася в основному при тиреотоксикозі, то зараз частіше виявляється при зниженні функції щитовидної залози. Гіпофункція щитовидної залози підвищує ризик виникнення мастопатії в 3,8 рази. Не можна недооцінювати роль інсуліну, який разом з прогестероном, пролактином, кортикостероїдами діє на клітини МЗ та забезпечує розвиток протока. Кортизол, який сприяє утворенню рецепторів пролактину в МЗ, стимулює зростання епітеліальних клітин у синергизмі з пролактином. Крім того, гіпоглікемія є потужним стимулом секреції пролактину, який відіграє важливу роль у генезі мастопатії. У пацієнток з цукровим діабетом частота мастопатії досягає 67–70%. У виникненні дисгормональної патології МЗ опосередковану роль відіграють захворювання печінки. Як відомо, в печінці відбувається ферментативна інактивація і кон'югація стероїдних гормонів. Виявлено несприятливий вплив надлишку статевих гормонів на функцію печінки. Захворювання гепатобіліарного комплексу найчастіше ініціює розвиток хронічної гіперестрогенії внаслідок уповільненої утилізації естрогену в печінці. Ці дані підтверджуються значною частотою гіперпластичних процесів в МЗ при захворюваннях печінки. До 25% хворих на мастопатію мають в анамнезі холецистит, гепатит [2,5,7]. В останні роки з'являється все більше даних про роль простагландинів у виникненні мастопатії, рівень простагландинів

нів у крові хворих на мастопатію в 7–8 разів вище, ніж у здорових жінок. Під впливом надлишку простагландинів змінюється просвіт судин, проникність судинної стінки, порушуються гемодинаміка і водно-сольові співвідношення в тканині залози, розвивається гіпоксія і набряк. У регуляції процесів клітинної проліферації беруть участь не тільки естрогени, але і біологічні аміни (норадреналін, серотонін, гістамін і інші пептиди), які виробляються клітинами дифузійної системи. Серотонін, ендорфін, які продукуються апудоцитами тканин МЗ, можуть сприяти розвитку і прогресуванню проліферативних процесів. Не зовсім зрозуміла роль імунної системи. Навіть при доброякісних змінах в молочній залозі виявляються зміни імунологічних реакцій, які корелюють зі ступенем проліферації. Вже доведено, що дисгормональні гіперплазії МЗ супроводжуються пригніченням імунних реакцій клітинної ланки. Тканинний гомеостаз забезпечується рівновагою проліферативних процесів, диференціацією клітин і апоптозом. Передбачається, що апоптоз відіграє важливу роль в рості і регуляції як нормальної, так і пухлинної тканини. На апоптоз впливають гормони, фактори росту, і він змінюється в залежності від фази менструального циклу. Ймовірно, наявні порушення апоптозу та імунного статусу при доброякісних процесах в МЗ можуть посилюватися і призводити до раку [33, 68, 193, 292]. Таким чином, дані літератури свідчать про відсутність єдиної точки зору на причини виникнення дисплазії і РМЗ.

Чинники ризику. На даний час визначено значну кількість чинників, що сприяють виникненню і розвитку патології МЗ. До факторів підвищеного ризику належать:

- спадковий чинник (сімейний анамнез раку МЗ у родичів 1-ї лінії, мутації в генах (носійство патологічних BRCA I, BRCA II генів);
- нейро-ендокринні порушення (порушення нейро-гуморальної складової репродуктивного циклу веде до активації проліферативних процесів в гормонально залежних органах, в тому числі в тканинах МЗ);
- вік старше 35 років;
- штучне переривання вагітності (на самих ранніх термінах вагітності гормональний вплив викликає виражену перебудову залози, гіперплазію залозистого компонента), в зв'язку з чим гіперплазована тканина має зворотний розвиток. Ці регресивні зміни перебігають нерівномірно, розвиток залоз може набути патологічний характер і явитися пусковим моментом для формування дифузних і вузлових мастопатій. Негативно позначається переривання першої вагітності, особливо неодноразове;
- ожиріння (відомо, що при поєднанні ожиріння з діабетом і артеріальною гіпертензією ризик РМЗ підвищується втричі);
- тривалий стрес, який, як відомо, призводить до зміни секреторної функції ендокринних залоз;
- пізня перша вагітність (після 30 років). Жінки, які народили двох дітей до 25 років, мають втричі менший ризик розвитку захворювань МЗ у порівнянні з тими, які народили лише одну дитину;
- відсутність, короткий (не більше місяця) або тривалий (понад рік) період грудного вигодовування;
- раннє менархе (до 12 років);
- пізня менопауза (старше 55 років);
- безплідність;

- порушення менструального циклу (дефіцит прогестерону);
- гінекологічні захворювання (міома матки, ендометріоз, гіперпластичні процеси ендометрія);
- запальні захворювання і травми МЗ в анамнезі [1,2,5,11].

Опосередкованими чинниками ризику є пристрасть до алкоголю і паління. Може збільшити ризик розвитку захворювань МЗ вплив іонізуючої радіації.

Клінічні прояви

Хворі з ДДМЗ можуть не пред'являти скарг, або їх основною скаргою є ниючий біль, частіше — двобічний, так звана «масталгія» або «мастодинія», що, як правило, посилюється в передменструальному періоді, іноді вже з початком другої половини менструального циклу. Біль може мати локальний характер або ж віддавати в руку або лопатку. Найчастіше больові відчуття локалізуються у верхніх квадрантах МЗ. Більшість жінок відзначають, що двобічна масталгія починається у них за 7–10 днів до менструації і проходить з її настанням, тобто має місце циклічна масталгія, яка, за даними більшості авторів, становить 67–80% випадків болю в грудях. Хоча біль є основним симптомом ДДМЗ, 10–15% пацієнток все ж не відчують больових відчуттів, незважаючи на те, що при огляді та пальпації у них виявляються ті ж зміни, що і у жінок, які скаржаться на сильний біль. Виражена масталгія знижує працездатність жінки, порушує якість життя. Відзначено, що масталгія знижує сексуальну активність у 48% жінок, порушує соціальну адаптацію у 12%, погіршує умови праці і навчання у 8% пацієнток. Частина дослідників розглядають циклічну масталгію як фактор потенційного ризику для РМЖ. За літературними даними, від 41 до 69% пацієнток з ДДМЗ скаржаться на набухання, напругу і дискомфорт в МЗ, особливо напередодні менструації. Клінічно розвиток мастопатії проходить кілька етапів:

I фаза — масталгія (біль в грудних залозах) за 5 днів до менструації +1–2 дня на початку менструації;

II фаза — масталгія + дискомфорт у грудних залозах + огрубіння й набряк молочних залоз (вся II фаза) + фаза менструації;

III фаза — I + II фази + пальпаторно обумовлені фіброзно ущільнені вогнища всієї тканини практично весь менструальний цикл [2,3,4,8].

Іноді ці симптоми супроводжуються появою виділень з сосків. Характер виділень може бути різним — від серозних прозорих до інтенсивно-коричневих, що найбільш небезпечно з точки зору онкологічного ризику [2,3,8].

Методи діагностики

Первинний огляд починається з аналізу анамнестичних даних. Приводом для звернення бувають болі і огрубіння МЗ на тлі передменструального синдрому, а наявність доброякісних пухлин у МЗ — фіброаденом, наявність огрубіння МЗ на тлі загального передменструального синдрому або запальних захворювань малого таза, болі в МЗ після перенесених психотравмуючих ситуацій. Пацієнтки часто мають почуття страху перед діагнозом рак МЗ. Також звертаються пацієнтки зі скаргами на болі в МЗ, у яких при огляді виявляється болючість груднини й ділянок міжреберних проміжків з іррадіацією в МЗ. Ці жінки потребують обстеження не тільки МЗ, а й грудного відділу хребта, а також верифікації остеопорозу.

Клінічне обстеження включає в себе огляд і мануальне дослідження.

Огляд. Слід оцінити ступінь формування залоз, їх симетричність, форму, розміри, стан шкірних покривів (набряк, гіперемія), наявність шкірних рубців, втягнення, вибухання, пігментація, наявність виділень з соска.

Пальпація. Пропонуються різні методики пальпації (радіальна, по спіралі). Далі пальпують пахові і надключичні лімфовузли. Звертають увагу на консистенцію МЗ, наявність об'ємних утворень, їх розмір, однорідність, рухливість, відношення до навколишніх тканин. Вузлові новоутворення в МЗ можуть бути поодинокими або множинними, виявлятися в одній або в обох залозах [2,12].

Основним методом об'єктивної оцінки стану МЗ є **рентгеномамографія**. Ця методика рентгенологічного дослідження дозволяє своєчасно розпізнати патологічні зміни в МЗ в 95–97% випадків, оцінити ступінь поширеності процесу, визначити характер росту пухлини, стан другої МЖ, що важливо для вибору лікувальної тактики. Саме ця якість на відміну від інших методів діагностики дозволяє розглядати мамографію як «золотий стандарт» — провідний метод скринінгу. Чутливість мамографії найбільш низька у молодих жінок з щільною тканиною молочних залоз і найбільш висока у літніх, коли молочні залози містять багато жирової тканини. Щорічне обстеження МЗ дозволяє виявити рак I стадії, що не пальпується у 92,9% жінок. Висока цінність даного методу і мінімальні дози опромінення дозволяють домогтися зниження смертності від раку. Як правило, мамографію проводять в 2 проекціях (прямій та боковій) на 7–10-й день менструального циклу [2,5,13].

Ультразвукове дослідження (УЗД). Доповнює і уточнює картину патологічного процесу, отриманого при інших методах, дозволяє з високою точністю розпізнавати вузлові утворення, особливо кісти, оцінювати дифузні зміни, має високу пропускну здатність (важливо при організації масових оглядів). Однак діагностична ефективність при діагностиці пухлин менше 1 см становить 58%, непальпованих утворень — 80%. Крім того, ехографія має ряд недоліків. У першу чергу, — це неможливість розрізняти мікрокальцинати, що є однією з перших ознак малігнізації, і діагностувати невеликі пухлини. Низька інформативність при оцінці дифузних змін, труднощі розпізнавання пухлин на тлі жирової тканини. Все це дозволяє використовувати УЗД у жінок до 35 років як додатковий метод в поєднанні з рентгенологічним. Спільне їх використання дозволяє збільшити точність діагностики різних захворювань молочних залоз до 97%. Ультразвукову і рентгенологічну мамографію доцільно рахувати не альтернативними, а взаємодоповнюючими методиками, які повинні широко використовуватися в діагностичному алгоритмі захворювань МЗ. Останнім часом все частіше використовують тонкоголкову аспіраційну біопсію під контролем ультразвуку, що дає можливість зробити точнішу прицільну пункцію кістозних утворень діаметром від 0,5 см.

Допплерографія. Використовується як додатковий метод при сумнівних результатах рентгенографії, пункції, УЗД [2,5,14]

Магнітно-резонансна томографія (МРТ). Метод набув широкого поширення. Має високу чутливість, але невисоку специфічність. Найбільш часто виконується динамічна МРТ з контрастуванням. Важлива при проведенні диференціальної діагностики грубих рубцевих змін і злоякісних пухлин. Відсутнє опромінення. Проводиться після мамографії та УЗД. Основний недолік — висока вартість.

Цифрова мамографія має переваги, які властиві всім цифровим методам, включаючи можливість обробки зображень з метою оптимізації його сприйняття. Для діагностики змін, локалізованих в молочних протоках, застосовують метод дуктографії.

Для оцінки ступеня ризику наявності злоякісного утворення застосовують шкалу BI-RADS (Breast Imaging Reporting and Data System) [15]. Категорії оцінки BI-RADS однакові для мамографії, УЗД і МРТ МЗ. Кожній категорії оцінки відповідають рекомендації щодо подальшого ведення пацієнта.

Категорія 1 — негативний результат. Це мамограма з негативним результатом, МЗ — симетричні, при цьому відсутні об'ємні утворення, порушення архітекτονіки або підозрілі кальцифікати.

Категорія 2 — доброякісні зміни. Це також мамограма з негативним результатом, але при цьому можуть відмічатися зміни, що свідчать про доброякісне утворення. Типові випадки включають кальцинати, що виглядають як доброякісні утворення, такі як кальцифікована фіброаденома, кіста з жировим вмістом або ліпома. Дана категорія передбачає наявність доброякісних змін з типовими ознаками, які не потребують контролю в динаміці.

Категорія 3 — ймовірно доброякісне утворення — рекомендується контрольне обстеження через короткий проміжок часу. Це мамограма, що зазвичай демонструє доброякісне утворення. Рекомендується проводити ретельний моніторинг результату, щоб переконатися в його стабільності. Ризик можливої наявності злоякісного новоутворення оцінюється як такий, що становить менше 2%. Зазвичай повторне обстеження проводять через 6 місяців, за відсутності росту — ще через 6 місяців. Потім контроль здійснюють за відсутності росту через 1 рік, за необхідності, ще через 1 рік. За відсутності росту протягом 2–3 років випадок переводять у категорію BI-RADS2, а при збільшенні — у категорію BI-RADS4.

Категорія 4 — підозра на злоякісне утворення — слід розглянути можливість проведення біопсії. Виявлені патологічні утворення з великою ймовірністю є злоякісними, але з даних мамографії неможливо зробити висновок про їх очевидний злоякісний характер. Ризик наявності злоякісного утворення є значно варіабельним і вищим, ніж в категорії 3, але нижчим, ніж в категорії 5. Категорія 4 передбачає необхідність верифікації шляхом біопсії.

Категорія 5 — виявлені ознаки свідчать про велику вірогідність наявності злоякісного утворення — слід вжити відповідних заходів. Існує висока ймовірність (> 95%) того, що ці патологічні утворення є злоякісними новоутвореннями. Вони включають голчасте об'ємне утворення або плеоморфні кальцинати, що виглядають як злоякісні утворення тощо.

Категорія 6 — верифікований діагноз — наявність злоякісного новоутворення підтверджена результатами біопсії до проведення радикальної терапії. Також є ще одна категорія BI-RADS — категорія 0, що вказує на неповну, незавершену оцінку. Загалом система BI-RADS спрямована не на встановлення конкретного виду патологічного процесу в МЗ, а на визначення ступеня ризику раку.

Пошук скринінгових тестів, що дозволяють з певним ступенем вірогідності судити про ймовірність розвитку патологічних процесів у молочних залозах, в останні два десятиліття збагатився відкриттям пухлинних маркерів. Певні ролі маркерів у прогнозуванні виникнення патології молочних залоз більш раціональ-

но проводити у пацієнок, що мають генетичні (носії гена BRCA-1,2) або анамnestичні фактори схильності до злоякісного процесу, або з проліферативними формами мастопатії. Завдяки прогресу молекулярної генетики було розшифровано гени, що викликають схильність до РМЗ. У першу чергу, серед них необхідно назвати гени BRCA-1 і BRCA-2 (скорочення від англ. BReast CAncer). BRCA-1 і BRCA-2 належать до класу генів-супресорів, які кодують білки, що пригнічують клітинний ріст. У жінок-носіїв мутантної форми гена BRCA відмічають до 90% імовірність розвитку РМЗ протягом життя. При цьому ризик захворіти на рак яєчника становить близько 40%. У чоловіків, у геномі яких є мутантні форми генів BRCA-1 або BRCA-2, також можливий підвищений ризик розвитку РМЗ або передміхурової залози. Відзначено, що пухлини, асоційовані з мутаціями генів BRCA-1 і BRCA-2, мають більш високий ступінь злоякісності (переважно III) порівняно зі спорадичним РМЗ [2,3,11]. Такі онкомаркери, як раково-ембріональний антиген, високомолекулярні антигени CA-125 і CA 19-9, муциноподібний раковоасоційований антиген дозволяють здійснювати моніторинг ефективності проведеного лікування.

З огляду на те, що патологія МЗ часто є гормонально залежним процесом, визначення гормонального статусу є обов'язковим компонентом у комплексному обстеженні жінок із захворюваннями МЗ для правильного вибору лікувальної тактики. Важливим є визначення рівня статевих гормонів: естрадіолу, прогестерону, пролактину, а також ФСГ, ЛГ, ТЗ, Т4 і ТТГ.

Лікування

На даний час загальноприйнятого алгоритму лікування ДДМЗ немає. Кожен випадок вимагає індивідуального підходу лікаря. Абсолютно недоцільно проведення ізольованою терапії мастопатії без корекції основного нейроендокринного захворювання.

До методів негормональної терапії відносять корекцію дієти, правильний підбір бюстгальтера, використання вітамінів, сечогінних, нестероїдних протизапальних засобів, що поліпшують кровообіг тощо. Характер харчування і дієта впливають на метаболізм стероїдних гормонів. Встановлено, що дієта, яка містить значну кількість жиру і м'ясних продуктів, призводить до зниження вмісту в плазмі крові андрогенів і підвищення рівня естрогенів, крім того, підвищується вироблення канцерогенних речовин.

Встановлено, що як ДДМЗ, так і РМЗ мають зв'язок з порушенням діяльності кишківника, хронічними запорами, зміненою кишковою мікрофлорою і недостатньою кількістю клітковини в щоденному раціоні. Можливо, що при цьому відбувається реабсорбція з кишечника вже виведених з жовчю естрогенів. Тому пацієнтам рекомендують вживання їжі, багатой на клітковину, і адекватне вживання рідини (не менше 1,5–2 л в день). Доцільно використання препаратів, що нормалізують функцію кишківника.

У виникненні дисгормональної патології МЗ певну роль відіграють захворювання печінки. Як відомо, в печінці відбувається ферментативна інактивація і кон'югація стероїдних гормонів. Виявлено несприятливий вплив надлишку статевих гормонів на функцію печінки. Захворювання гепатобіліарного комплексу найчастіше ініціюють розвиток хронічної гіперестрогенії внаслідок уповільненої утилізації естрогену в печінці. У зв'язку з цим при мастопатії показано використання

гепатопротекторів, що стимулюють функцію гепатоцитів і нормалізують внутрішньоклітинний обмін фосфоліпідів.

До комплексу лікування ДДМЗ слід включати вітамінотерапію, оскільки вона має лікувально-профілактичний ефект. Вітаміни підсилюють терапевтичну активність діючих лікарських засобів, усувають або послаблюють їх побічні ефекти, стабілізують діяльність периферичної та центральної нервової системи, зміцнюють імунну систему організму. Для лікування мастопатії найбільш часто застосовують вітаміни груп А, В, Е, Д.

Залежно від психоемоційного стану жінки до схеми комплексного лікування мастопатії доцільно включати седативні засоби, переважно рослинного походження.

Фітотерапія займає важливе місце в лікуванні доброякісних захворювань МЗ. Одним з фітопрепаратів, які використовуються для лікування циклічної масталгії, є масло примули вечірньої (гамма-ліноленова кислота). Механізм сприятливого впливу цієї речовини пов'язаний з нормалізацією в клітинній мембрані балансу жирних кислот, що, в свою чергу, впливає на чутливість естрогенних рецепторів.

Найбільшу доказову базу отримали препарати екстракту прутняка. *Vitex agnus castus* (верболіз, «монаший перець», аврамове дерево) належить до сімейства вербенових (*Verbenaceae*). Речовини, що містяться в екстракті *Agnus castus*, впливають на допамінові E2-рецептори гіпоталамуса, знижуючи секрецію пролактину. Зниження вмісту пролактину призводить до регресу патологічних процесів в МЗ і знімає циклічний больовий синдром, нормалізує супрафізіологічні рівні пролактину, що спостерігаються, наприклад, при латентній гіперпролактинемії. На відміну від ерготамінових похідних, він не призводить до зниження плазмових концентрацій пролактину нижче нормального рівня. Компоненти препарату мають дофамінергічну дію на лактотрофні клітини гіпофізу, нормалізують секрецію пролактину, усувають існуючий дисбаланс між естрогенами і прогестероном шляхом нормалізації недостатності жовтих тіл, відновлюють менструальну функцію при аменореї та безплідності.

Застосовуються препарати ензимотерапії, які, крім своєї основної дії, мають протизапальну та антипроліферативну дію. Вони ефективні у хворих з переважанням кістозного та залозистого компонентів. Сечогінні засоби показані, оскільки мастопатія поєднується з набряком й болючістю МЗ та верхніх кінцівок.

Препарати йоду надають позитивний ефект при нормальному гормональному гомеостазі. Механізм дії полягає в пригніченні тиреоїдної активності щитоподібної залози і зниженні чутливості рецепторів тканини залози до естрогенів. Обов'язковим є попереднє обстеження тиреоїдної функції.

Особливий інтерес представляє пошук і застосування негормональних препаратів, що діють на молекулярні ланки патогенезу, тобто є патогенно обґрунтованими, містять комбінований препарат селективних фітомолекул (200 мг індол-3-карбінолу та епігалокатихин-3-галлат 45 мг) та характеризується впливом на наступні ланки молекулярно-біологічних процесів: регулює метаболізм естрогенів, перешкоджаючи утворенню агресивного 16 α -гідроксіестрона; блокує внутрішньоклітинні шляхи передачі сигналів, що надходять від ростових факторів і цитокінів; володіє потужними антипроліферативними ефектами; вибірково інду-

кує апоптоз в пухлинних клітинах епітеліального походження, викликаючи їх загибель.

Гормональне лікування ефективно впливає на епітеліальні елементи. В якості засобів гормональної терапії використовують гестагени (прогестерон, дидрогестерон), препарати для оральної контрацепції, інгібітори секреції пролактину, антиестрогени. Застосування аналогів гонадотропін-рилізінг гормонів можливо при відсутності ефекту від лікуванні іншими гормонами.

Однак проліферативні форми фіброаденоматозу, а також фіброзно-кістозні або фіброматозні мастопатії погано піддаються гормональній терапії. Взагалі, питання лікувальної тактики при мастопатії є предметом дискусії. Гормональні препарати системної дії є патогенетично найбільш обґрунтованими, однак можуть викликати ряд побічних ефектів. Виникла необхідність застосування нових більш ефективних лікарських препаратів, які могли б замінити існуючі схеми лікування дисгормональної патології МЗ і в той же час не викликали б системних реакцій.

Найчастіше в терапії мастопатії використовуються прогестагени, які надають біологічну дію прямим шляхом, зв'язуючись з рецепторами до прогестерону, тестостерону, естрогену, мінералокортикоїдів; непрямим — змінюючи функцію яєчників шляхом гальмування циклічної секреції гонадотропінів, що призводить до зменшення вироблення естрогену яєчниками; знижують активність 17-оксістероїддегідрогенази, яка сприяє перетворенню неактивного естрогену на активний. Хороші результати отримані при використанні натурального прогестерону при його зовнішньому застосуванні у вигляді гелю. Показання до застосування препарату: мастопатія і масталгія, обумовлена різними причинами (прийом оральних контрацептивів, ЗГТ, порушення ендогенної секреції гормонів). Протипоказань до його застосування не виявлено. Пероральні гестагени призначають з 16-го по 25-й день менструального циклу протягом 4–6 циклів.

На відміну від препаратів прогестерону, синтетичні гестагени (норстероїди) піддаються іншим метаболічним процесам головного мозку і при їх застосуванні можливі такі побічні явища, як головний біль, набряки і масталгія, крім того, на їхньому фоні необхідно контролювати артеріальний тиск і ліпідний профіль. Мікродозовані гормональні контрацептиви, що містять 20 мкг етинилестрадіолу і гестагени 3-го покоління (гестоден, дезогестрел), мають лікувально-профілактичну дію при дисгормональних захворюваннях МЗ. Жінкам репродуктивного віку, особливо при циклічній масталгії, рекомендуються інгібітори пролактину. З метою лікування мастопатії використовуються селективні модулятори естрогенових рецепторів, механізм дії яких заснований на конкурентному зв'язуванні з рецепторами естрадіолу в клітинах тканин МЗ. З впровадженням їх в клінічну практику з'явилася реальна можливість не тільки лікування певних стадій РМЗ, але і її доброякісних захворювань. При цьому антиестрогенні властивості препаратів проявляються саме в тканинах МЗ, в той час, як в ендометрії антиестрогенний ефект виражений слабо і, навпаки, можуть прогресувати проліферативні процеси. Тому потрібен ретельний гістологічний і УЗ-контроль за станом ендометрія. При поєднанні мастопатії з вираженими формами ендометріозу та лейоміомою матки використовують агоністи гонадотропінів, які блокують гонадотропну секрецію гіпофізу і пригнічують секрецію ФСГ. При мастопатії у віці перименопаузи, що не вимагає хірургічного втручання і наявності показань до ЗГТ, як можна раніше

слід переходити на монофазні режими терапії, з використанням мінімальної, але достатньої кількості естрогенів. Обираючи препарат, істотне значення слід приділяти гестагеновому компоненту. Доцільно використовувати препарати або комбінації з вмістом прогестерону і його похідних, оскільки 19-норстероїди мають ряд небажаних властивостей, і при їх застосуванні можливі депресії, гіпертензивні стани, мігрень, нудота, зміна апетиту, набряки, збільшення маси тіла та масталгія. Використання дидрогестерону і нативного прогестерону в монотерапії або в поєднанні з естрадіолом дозволяє стимулювати апоптоз в тканині МЗ, в той час, як при використанні медроксипрогестерону ацетату, норетистерону ацетату, відбувається стимуляція проліферації атипичних клітин в МЗ [2,5,16,17].

Консервативному лікуванню підлягають тільки дифузні форми фіброзно-кістозної хвороби МЗ. Усі вузлові форми підлягають лікуванню мамологами. При вузловій мастопатії застосовують, головним чином, хірургічне лікування. Однак останнім часом до оперативного лікування мастопатії стали відноситися обережніше, оскільки операція не усуває причину захворювання. При цьому акушер-гінеколог повинен пам'ятати, що будь-яке новоутворення МЗ вимагає поглибленого клінічного обстеження, і в цьому випадку пацієнтка повинна бути скерована до лікаря-мамолога.

Профілактика і прогноз. Не варто забувати, що при захворюваннях МЗ протипоказані будь-які провокуючі фактори: фізіопроцедури в зоні МЗ, а також відвідування саун, сонячна та штучна засмага. Крім того, жінці з мастопатією потрібно надалі дбайливіше ставитися до свого організму, вести більш здоровий спосіб життя: виключити алкоголь, куріння, правильно харчуватися і багато рухатися, спати не менше 8–9 годин, уникати стресів. Таким чином, в арсеналі лікаря є чимало засобів для лікування дифузної доброякісної патології МЗ. Однак необхідно пам'ятати, що успіх лікування обумовлений, перш за все, ретельним обстеженням жінки, що включає клінічний, ультразвуковий, рентгенологічний методи обстеження та персоніфікованим вибором терапії.

Своєчасне виявлення гінекологічних та ендокринних захворювань і адекватна їх корекція знижує частоту виникнення захворювань МЗ. Основними завданнями гінекологів в профілактиці захворювань МЗ є: профілактика абортів, особливо повторних; своєчасне лікування гінекологічних захворювань; раціональна контрацепція; раннє виявлення патології МЗ; раціональне ведення вагітності, пологів та післяпологового періоду, пропаганда грудного вигодовування.

Список використаної літератури

1. Безплідність та доброякісні захворювання молочної залози. Під редакцією А. Г. Корнацька, Т. Ф. Татарчук, О. Д. Дубенко. Монографія. Київ — Полтава. — 2017. — 272 с.
2. Молочные железы и гинекологические болезни. Под.ред. В.Е.Радзинского. — М., — 2010. — 302.
3. Risk Reduction Strategies in Breast Cancer Prevention./ Costa M., Saldanha P // Eur. J. Breast Health, 13. — 2017. — Vol. 103–112.
4. Breast cancer risk associated with benign breast disease: systematic review and meta-analysis / S. W. Dyrstad, Y. Yan, A. M. Fowler, G. A. Colditz // Breast Cancer Res. Treat. — 2015. — Vol. 149, N3. — P. 569–575.
5. Беспалов В. Г. Доброкачественные заболевания молочных желез. Фиброзно-кистозная болезнь и риск рака молочной железы (обзор литературы)./ В. Г. Беспалов,

- М.Л.Травина.//Опухоли женской репродуктивной системы.– 2015, №4(том11).– С. 58–70.
6. Russo I. H. Primary prevention of breast cancer by hormone-induced differentiation / I. H. Russo, J. Russo // Recent Results Cancer Res.– 2007.– Vol. 174.– P. 111–130.
 7. Татарчук Т. Ф. Ендокринна гінекологія (клінічні нариси) / Т. Ф. Татарчук, Я. П. Сольський.– К.: Заповіт, 2003.– Ч. 1.– 303 с.
 8. Дубенко О. Д. Реабілітація репродуктивної функції жінок з безплідністю та доброякісними дисплазіями молочних залоз: автореф. дис... док. мед. Наук: 14.01.01 / Дубенко Ольга Дмитрівна; Ін-т педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України.– Київ, 2016.– 36 с.
 9. Полюлях О. А. Репродуктивне здоров'я жінок із поєднаною патологією матки та молочних залоз. Семейная медицина. №2 (82).– 2019. С. 99–102
 10. Приймак С. Г., Захарук Х. М., Шишковський І. Б. Сучасні підходи до лікування фіброзно-кістозної мастопатії у пацієнток з міомою матки. «Young Scientist».–№5 (20).–2015.– С. 23–27.
 11. Генетичні чинники ризику розвитку мастопатії у жінок з безплідністю. / Корнацька А. Г., Дубенко О. Д., Горовенко Н. Г., Россоха З. І. // Здоров'я жінки.– 2016.– №1.– С. 187–191.
 12. Клинико-лабораторные особенности пациенток репродуктивного возраста с дисплазией грудных желез. / С. А. Ласачко, Е. С. Уманская, Т. Л. Скочиляс, П. С. Ласачко // Здоров'я жінки.– 2015.– №2.– С. 41–43.
 13. Breast cancer risk after diagnosis by screening mammography of nonproliferative or proliferative benign breast disease: a study from a population-based screening program / X. Castells, L. Domingo, J. M. Corominas [et al.] // Breast Cancer Res. Treat.– 2015.– Vol. 149, N1.– P. 237–244.
 14. Comparison of lesion detection in the transverse and coronal views on automated breast sonography / E. Y. Chae, J. H. Cha, H. H. Kim, H. J. Shin // J. Ultrasound Med.– 2015.– Vol. 34, N1.– P. 125–135.
 15. American College of Radiology. ACR Breast Imaging Reporting and Data System (BI-RADS) [Електронний ресурс].– Режим доступу: www.acr.org.
 16. Fertility after breast cancer treatment / M. Kasum, L. Beketic-Oreskovic, P. F. Peddi [et al.] // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.– 2014.– Vol. 173.– P. 13–18.
 17. Смоланка И. И. Лечение фиброзно-кистозной болезни- путь профилактики рака молочной железы / И. И. Смоланка // Репродуктивна ендокринологія.–2015, №2 (22).– С. 65–69.

Гіперандрогенія та ожиріння у жінок репродуктивного віку

Дубчак А. Є., д.м.н., професор,
головний науковий співробітник

Гіперандрогенія (гіперандрогенізм) — це стан, обумовлений надлишковою секрецією і (або) посиленою дією андрогенів в жіночому організмі. Синдром гіперандрогенізму — патологічний симптомокомплекс, зумовлений надлишковою дією андрогенів на органи і тканини-мішені у жінок.

У всі часи розвиток симптомів андрогенізації у жінок викликав жвавий інтерес. Ще в добу античності люди міркували над причинами цього незвичайного явища. Перший опис гіперандрогенії належить Гіппократу. У своїх творах він згадує двох жінок з острова Кос, які приковували до себе увагу великою бородою. З глибини середньовіччя дійшло до нас полотно Вільяма Кейса (1520–1550 рр.), що зафіксувало жінку з надмірним ростом волосся на обличчі. Лише в XIX ст. було покладено початок науковому вивченню цього питання. У 1866 році був представлений звіт про розтин пацієнта «чоловічої» статі, який опинився жінкою з симптомами важкої вірілізації і збільшенням наднирників. Найбільш значним дослідженням гіперандрогенії, ймовірно, слід вважати опис в 1935 році хвороби полікістозних яєчників, а також повідомлення про дефіцит 21-гідроксилази у пацієнтів з вірільною формою гіперплазії кори надниркових залоз, зроблене в 1958 році.

Для гіперандрогенії насамперед характерна посилена продукція андрогенів в яєчниках, надниркових і периферичних тканинах. У цьому випадку доречно говорити про **абсолютний гіперандрогенізм**. Крім того, можуть мати місце порушення чутливості і/або кількості рецепторів до андрогенів, а також процесу зв'язування стероїдів із транспортними білками (тоді в плазмі крові зростає концентрація вільних і біологічно активних гормонів) — у такому випадку гіперандрогенізм буде **відносним**. Надзвичайно важливо, що абсолютний гіперандрогенізм може мати пухлинне походження (органічна гіперандрогенія). Зазвичай початок захворювання припадає на ранній підлітковий або репродуктивний вік, рідко — на постменопаузальний. Абсолютний гіперандрогенізм непухлинного, тобто функціонального, генезу (справжня гіперандрогенія) може бути яєчникового (наприклад, синдром полікістозних яєчників), наднирникового (вроджена дисфункція кори надниркових залоз) або змішаного походження.

Епідеміологія

Поширеність гіперандрогенії в жіночій популяції становить 10–30%. Гіперандрогенія — не тільки медична, але й соціальна проблема, оскільки, крім

порушення менструальної функції, призводить до різних косметичних дефектів і психоемоційних реакцій, що знижує якість життя жінок, а також до соціальних проблем, пов'язаних з обмеженнями у виборі професії та працевлаштування. Чоловіки не страждають гіперандрогенією через наявність у них центральної регуляції рівня андрогенів.

За даними ВООЗ, 1,7 млрд. людей в світі (кожен четвертий) мають надлишкову масу тіла або ожиріння. Надлишкову масу тіла мають 87% жінок з гіперандрогенією. Постійно зростаючий інтерес до вивчення гіперандрогенії стримують певні труднощі. До їх числа відносять поліетіологічність, гетерогенність, поліморфізм гіперандрогенії, що призводить до істотних відмінностей діагностичних підходів, трактування результатів обстеження, інтерпретації клінічних проявів, особливостей перебігу захворювання та визначення лікувальної тактики.

Гіперандрогенія може бути:

- справжньою, що підтверджується підвищенням рівня андрогенів у біохімічних рідинах;
- транспортною, пов'язаною зі зниженням кількості глобуліну, що зв'язує статеві стероїди (ГЗСС);
- рецепторною, зумовленою збільшенням кількості андрогенних рецепторів у тканинах-мішенях;
- ятрогенною, на тлі прийому анаболічних стероїдів, препаратів андрогенних гормонів та інших препаратів.

Синдром гіперандрогенії — збірне поняття, яке об'єднує цілий ряд різних за патогенезом захворювань і станів. Він характеризується появою у жінок під дією андрогенів ознак, характерних для чоловіків (вірилізація).

Етіологія та патогенез гіперандрогенії

Джерела андрогенів: Андрогени у жінок синтезуються в яєчниках (в клітинах оваріальної строми, хілюсних клітинах і клітинах внутрішньої теки) і наднирниках (в сітчастій зоні), а під час вагітності — і в плаценті. Їх синтез відбувається під стимулюючою дією ЛГ і АКТГ і, отже, залежить від стресових впливів (психічне і фізичне навантаження, гіпотермія, гіпоглікемія). Крім того, андрогени утворюються в шкірі, печінці, м'язах, адипоцитах з прегормонів у результаті периферичного метаболізму стероїдів.

Вироблення андрогенів може бути порушене тільки в яєчниках та в надниркових залозах. Гіперандрогенія буває різного генезу. При справжній формі СПКЯ надлишкова продукція андрогенів відбувається саме в яєчниках. Фізикальне обстеження виявляє такі ознаки гіперандрогенізму, як: гірсутизм, акне, алопеція. Таким чином, у жінок із СПКЯ підвищений ризик ановуляції та безпліддя.

За причиною виникнення виділяють наступні гіперандрогенні стани:

- синдром полікістозних яєчників (СПКЯ) буває первинним (синдром Штейна-Левенталю) і вторинним (в рамках нейроендокринної форми гіпоталамічного синдрому, при синдромі гіперпролактинемії або на тлі первинного гіпотиреозу);
- ідіопатичний гірсутизм;
- вроджена дисфункція кори наднирникових залоз;
- стромальний текоматоз і стромальна гіперплазія яєчників;

- вірилізуюча пухлина наднирникових залоз;
- пухлини яєчників, які продукують андрогени.

Роль андрогенів у жіночому організмі досить різнопланова, оскільки ці гормони виконують більше 200 функцій. Можна виділити основні функції андрогенів: в будь-якому віці стимулюють шкірні одиниці «волосяний фолікул — сальна залоза»; в пубертаті ініціюють пубархе і аксілархе (зростання стрижневого волосся на лобку і в пахвових зонах); регулюють лінійне зростання трубчастих кісток, формують фігуру, в тому числі, розподіляючи жирову клітковину; проявляють анаболічні властивості, забезпечуючи кісткове ремоделювання, зростання м'язової маси (так званий «міоанаболічний вплив», у тому числі в серцево-судинній системі), активацію еритропоезу і зміни гемокоагуляційних властивостей крові; служать сировинним субстратом-прогормоном для подальшої ароматизації в естрогени; в організмі здорової жінки формують і підтримують сексуальність, в тому числі лібідо, а також поведінкові реакції.

Андрогени — це двостороння медаль: без них неможливе зростання фолікулів, а їх надлишок перешкоджає дозріванню домінантного фолікула. Андрогени як представники класу стероїдних гормонів за своєю сутністю не що інше, як сигнальні молекули, частина найдавнішого механізму гуморальної регуляції різноманітних процесів у багатоклітинному організмі, який нездатний існувати без міжклітинної комунікації. Абсолютно всі гормони зазначеного класу походять від холестерину. 20% останнього надходить з їжею, а 80% синтезує сам організм — в клітинах печінки, нирок, кишечника, наднирників, статевих залоз. Усі статеві стероїди незалежно від органу (тестікули, яєчники, наднирникові залози) синтезуються з холестерину в присутності ферментів: 3 β -гидроксистероїдгідрогеназа, 17 α -гидроксилази і 17, 20 ЛіАЗ. Відомі 2 шляхи синтезу андрогенів з холестерину:

1. З утворенням дегідроепіандростерона і далі під дією сульфотрансферази наднирників його перетворення на ДГАСА.
2. З утворенням тестостерону і далі під дією 5 α -редуктази шкіри його перетворення на дигідротестостерон.

Перетворення холестерину на стероїдні гормони відбувається в основному в яєчниках і наднирникових залозах, а також у периферичних тканинах (переважно в жировій і м'язовій). Крім того, додатково синтез відбувається в клітинах головного мозку, печінки і шкіри. Цей процес повністю залежний від роботи декількох груп ферментів, локалізованих в мітохондріях і гладкому ЕПР: системи цитохрому P450, гідроксистероїддегідрогеназ (ГСД) і редуктаз. Для клінічної практики це означає, що впливати на стероїдогенез можна шляхом впливу на зазначені ферменти, на відміну від пептидних гормонів, які кодуються певними генами і в утворенні яких ферменти не беруть участь. Блокуючи ферменти, фармакологічні агенти можуть розривати ланцюжок перетворень і блокувати синтез стероїдних речовин з небажаною біологічною активністю.

Провідна роль в утворенні комплексів з андрогенами належить глобуліну, що зв'язує статеві стероїди (ГЗСС),— він пов'язує і, отже, інактивує приблизно 78–80% цих гормонів. Альбуміни прикривають ще 19–20% циркулюючих в крові андрогенів. Саме тому лише невелика частина стероїдних гормонів, близько 1–3%, вільно циркулює в крові і виявляє свою біологічну активність. У жіночому організмі найбільш важливий з андрогенів дегідроепіандростерон (ДГЕА), оскільки при деяких

патологічних станах його в значних кількостях секретують яєчники (у фізіологічних умовах основним його джерелом служать наднирникові залози). Продукцію статевих стероїдів в гонадах (але не в наднирникових залозах) регулює лютеїнізуючий гормон (ЛГ), здатний значно збільшувати біосинтез і секрецію сумарних андрогенів, але не впливає на їх співвідношення.

Надзвичайно важливо, що тестостерон має виражену психотропну дію: відзначено сильний зв'язок вмісту цього гормону в плазмі крові з настроєм, працездатністю, почуттям самозадоволення, а також з сексуальним інтересом і частотою статевих актів. Статеві стероїди також впливають (за механізмом негативного зворотного зв'язку) на гіпоталамус і лімбічну систему, відповідальну за активну опірність зовнішнім обставинам (агресивність) та статеву поведінку. Розлади психіки, обумовлені гіперандрогенією і соціальною дезадаптацією пацієнтки, – депресія (в 4 рази частіше, ніж в популяції), агресивність (в 7 разів частіше) суїцидальні думки (кожна 5-та жінка). Статеві стероїди підсилюють гемопоез і модулюють функцію згортання крові: зниження рівня тестостерону запускає продукцію активатора плазміногену I типу, пригнічуючи фібриноліз. Інфаркт міокарда в 7,4 рази частіше, цукровий діабет в 7 разів частіше зустрічаються у жінок з гіперандрогенією, артеріальна гіпертензія — у 4 рази, ризик раку ендометрія підвищений майже 3-кратно (в 2,8 рази) в порівнянні із загальною популяцією. Хвороба Альцгеймера, захворювання серцево-судинної системи теж діагностуються частіше у таких жінок. Безпліддя виявляється в 60–75% жінок з гіперандрогенією, частіше первинне. Невиношування вагітності діагностується в 21–32% жінок з гіперандрогенією. У молочних залозах хворих із гіперандрогенією в 85% випадків діагностуються дисгормональні гіперплазії.

Порушення вуглеводного обміну представлені насамперед інсулінорезистентністю, яку в пацієнток з СПКЯ виявляють в 2–3 рази частіше, ніж в популяції, – у 40–70%. Крім вісцерально-абдомінального ожиріння (у 30–60% пацієнток), присутнє надмірне збільшення циркулюючого в крові інсуліну. Інсулін підвищує синтез андрогенів за допомогою двох механізмів. Перший — прямий: коли його занадто багато, гормон безпосередньо діє на яєчники і разом з лютеїнізуючим гормоном підвищує вироблення андрогенів. Інший — непрямий: гіперінсулінемія знижує продукцію в печінці білків, що зв'язують обидва типи інсуліноподібного фактора росту (ІФР-1 і ІФР-2), а також удвічі зменшує концентрацію глобуліну, що зв'язує статеві стероїди (ГЗСС). Отже, підвищуються рівні ІФР і вільного тестостерону, що викликає порушення менструального циклу і фолікулогенезу в яєчниках. Відповідно виникає гіперандрогенія непухлинного, тобто функціонального, яєникового походження.

Гіперінсулінемія підвищує частоту викиду ГнРГ, збиваючи тонке налаштування гіпоталамо-гіпофізарно-яєчничової осі. Лютеїнізуючого гормону (ЛГ) стає більше, а фолікулостимулюючого (ФСГ) — менше. В результаті фолікули не закінчують своє дозрівання і протягом декількох місяців в яєчниках утворюються дрібні фолікулярні кісти розміром 2–6 мм. В останні роки висуваються припущення, що наслідком інсулінорезистентності та цукрового діабету 2-го типу і передумовою до надмірної продукції андрогенів може виступати ліпотоксичність. Цей феномен можна пояснити так: в умовах інсулінорезистентності глюкоза перестає бути джерелом енергії, активується ліполіз, і в кровотік виходить велика кількість вільних

жирних кислот. Вони, в свою чергу, мають потужний потенціал токсичності й провокують метаболічні порушення в різних органах-мішенях (серці, судинах, печінці, підшлунковій залозі, м'язах). Порушення жирового обміну зводиться до збільшеної продукції ЛПНЩ, тригліцеридів і аполіпопротеїну В, що підвищує (як і толерантність до інсуліну) ризик атеросклерозу і захворювань серцево-судинної системи. Інсулінорезистентність при СПКЯ відзначають як у жінок з ожирінням, так і при нормальній масі тіла. Проте ожиріння часто супроводжує СПКЯ. У пацієнток зростає концентрація ферменту ароматази, що виробляється жировою тканиною і перетворює андростендіон на естрон, а тестостерон на естрадіол. Таким чином, виникає надлишок і андрогенів (відповідають за гірсутизм і маскулінізацію), і одночасно естрогенів (пригнічують синтез ФСГ). У крові зростають концентрації тестостерону, андростендіону, дегідроепіандростерона сульфату і естрону. Порушення правильного ритму секреції гонадотропінів (ФСГ і ЛГ) і статевих стероїдів стає причиною хронічної ановуляції. Хоча рівень ФСГ знижується, його залишкової концентрації вистачає для стимуляції росту фолікулів.

Ожиріння послаблює компенсаторні можливості гіпофіза з нормалізації співвідношення ЛГ / ФСГ, а інсулін знижує чутливість гіпофіза до Гн. Все це разом обумовлює у жінок з СПКЯ типове порушення балансу гонадотропінів. ЛГ стимулює вироблення андрогенів яєчниками, а відносно низькі рівні ФСГ сприяють недостатній ароматизації андрогенів фолікулярними клітинами — наростає гіперандрогенемія. Гормон лептин, що секретується адипоцитами, регулятор апетиту і енергетичного гомеостазу, що запускає синтез ГнРГ в пубертаті, теж впливає на гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникову вісь. При СПКЯ рівень лептину часто підвищений. Гіперандрогенія спричиняє системний вплив на організм. Анаболічний ефект андрогенів сприяє розвитку ожиріння і / або ускладнює його перебіг. Андрогени стимулюють апетит (підвищений грелін — пептид, що стимулює апетит, виділяється слизовою шлунку при голодуванні) і змінюють харчову поведінку (знижений холецистокінін — пептид, що виділяється кишечником у відповідь на прийом їжі, пригнічує харчову активність). Лептин — гормон, який синтезується і вивільняється в жировій тканині. Чим більше жирової тканини, тим більше синтез лептину. Лептин є одним з чинників патогенезу інсуліннезалежного цукрового діабету 2-го типу): надлишок лептину веде до пригнічення секреції інсуліну, пригнічує дію інсуліну на клітини печінки, сприяє розвитку інсулінорезистентності інсулінозалежних тканин.

На підставі аналізу сучасної літератури і численних досліджень, присвячених даній проблемі, можна припустити **два варіанти патогенезу** гіперандрогенії і СПКЯ у пацієнток з нормальною масою тіла і інсулінорезистентності пацієнток з ожирінням (рис. 1, 2).

У формуванні гіперандрогенії важлива роль належить жировій тканині, в якій відбувається синтез статевих стероїдів, що не залежить від стимуляції ГнРГ. Виразність ожиріння позитивно корелює з рівнем тестостерону в крові.

Розвиток вісцерального ожиріння відбувається на тлі порушення нейроендокринного контролю центрів в гіпоталамусі, які відповідають за «харчову поведінку». Ці ж механізми підвищують синтез кортиколиберина і АКТГ, активуючи продукцію стероїдів корою наднирників. При цьому підвищується як продукція наднирникових андрогенів, так і кортизолу, що підсилює метаболічні порушення.



Рис. 1. Патогенез гіперандрогенії за нормальної маси тіла

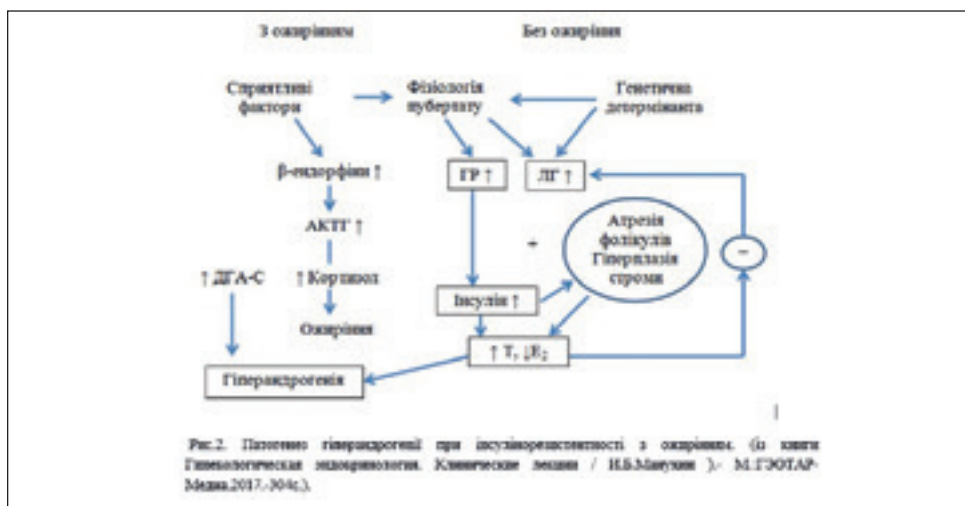


Рис. 2. Патогенез гіперандрогенії при інсулінорезистентності з ожирінням

Жирова тканина — незалежний ендокринний орган метаболізму стероїдних гормонів. Ожиріння існує 2 типів:

- андрійний тип (вісцеральний або абдомінальний) тип, тип яблука. Має ендокринне походження, асоційоване з гіперандрогенією, порушенням менструального циклу і фертильності. Метаболічний синдром зустрічається у 60% жінок з абдомінальним ожирінням. Критерії андрійного (абдомінального) типу ожиріння: — окружність талії більше 80 см (середня відстань між

реберною дугою і клубовими гребнями); відношення об'єму талії до об'єму стегон більше 0,85; індекс маси тіла (ІМТ) більше 25;

- гиноїдний тип (сіднично-стегновий), тип груші. Асоційований з процесами репродуктивної сфери, коли вагітність з різними її завершеннями є провідним фактором накопичення жирової тканини в нижній частині тулуба. Метаболічний синдром зустрічається у 30% жінок з гиноїдним типом. Абдомінальне ожиріння сприяє формуванню гіперандрогенії та інсулінорезистентності. Надлишкові калорії, що надійшли в організм і не витрачені ним, перетворюються на жир, який накопичується в жирових депо організму, що веде до наростання маси тіла і порушення функцій багатьох систем, зокрема формується гіперандрогенія. У жінок гіперандрогенія сприяє абдомінальному ожирінню та інсулінорезистентності.

У крові тестостерон знаходиться в основному в зв'язаному вигляді. Андрогенні ефекти пов'язані з циркуляцією вільного тестостерону, рівень якого у чоловіків становить 3% (при більш вираженому синтезі, ніж у жінок), у здорових жінок 1% і у жінок з гірсутизмом — 2%. Таким чином, виділяють три компоненти гіперандрогенії: надлишкова секреція, підвищений рівень вільного тестостерону, порушення дії на рівні тканин (як правило, підвищений синтез 5 α -редуктази в шкірі).

Гіперандрогенія і інсулінорезистентність тісно взаємопов'язані між собою. Патогенетичною основою метаболічного синдрому є інсулінорезистентність — нездатність клітин відповідати нормальним біологічним ефектом у вигляді утилізації глюкози на нормальну кількість інсуліну. В умовах надлишку інсуліну він починає зв'язуватися з ІФР 1 і 2 типу, відбувається стимуляція андрогенного біосинтезу, в результаті чого розвивається гіперандрогенія. Гіперандрогенія порушує овуляторну функцію, рівень прогестерону, і активізується ренін-ангіотензин-альдостеронова система, що провокує надлишок жирової тканини. Андрогени змінюють розподіл жирової тканини.

Не тільки у пацієнток з ожирінням спостерігається інсулінорезистентність. У 40% молодих жінок з ІМТ менше 25 кг/м² виявляється гіперінсулінемія. Метаболічний синдром у жінок з СПКЯ зустрічається у 1,6–43%. Якщо інсулінорезистентність не буде оцінена вчасно, то кожна друга жінка в майбутньому може страждати порушеннями вуглеводного обміну, будучи в репродуктивному віці, і у кожної третьої з них може виникнути ЦД 2 типу. Порушення вуглеводного і жирового обміну при СПКЯ представлені у вигляді порушення толерантності до глюкози, цукрового діабету, дисліпідемії та абдомінально-вісцерального ожиріння (як компоненти метаболічного синдрому або ізольовано). Спочатку зміни можуть стосуватися лише лабораторних показників — інсулінорезистентності, гіперінсулінемії, гіперглікемії, надлишкового синтезу ЛПНЩ, тригліцеридів, але це прямий шлях до атеросклерозу, хвороб серцево-судинної системи, смерті від судинних катастроф.

Клінічні прояви

Незалежно від причини гіперандрогенізму, в кінцевому підсумку збій біосинтезу, транспорту і метаболізму андрогенів зумовлює велике різноманіття клінічних проявів, що характеризують гіперпродукцію андрогенів: порушення фолікулогенезу (СПКЯ, ановуляція, безпліддя, гіперплазія ендометрія, невиношування

вагітності); вірилізацію — появу чоловічих рис (тип статури, оволосіння, тембр голосу тощо) у жінок в результаті активації андрогенів); метаболічний синдром — інсулінорезистентність, дисліпідемія, ожиріння.

3 клінічної точки зору, андрогенний вплив у жінок можна розділити на три групи:

1. Гіперандрогенна дермопатія (зміни виникають з боку шкіри і її придатків — розвиваються жирна **себорея, акне, гірсутизм, андрогенна алопеція**).

Зустрічається часто, виявляється надмірним зростанням волосся за чоловічим типом і перетворенням пушкового волосся в термінальне, яке переважно локалізується на обличчі, грудях, навколо сосків, по білій лінії живота, поперековій області, на внутрішній поверхні стегон. Тяжкість гірсутизму не завжди корелює зі ступенем лабораторної гіперандрогенії. Для оцінки ступеня тяжкості гірсутизму і диференціальної діагностики гіпертрихоза (надмірне оволосіння в будь-яких ділянках тіла) визначається гірсутне число за шкалою Феррімана-Галлвея. Сумарна кількість балів гірсутного числа від 1 до 7 характеризує нормальне оволосіння, від 8 до 12 — пограничне між нормальним і надмірним, більше 12 балів — гірсутизм. Сума балів вище 8, згідно з деякими авторам вище 12, дозволяє встановити діагноз гірсутизм.

Для визначення надлишкового росту волосся використовують такі терміни: **Гіпертрихоз** — підвищений ріст пушкового волосся повсюди, особливо на руках і ногах. Цей стан не асоційовано з надлишком андрогенів. **Гірсутизм** — надмірний ріст стрижневого волосся за чоловічим типом у андрогенних зонах — найбільш значимий симптом гіперандрогенізму.

Надзвичайно важливо, що в ряді випадків описані зміни можуть бути єдиним клінічним проявом гіперандрогенізму. Пояснює таку вибіркковість існування двох ізоформ ферменту 5 α -редуктази, що переводить тестостерон в біологічно активний дегідротестостерон. У шкірі за метаболізм стероїдів відповідальна 5 α -редуктаза I типу, а в лімбічній системі та статевих органах — той же фермент II типу. При високій активності 5 α -редуктази I типу у жінок спостерігають виражені ознаки гіперандрогенної дермопатії за відсутності інших проявів гіперандрогенії. Проте клініцистам не слід ставитися до ізольованої андрогензалежної дермопатії як до невинного стану. Косметичні дефекти при її наявності — причина глибоких психологічних переживань, часто значимо знижується якість життя молодих жінок в емоційному і соціальному аспектах; крім того, помітно зростає ризик тривоги, депресії, а також заниження самооцінки. Шкірні симптоми гіперандрогенізму не можна вважати лише прихованими проявами. За даними дослідників США, захворювання характерно для 25% дорослого жіночого населення, що впливає на якість життя практично на популяційному рівні.

Акне — це захворювання сальних залоз, одним з патогенетичних ланок якого є гіперандрогенія. Друга за частотою андрогенозалежна дермопатія. Дуже велика роль психоемоційних порушень, пов'язаних з проблемою дефекту зовнішності. Ступінь тяжкості акне визначається за шкалою американської академії дерматології.

Алопеція — нетипова форма для хворих із СПКЯ, не більше 3–6%. Облисіння швидше свідчить про тривалу і високу гіперпродукцію андрогенів і більш характерно для хворих з андрогенпродукуючих пухлин.

2. Дисформування вторинних статевих ознак — вірилізація зовнішніх статевих органів (кліторомегалія); атрофія молочних залоз; зміна хрящів гортані (ларінго-

мегалія з характерним огрубінням голосу — баріфонією). Зазначені прояви типові для абсолютного гіперандрогенізму, що характеризується значним зростанням рівня андрогенів в крові.

3. Вплив гіперандрогенії на третинні статеві ознаки — розвиток андройдного морфотипу з маскулінізацією кістак і абдомінальним ожирінням. Це також характерний симптом істотного підвищення концентрації активних андрогенів у крові.

Стромальний текоматоз — це найбільш важкий прояв гіперандрогенії і СПКЯ, який характеризується ожирінням 2–3 ступеня, більш вираженою андрогенізацією, наявністю чорного акантозу — папілярно-пігментної дистрофії шкіри з гіперкератотидними гіперпігментованими і симетрично розташованими бородавчастими розростаннями в місцях природних складок шкіри і місцях тертя.

Для практикуючого гінеколога дуже значимо, що виражений гіперандрогенізм створює умови для грубих порушень жіночої репродуктивної функції: невиношування вагітності, ановуляції і ендокринного безпліддя, порушень менструального циклу (оліго-, опсо-, аменореї), мено- і метрорагії.

Ятрогенна форма гіперандрогенії. Ця форма обумовлена прийомом медикamentозних засобів, що володіють андрогенними властивостями (анаболічні стероїди, андрогени, допінгові препарати, гестагени — похідні C19 стероїдів: норетистерон, лінастренол, антигонадотропні препарати — даназол). Препарати, які посилюють ріст волосся, називаються трихошенами. До них відносяться деякі протитуберкульозні препарати (ізоніазид, рифампіцин, етамбутол, стрептоміцин), глюкокортикоїди (природні і синтетичні), транквілізатори і седативні засоби, протипілептичні препарати (фінлепсин), циклоспорини, інтерферон та інші.

Гіперандрогенія змішаного генезу. При змішаному генезі гіперандрогенії клінічна картина варіюється в залежності від переважання порушень метаболізму гормонів в яєчниках або наднирниках. Для пацієнток зі змішаною формою гіперандрогенії характерний високий інфекційний індекс, стресові ситуації в житті, травми черепа. У таких жінок більш виражені порушення менструальної функції, нерідко спостерігається галакторея. На ЕЕГ відзначаються зміни в діенцефальній зоні, на рентгенограмах черепа є ознаки підвищеного внутрішньочерепного тиску. Характерними гормональними критеріями є виражене підвищення рівня ДЕА (дегідроепіандростерону) в крові та помірна транзиторна гіперпролактинемія. Секреція 17 α -ГОП і екскреція 17-КС з сечею в незначній мірі перевищують фізіологічні показники. Застосування проби з дексаметазоном і хоріонічним гонадотропіном дозволяє виявити змішаний характер гіперандрогенії, а саме: тенденцію до зростання рівня 17-КС, достовірне збільшення вмісту Т і 17 α -ГОП після стимуляції хоріонічним гонадотропіном на тлі прийому дексаметазону.

Вплив гіперандрогенії на вагітність. Відомо, що вагітність і пологи можуть проявити приховану дисфункцію органів і систем. У цих умовах проявляється наявна ферментативна неповноцінність, здатна спричинити за собою ряд гестаційних ускладнень. Частота патологій вагітності при гіперандрогенії, за даними різних авторів, складає від 21 до 48%. Характерною особливістю анамнезу хворих з гіперандрогенією є спонтанне переривання більш 2/3 всіх вагітностей в першому триместрі (67,8%), половина з них — до 8 тижнів вагітності. Другий пік збільшення частоти мимовільних викиднів буває на 13–20 тижнях, ймовірно, за рахунок істміко-цервікальної недостатності. У ці терміни у жінок з гіперандрогенією перерива-

ється кожна третя вагітність. Часто зустрічається таке ускладнення, як вагітність, що не розвивається (10,5%).

Алгоритм обстеження жінок з оваріальною гіперандрогенією

Варто звернути увагу на спадковий анамнез пацієнтки. Фактори ризику хронічної ановуляції: СПКЯ, ожиріння, ЦД 2 типу родичів; низька вага при народженні (до 3-х кг); «неправильний пубертат». Високий ризик серцево-судинних ускладнень у жінок з СПКЯ і метаболічним синдромом, цукровим діабетом 2-го типу, клінічним атеросклерозом та / або хворобами нирок. Характерні для СПКЯ ожиріння, цукровий діабет, гіперінсулінемія та порушення кровотоку в маткових судинах можуть в 3 рази збільшувати ризик раку ендометрія. В силу успадкованих або епігенетичних чинників активізуються патологічно змінені гени і тканина яєчників відповідає на вплив ЛГ і / або інсуліну надмірною реакцією, виробляючи надлишок андрогенів і запускаючи подальший патологічний ланцюжок.

У жінок з гіперандрогенізмом обов'язковими є діагностика та корекція метаболічних порушень, при гіперандрогенії СПКЯ зустрічається в 72–82%. Такі прояви можна лише умовно називати прихованими, тут мова повинна йти про ті ознаки, які акушери-гінекологи та ендокринологи традиційно просто не беруть до уваги при розробці лікувальних стратегій. Тим часом ці приховані прояви можуть бути досить небезпечними: до них відносять метаболічні порушення й ожиріння, схильність до гіперкоагуляції (ризик венозних тромбозів, інфаркту, інсульту) і депресивні розлади до розгорнутої психіатричної симптоматики. Одним з основних факторів ризику при СПКЯ вважають ожиріння (особливо абдомінальне). При цьому надзвичайно важливий клінічний акцент необхідно зробити на тому, що ожиріння — часта, але не обов'язкова складова клінічної картини СПКЯ, оскільки овулюючий фенотип СПКЯ у жінок з нормальною вагою аж ніяк не рідкісне явище.

Діагностика гіперандрогенії

Мета діагностичного пошуку — визначення ступеня тяжкості клінічних проявів, джерела і патогенезу гіперпродукції андрогенів, вплив на репродуктивну функцію, оцінка метаболічного і кардіоваскулярного ризику.

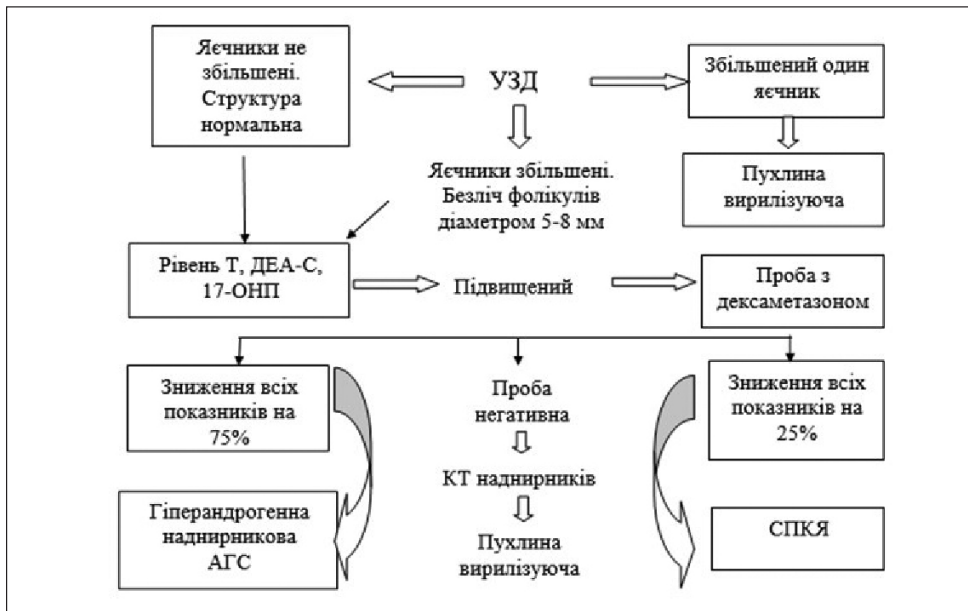
Діагностичний алгоритм включає: збір анамнезу (скарги на посилений ріст волосся на тілі за чоловічим типом, підвищена жирність шкіри, вугрові висипання на обличчі, спині). Порушення менструального циклу: рідкі менструації, тривала відсутність менструацій, міжменструальні кров'яні виділення зі статевих шляхів. Безпліддя. При огляді звертають особливу увагу на особливості: показники росту, маси тіла, ІМТ, окружність талії та стегон; тембр голосу; наявність ворсинчасто-бородавчатих розростань, гіперпігментації шкіри пахвових западин й інших великих складок (чорний акантоз, або acanthosis nigricans); вираженість і локалізацію гірсутизму за шкалою Феррімана-Голлвея, прояви дерматопатії; будова зовнішніх статевих органів; наявність галактореї; об'ємні утворення в черевній порожнині.

Лабораторна діагностика. Інструментальне обстеження (УЗД органів малого таза і комп'ютерна або магнітно-резонансна томографія наднирників).

Диференціальна діагностика в рамках синдрому гіперандрогенії.

Гіперандрогенія яєчникового походження. Функціональна яєчникова гіперандрогенія: СПКЯ (90% всіх випадків гіперандрогенізму), синдром інсулінорезистентності, стромальна гіперплазія і гіпертекоз (умовно функціональна). Андрогенсекретуючі пухлини яєчників: пухлини строми статевого тяжа, герміногенні пухлини, гонадобластома.

Гіперандрогенія наднирничового походження. Вроджена дисфункція кори наднирничових залоз. Андрогенсекретуючі пухлини. Синдром Іценко-Кушинга. Інші форми гіперкортицизму: психічні порушення, ускладнений цукровий діабет, резистентність до глюкокортикоїдів (рис. 3).



Гіперандрогенія іншого походження. Змішаного генезу. Медикаментозного походження. Ідіопатичний гірсутизм. Гіперпролактинемія.

Лабораторна діагностика гіперандрогенії

Лабораторна діагностика гіперандрогенії утруднена і не дозволяє виставити точний діагноз. Але, тим не менше, проводиться, оскільки при низькому рівні андрогенів або нижній межі норми, діагноз гіперандрогенії неправомірний. Це можливо тільки при рівні андрогенів на верхній межі норми.

Рис. 3. Диференційно-діагностичні критерії гіперандрогенії

Найбільш інформативний при оцінці гіперандрогенії індекс вільного тестостерону (співвідношення загального тестостерону до ГСПС). Досить чутливий і специфічний для діагностики гіперандрогенії андростендіон, тестостерон вільний. Тестостерон загальний — чутливий і достовірний метод, якщо визначається за допомогою рідинної або газової хроматографії (обов'язково — з маспектронетрією, а не ІФА) і прямих методів дослідження. Зниження рівня ГЗСС 26 нмоль / л

і менше, навіть при нормальному рівні тестостерону, свідчить про підвищений вільний тестостерон. ГСПС — сурогатний маркер інсулінорезистентності, предиктор метаболічного синдрому та цукрового діабету. У якості маркера гіперпродукції андрогенів наднирникових залоз в даний час визначають ДГЕА-сульфат в крові, а не 17-кетостероїди в сечі, оскільки підвищення ДГЕА-сульфату свідчить про наднирниковий генез синдрому гіперандрогенізму. Не рекомендується використовувати для рутинної клінічної практики. Визначення 17-ОН-прогестерону необхідно проводити для діагностики адреналового гіперандрогенізму внаслідок дефіциту 21-гідроксилази (пізня або неklasична форма ВДКН). Визначення рівня пролактину дозволяє проводити диференційну діагностику гіперандрогенізму яєчникового походження з новоутвореннями гіпофіза. Припустити яєчниковий генез гіперандрогенізму в ряді випадків можна за збільшеним змістом ЛГ в плазмі крові, зниженою концентрацією ФСГ, відхиленому від нормального співвідношенню ЛГ / ФСГ. Для пухлинного генезу гіперандрогенізму характерне зниження рівня гонадотропних гормонів. Дефіцит 3β-гідроксистероїддегідрогенази пов'язаний з накопиченням ДГЕА і його сульфату. Діагностується за підвищеними базальним і стимульованим рівнями ДГАСА і 17-ОН прегненолона. Дефіцит 11β-гідроксилази часто асоційований з ранньою дитячою артеріальною гіпертензією. Діагностується за підвищення базальних і стимульованих рівнів 11-дезоксикортизолу, 11-дезоксикортикостерону, андрогенів. Перед гормональним обстеженням необхідно скасувати прийом КОК мінімум на 1 цикл.

Оцінка вуглеводного обміну. Глюкозо-толерантний тест або глікозильований гемоглобін (використовується як скринінговий тест на інсулінорезистентність і цукровий діабет 2 типу). При верифікуванні СПКЯ тест слід повторювати не рідше, ніж раз в 1–2 роки. **Еуглікемічний гіперінсулінемічний клемп-тест** — прямий метод вимірювання чутливості тканин до інсуліну (внутрішньовенно одночасно вводять інсулін і глюкозу до досягнення еуглікемії). Досягнення рівноважного стану вимагає близько 2 годин, за цей час швидкість інфузії глюкози зрівнюється зі швидкістю її засвоєння організмом. Загальне споживання глюкози розраховують в мл / хв / кг на 1 мк Од інсуліну. **Індекс НОМА** (для оцінки інсулінорезистентності — нездатності клітин відповідати нормальним біологічним ефектом у вигляді утилізації глюкози на нормальну кількість інсуліну) — гомеостатичний індекс резистентності (рівень глюкози до рівня інсуліну / 22,5). Інсулінорезистентність можна запідозрити при фізикальному обстеженні, встановивши наявність негроїдного акантоза (бура гіперпігментація з гіперкератозом і папіломатозом в області шкірних складок і в місцях тертя). Для оцінки ІМТ і порушень ліпідного обміну у пацієнтку уточнюють зріст і масу тіла, після чого обчислюють ІМТ за формулою:

ІМТ (кг / м²) = маса тіла (кг) / зріст² (м):

- при ІМТ 18,5–24,9 кг/м² — норма;
- при ІМТ 25–29,9 кг/м² — надлишкова маса;
- при ІМТ 30–39,9 — ожиріння;
- при ІМТ більше 40 — дуже виражене ожиріння.

Метаболічний синдром у жінок можна діагностувати при наявності трьох з п'яти критеріїв (IDF, 2009): окружність талії 80 см і більше; тригліцериди (ТГ) 1,7 ммоль / л і вище (150 мг / дл і вище) або в нормі, але на тлі медикаментозного лікування; ліпопротеїди високої щільності (ХС-ЛПВЩ) менше 1,3 ммоль / л (менше

50 мг / дл). ЛПНП — вище норми; систолічний АТ 130 мм рт.ст. і більше або діастолічний 85 мм рт.ст. і більше або нормальні показники на тлі лікування; глюкоза плазми крові натще 5,6 ммоль / л і вище (100 мг / дл і вище).

Вимірювання артеріального тиску, обсягу талії і підрахунок ІМТ необхідно виконувати при кожному візиті пацієнтки з СПКЯ. Ліпідний профіль слід визначати у всіх пацієнток з СПКЯ, в тому числі при нормальних показниках. Скринінг метаболічних факторів ризику: ліпідограма (холестерин, тригліцериди, ЛПВЩ, ЛПНЩ), пероральний тест толерантності до глюкози проводиться у жінок з ІМТ більше 27 кг / м².

Концентрацію андрогенів в крові слід визначати в ранню фолікулярну фазу, краще в перші 3–5 днів циклу, оскільки в нормі до викиду ЛГ, що відбувається на 7–10-й дні, рівень загального і вільного тестостерону зростає на 20–30%. При збереженому циклі є більш ефективний шлях — спочатку на 19–24-й дні менструального циклу оцінити рівень прогестерону: якщо він дозволяє запідозрити ановуляцію (менше 3 нг / мл або 9,54 ммоль / л), то на наступний день — проводити визначення вмісту андрогенів. У пацієнток з СПКЯ спонтанна овуляція здатна нормалізувати концентрацію андрогенів, тоді як при ановуляторних циклах виявляють гіперандрогенію.

УЗД органів малого тазу проводиться для диференціальної діагностики СПКЯ та ідіопатичної гіперандрогенії. При СПКЯ за даними УЗД органів малого тазу: візуалізація не менше 12 фолікулів діаметром 2–9 мм як мінімум в одному яєчнику і / або обсяг хоча б одного яєчника більше 10 см³ при відсутності домінантного фолікула діаметром понад 10 мм. УЗД проводиться в ранню фолікулярну фазу, при оліго-, аменореї- на 10–12 день після менструації (в умовно преовуляторний період).

СПКЯ і ожиріння — хто лікує?

При всьому різноманітті клінічних та прихованих проявів СПКЯ — системне метаболічне захворювання, — воно, як і раніше, знаходиться в сфері відповідальності акушера-гінеколога. Саме він повинен вести пацієнтку за участі колег суміжних спеціальностей. Залучення ендокринолога необхідно, але спостерігати пацієнток і призначати терапію все одно будуть лікарі жіночих консультацій

Показання для консультації вузьких фахівців: консультація ендокринолога — при виявленні ендокринної патології, метаболічному синдромі; консультація терапевта — при ліпідемії, артеріальній гіпертензії; консультація онколога — при підозрі на пухлинні утворення яєчників, наднирників.

Сучасні терапевтичні стратегії гіперандрогенії:

1) етіопатогенетичне лікування:

- видалення (променева терапія) пухлин;
- припинення ятрогенних впливів;
- заміщення дефіциту кортизолу;
- пригнічення синтезу андрогенів;
- лікування нейроендокринних синдромів, обмінних порушень.

2) симптоматичне лікування.

Антагоністи андрогенів: поєднання медикаментозного лікування, косметичних процедур і психологічної підтримки.

Лікувальну тактику обирають в залежності від причини (джерела) підвищеної секреції андрогенів; при цьому їх концентрацію контролюють кожні 3–4 місяці протягом року. Ефект від проведеного лікування можна оцінювати не раніше, ніж через 6 міс від його початку.

Основні принципи медикаментозної терапії гіперандрогенії: інгібування синтезу андрогенів в яєчниках; блокада периферичних впливів андрогенів на рівні волосяного і сального фолікулів; пригнічення синтезу андрогенів в наднирниках.

Пригнічення синтезу андрогенів в яєчниках. Здійснити цю стратегію можливо, придушивши гіпофізарну секрецію гонадотропінів, в тому числі ЛГ. На це здатні препарати трьох груп:

- 1) Агоністи ГнРГ.
- 2) Комбіновані естроген/гестагенні препарати.
- 3) Нестероїдні антиандрогенні препарати.

Агоністи ГнРГ мають сильну антигонадотропну дію, повністю блокуючи функцію гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникової вісі, в тому числі і ЛГ- залежний гонадний стероїдогенез. Їх доцільно використовувати у пацієток при стромальному гіпертекозі важкого перебігу, супутніх гінекологічних захворюваннях (міома матки, ендометріоз (аденоміоз), гіперплазії ендометрію, і / або при недостатній ефективності альтернативних методів лікування. Негативні побічні ефекти цього підходу: неприємні для жінки симптоми псевдоменопаузи.

Комбіновані естроген/гестагенні препарати (КОК), гестагенний компонент яких володіє антиандрогенною дією, можуть придушити ЛГ-залежний синтез андрогенів в яєчниках і одночасно блокувати периферичну дію цих стероїдів на рівні волосяного фолікула (прямий лікувальний ефект). Гестагени з антиандрогенним ефектом: на першому місці ципротеронвмістні препарати, на другому місці — містять дієногест, на третьому місці — гестагени з дроспіреноном. Побічний ефект застосування КОК — тромбоемболія, рак молочної залози або матки. Протипоказаннями і застереженнями до застосування КОК є: куріння, цукровий діабет з ураженням судин, панкреатит з гіпертригліцеридемією, ожиріння, ниркова недостатність, злоякісні пухлини, мігрень та ін. Вибір препарату згідно з медичними критеріями використання методів контрацепції факультету планування сім'ї та охорони репродуктивного здоров'я Великобританії (2016),– жінкам з ожирінням 2-го ступеня і вище КОК не рекомендуються.

Нестероїдні антиандрогенні препарати. Флутамід — нестероїдний блокатор рецепторів андрогенів, активний метаболіт якого гідроксифлутамід пов'язує цитоплазматичні та ядерні рецептори андрогенів (може викликати розлади шлунково-кишкового тракту). Спіронолактон — антагоніст альдостерону, має антиандрогенну дію, блокує периферичні рецептори до тестостерону і дигідротестостерону, знижує активність цитохрому Р450, зменшуючи продукцію андрогенів в яєчниках і наднирникових залозах (може викликати нудоту, головний біль, негативно впливає на лібідо). Фінастерид — інгібує фермент 5 α -редуктазу, пригнічує периферичну дію андрогенів за допомогою блокади перетворень тестостерону в дигідротестостерон — рекомендований жінкам з ідіопатичною формою гірсутизму, висипом вугрів (може бути фемінізація плоду чоловічої статі, підвищує рівень холестерину). Ципротерону ацетат — похідне 17-ОН-прогестерону (прогестагену)

має антигонадотропну дію, знижує ЛГ-індукований синтез андрогенів в яєчниках і блокує рецептори андрогенів (може викликати депресію, головний біль, підвищення ваги тіла, негативно впливає на лібідо).

Блокада периферичних впливів андрогенів на рівні волосяного і сального фолікулів. Це один з найбільш ефективних методів лікування андрогензалежних дермопатій, оскільки патогенетичні фактори, які беруть участь у виникненні вугрової висипки, являють собою конкретні цілі для лікування. Зазначений підхід передбачає використання антиандрогенних препаратів.

При виборі препарату потрібно керуватися необхідністю лікування того чи іншого прояву гіперандрогенії: наприклад, у пацієнтки переважають тільки гірсутизм і акне або перед нами пацієнтка з важкими метаболічними ускладненнями при СПКЯ. Важливо пам'ятати, щоб в інструкції до препарату в показаннях були прописані ті стани, на які ми плануємо впливати. Це захистить лікаря в разі, якщо пацієнтка не отримає очікуваного результату. Так ципротеронвмісні препарати, як оригінали, так і дженерики, мають в показаннях ефект зниження проявів андрогенізації. А у дроспіренонвмісних препаратів тільки оригінали вказують лікувальний ефект, у дженериків прописана лише контрацепція. Антиандроген флутамід в інструкції має рекомендації лікування жінок з функціональною гіперандрогенією.

Лікування

Гірсутизм легкої або середньої інтенсивності можна розглядати як показання для призначення низькодозованих комбінованих гормональних контрацептивів або з нейтральним гестагеном, або з антиандрогенною дією. При тяжкому ступені гірсутизму або неефективності монотерапії у жінок з більш легкими його формами обґрунтовано застосування антиандрогенів.

Фармакотерапія **абсолютно необхідна** пацієнткам з ІМТ більше 30 кг / м² або 27 кг / м² при наявності хоча б одного з таких ускладнень: артеріальної гіпертензії, дисліпідемії, цукрового діабету 2-го типу, облітеруючого атеросклерозу. Немає ліків, здатних відновити нормальну структуру полікістозних яєчників; терапія повинна враховувати репродуктивні плани пацієнтки і впливати на основні патологічні прояви хвороби.

Лікування жінок, які не бажають вагітності, має 2 основні мети терапії: 1 — лікування гірсутизму, акне, порушень менструального циклу, протективний вплив на ендометрій; 2 — оцінка і зменшення факторів ризику розвитку асоційованих захворювань (цукровий діабет 2 типу, серцево-судинні захворювання тощо). Для цього рекомендовано притримуватися здорового способу життя, збалансованого харчування, дозованого фізичного навантаження; препарати-сенсітайзери при встановленій інсулінорезистентності та нестероїдні антиандрогенні препарати (флутамід) в різних комбінаціях з КОК або агоністи ГнРГ.

Основні принципи лікування безпліддя при СПКЯ описані в консенсусі, опублікованому групою експертів в 2008 році. Один з ключових його пунктів — лікування ожиріння, гіперандрогенії, інсулінорезистентності має передувати індукції овуляції. Також попередньо оцінюють ІМТ, вік пацієнтки і наявність інших чинників неплідності. Підвищений вміст вільного тестостерону, високий ІМТ, аменорея і збільшений об'єм яєчників — предиктори невдачі.

Лікування хронічної ановуляції і безпліддя при СПКЯ і бажаної вагітності. При наявності інсулінорезистентності лікування починається з сенситайзерів інсуліну та дієти. Відсутність ефекту є показанням для призначення комбінованої консервативної терапії, включаючи антиандрогени (флутамід) і стимулятори овуляції. При неефективності консервативної терапії СПКЯ проводиться оперативне лікування (ЛС з електрокаутерізацією полікістозних яєчників). Але хірургічне лікування не впливає на гірсутизм. Рекомендовані антиандрогени.

Тактика при інсулінорезистентності, компенсаторній гіперінсулінемії у жінок з нормальною або надлишковою масою тіла і з порушеннями вуглеводного обміну:

Зниження маси тіла. Адекватне фізичне навантаження. Навчання в школах по корекції метаболічних порушень. Антиандроген (флутамід) — 1 табл (125мг 3 рази на день 3–6міс.). Для нормалізації менструального циклу можливе застосування КОК або гестагенів з антиандрогенним ефектом. При метаболічних порушеннях призначають інсуліносенситайзери ряду класу бігуанідів «метформін» — препарат 1-ї лінії: по 500 мг 3 рази на день протягом 3–6 місяців на тлі дієтотерапії. Лікування проводиться спільно з ендокринологом. Рутинне використання цього препарату в індукції овуляції не рекомендується. Для зниження ваги і як анорексогенний лікарський засіб рекомендовано специфічний інгібітор шлунково-кишкових ліпаз, що підсилює відчуття насичення і мікрокристалічна целюлоза.

Заключення. Доведено негативний вплив надлишкової продукції андрогенів на репродуктивну та інші функції організму. Вивчення даної патології обумовлено поліетіологічністю, гетерогенністю, поліморфізмом синдрому гіперандрогенії, в результаті чого виникають суттєві відмінності в інтерпретації клінічних проявів і особливостей перебігу процесу, діагностичних підходах, аналізі результатів обстеження і визначення лікувальної тактики.

Висновки

Поглиблене вивчення етіології, патогенезу, клініко-гормональних змін при синдромі гіперандрогенії допоможе клініцисту в удосконаленні ранньої діагностики та лікування даної патології. Своєчасне і адекватне лікування гіперандрогенії сприяє попередженню прогресування симптоматики і профілактиванню ускладнень. При лікуванні СПКЯ необхідно визначати клінічний фенотип пацієнтки, цікавитися їх метаболічним профілем, враховувати можливість інсулінорезистентності та вираженість вісцерального ожиріння і потрібно коригувати метаболічні розлади й мікронутрієнтний статус. Важливо не обмежуватися призначенням гормональної контрацепції як такої, необхідно включати до лікувального комплексу антиандрогенів, які надають фармакологічну блокаду рецепторів андрогенів в тканинах-мішенях. Тільки такий підхід забезпечить турботу про здоров'я жінки в цілому, а не тільки про повноцінність її менструального циклу. А в інших випадках важливо розуміти, що андрогени — нормальна складова жіночої фізіології, без якої жінка ризикує втратити відчуття власної сексуальної повноцінності.

Профілактичні заходи: регулярне відвідування гінеколога (двічі на рік); контроль ваги, регулярні фізичні вправи, дієта; прийом гормональної терапії, антиандрогенів; лікування метаболічного синдрому.

Подальше ведення: консультація акушера-гінеколога 2 рази на рік.

Список використаної літератури

1. Запорожан В. М., Борис О. М., Резников О. Г., Носенко Н. Д. Хроническая гиперандрогенная ановуляция: неадъювантная антиандрогенная терапия и проведение циклов вспомогательных репродуктивных технологий с учетом тестирования на полиморфизм генов FSHR и ESR2 (монография). Киев; 2012: 138.
2. Камінський В. В., Татарчук Т. Ф. та співавт. Національний консенсус щодо ведення пацієнтів із гіперандрогенією. 2016:3–15.
3. Т. Ф. Татарчук, Жирова Т. Ф. та співавт. Репродуктивна система жінки. Здоров'я України. 2015:5–12.
4. Унанян А. Л., Руднева О. Д. Синдром гиперандрогенизма в практике гинеколога. М.: Редакция журнала Status Praesens. 2014:21.
5. Шереметьева Е. В. Гиперандрогения — новое решение старой проблемы, © АНО «Открытые Медицинские Коммуникации». 2016
6. СПКЯ: от пересмотра представлений к новым терапевтическим стратегиям. Под ред. Е. Н. Андреевой, М. Б. Хамошиной. М.: Редакция журнала StatusPraesens. 2016:31.
7. Киселева О. Ю., Керимкулова Н. В., Лялина Е. А., Карнеев А. А., Никифорова Н. В. Гиперандрогения. Учебное пособие для студентов Иваново. 2014:144.
8. Алан Х. ДеЧерни, Лорен Натан. Акушерство и гинекология. Диагностика и лечение. Учебное пособие., Том 2. Гинекология. Перевод с англ. Под ред. А. Н. Стрижакова. Москва, «МЕДпресс-информ». 2009:582.
9. Кузьмина-Крутецкая С. Р., Репина М. А. Метаболический синдром у женщин. Журнал акушерства и женских болезней. 2011:7–10.
10. СПКЯ: новый взгляд на проблему. Многообразие симптомов, дифференциальная диагностика и лечение СПКЯ. Информационный бюллетень / И. Г. Шестакова, Т. С. Рябинкина; под ред. В. Е. Радзинского. М. 2015:26.
11. Кузнецова И. В. Синдром гиперандрогении, тезисы лекций 2016. SARU. GDGEZ.16.05.0698
12. Балан В. Е. Тезисы для лекции «Проблема гиперандрогении в практике гинеколога и современные подходы к лечению.» 2017 © АНО «Открытые Медицинские Коммуникации». <https://openmedcom.ru/lections/554 SARU.GCYETZ.16.09.1403>
13. Ахундова Н. Э. Состояние гипоталамо-гипофизарно- надпочечниково-яичниковой системы и функциональной активности щитовидной железы у женщин с гиперандрогенией на фоне гиперпролактинемии. Вестник современной клинической медицины. 2017; 10(5): 7–11. – doi: 10.20969/VSKM.2017.10(5).7–11.
14. Никонова Л. В., Тишковский С. В., Бутрим О. С., Давыдчик Э. В. Клинико-гормональные варианты синдрома гиперандрогении. Journal of the Grodno State Medical University. 2018; 16 (5).
15. Goodman N. F., Cobin R. H., Futterweit W. et al. American Association of Clinical Endocrinologists, American College of Endocrinology, and Androgen Excess and PCOS Society Disease State Clinical Review: Guide to the Best Practices in the Evaluation and Treatment of Polycystic Ovary Syndrome. Part 2. Endocr. Pract. 2015; 21 (12): 1415–26.
16. Polycystic ovary syndrome. Novel insights into causes and therapy / Ed. by D. Macut. Basel: Karger, 2013:176.
17. Yavari M. et al. A neuropsychiatric complication of oligomenorrhea according to Iranian traditional medicine. Iran. J. Reprod. Med. 2014; 12.
18. Alberti K. G. et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. Circulation. 2009; 120(16):1640–5.

19. Livadas S., Diamanti-Kandarakis E. Polycystic ovary syndrome: definitions, phenotypes and diagnostic approach. *Front. Horm. Res.* 2013; 40: 1–21.
20. Escobar-Morreale H.F. et al. Epidemiology, diagnosis and management of hirsutism: a consensus statement by the Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome Society. *Hum.Reprod.Update.* 2012;18(2):146–70.
21. Thessaloniki ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Consensus on infertility treatment related to polycystic ovary syndrome. *Hum. Reprod. Oxf. Engl.* 2008; 23(3): 462–77.
22. Bancroft J. The endocrinology of sexual arousal. *J. Endocrinol.* 2005; 186 (3): 411–27.
23. Goodman N.F., Cobin R.H., Futterweit W. et al. American Association of Clinical Endocrinologists, American College of Endocrinology, and Androgen Excess and PCOS Society Disease State Clinical Review: Guide to the Best Practices in the Evaluation and Treatment of Polycystic Ovary Syndrome. Part 2. *Endocr. Pract.* 2015; 21 (12): 1415.
24. Faculty of Sexual & Reproductive Healthcare of the RCOG. UK Medical Eligibility Criteria For Contraceptive Use (UKMEC2016).
25. Legro R.S., Arslanian S.A. Ehrmann D.A. et al. Diagnosis and treatment of polycystic ovary syndrome: an endocrine society clinical practice guideline. *J.Clin. Endocrinol. Metab.* 2013; 98 (12): 4565–92.
26. Harmanci H., Herguner S., Toy H. Psychiatric symptoms in women with polycystic ovary syndrome. *Düşünen Adam.* 2013; 26: 157–63.
27. Pal L. Polycystic ovary syndrome. Current and emerging concepts. N.– Y.: Springer Science Business Media, 2014: 340.
28. Bird S.T., Hartzema A.G., Brophy J.M. et al. Risk of venous thromboembolism in women with polycystic ovary syndrome: a population-based matched cohort analysis. *CMAJ.* 2013; 185 (2).
29. Loriaux D.L. An approach to the patient with hirsutism. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2012; 97(9): 2957–68. [PMID: 22962669.]
30. Alarlan D. et al. Androgens and sexual dysfunction in naturally and surgically menopausal women: Sexual dysfunction: menopause-androgens. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research.* 2011; 37(8): 1027–34. [PMID: 21481089.]
31. Kushnir M.M. et al. Performance characteristics of a novel tandem mass spectrometry assay for serum testosterone. *Clin. Chem.* 2006; 52(1): 120–8. [PMID: 16299050.]
32. Miller, W.L. The post-translational regulation of 17, 20 lyase activity. *Mol. Cell. Endocrinol.* 2015; 408: 99–106.– doi: 10.1016/j. mce.2014.09.010.
33. Reisch N.A. [et al.]Diagnosis not to be missed: nonclassic steroid 11 β hydroxylase deficiency presenting with premature adrenarche and hirsutism. *J.Clin. Endocrinol. Metab.* 2013; 98(10): 1620–5.– doi: 10.1210/jc.2013–1306
34. Bode, D. Hirsutism in Women. *Am. Fam. Physician.* 2012; 85(4): 373–80.
35. Martin M, Najera N, Garibay N, Malanco LM, Martinez T, Rivera J, Rivera M, Queipo G. New genetic abnormalities in non-21 α -hydroxylasedeficiency congenital adrenal hyperplasia. *Sex. Dev.* 2013;7(6):289–294.

Сучасні уявлення про етіологію, патогенез, діагностику і лікування безплідного шлюбу

Корнацька А. Г., д.м.н., професор

Актуальність

Прогнозоване зниження чисельності населення в Україні, усе більше демографічне старіння, посилення економічного навантаження на працездатне населення актуалізують проблему збереження репродуктивного потенціалу країни та поліпшення репродуктивного здоров'я населення. В Україні зберігаються низькі показники народжуваності: сумарний коефіцієнт народжуваності на початок 2018 року становив 1,47 [1]. Попри поступове зниження материнської та перинатальної смертності, ці показники досі є чи не найвищими у Європі [2]. Також високими є показники безпліддя — зареєстровано понад 50 тисяч випадків [3,4]. Важливими чинниками скорочення репродуктивного потенціалу населення є зниження природної плідності, зумовлене поширенням безпліддя, а також зменшення соціальної плідності внаслідок відкладання народження дітей та поширення свідомої бездітності.

Згідно з даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, у світі поступово зростає чисельність безплідних пар. За експертними оцінками, із 1990 до 2010 року абсолютне число безплідних пар зросло на 13% — із 42 млн. до 48,5 млн. відповідно та склало 8,0–18,0% [5,6]. Причому зростають не лише абсолютні показники (що може бути зумовлено збільшенням чисельності населення), але й відносні. На даний час в Європі безплідними є близько 10% подружніх пар, в США — 8–15%, в Канаді — близько 17% [7,8]. Внаслідок цього зазначена проблема набуває не тільки медико-біологічного, але й соціально-економічного значення. В Україні також спостерігається негативна динаміка показників безпліддя. Щороку діагностується понад 13 тисяч нововиявлених випадків безпліддя, при цьому понад три чверті зареєстрованих випадків — жіноче безпліддя [3]. В Україні частота безплідних шлюбів серед осіб репродуктивного віку коливається в межах 12–18,0%. Станом на початок 2018 року зареєстровано понад 50 тисяч випадків безпліддя [1,2,5].

За даними офіційної статистики, рівень безпліддя не є високим — 3,8–3,0 на 1000 осіб жіночого безпліддя і 0,3 — чоловічого, але соціологічні дослідження свідчать про те, що небажане безпліддя торкається 6,8% сімей України, тобто близько 1 млн. подружніх пар. Упродовж останніх років в Україні щорічно реєструється біля 40 тис. жіночого і біля 11 тис. чоловічого безпліддя, з них вперше в житті біля

11 тис. і 3 тис. відповідно [1–5]. Також, за даними державної статистики, відзначається значна варіація показників безпліддя за регіонами, що може свідчити про недосконалість системи діагностики та обліку безпліддя. Наприклад, частота зареєстрованих випадків жіночого безпліддя у деяких регіонах майже у п'ять разів перевищує середній показник в Україні, щодо чоловічого безпліддя — показники різняться у понад 14 разів [2,5]. Безплідний шлюб є важливою медичною проблемою, яка потребує на кожному етапі розвитку суспільства та охорони здоров'я уточнення медико-організаційних форм надання медичної допомоги. Наукові дослідження останніх років свідчать і про соціальну значущість безплідного шлюбу, що виявляється у зниженні соціальної активності, працездатності населення, психологічному неблагополуччі, нестійких сімейних відносинах [6–8]. Результати досліджень жінок і чоловіків із діагнозом безплідності підтверджують важливість проблеми безпліддя в якості фактора, який досить негативно впливає на особистісні особливості, поведінку, загальний рівень психологічного благополуччя чоловіків і жінок. При цьому негативний вплив більшою мірою позначається на жінках, які не можуть мати дітей, ніж на чоловіках [9,10,11].

Визначення

Безплідність, за визначенням Міжнародного комітету моніторингу допоміжних репродуктивних технологій, – це «неможливість зачати дитину після року практикування незахищеного статевих акту» [5]. Безплідною подружньою парою вважається та, у якій за бажання мати дитину при активних статевих стосунках, без використання контрацептивних засобів, зачаття не настає протягом 12 місяців. Вважається, що вагітність настає за умови регулярних (два-три рази на тиждень) статевих стосунків протягом 1 року у 75% подружніх пар без використання контрацептивів. Термін первинного безпліддя виявляється у випадках, коли в анамнезі не відбувалося зачаття, вторинне безпліддя — наявність зачаття у минулому. Розрізняють безпліддя: абсолютне — коли вагітність взагалі може не настати, частіше трапляється при аномаліях розвитку вагіни та матки (аплазія вагіни, синдром Рокітанського-Майєра), деяких генетичних захворюваннях, гермафродитизмі тощо; відносне — коли вагітність може настати при застосуванні лікування або штучного запліднення.

Класифікація жіночого безпліддя за МКХ-10:

- N97.0 Жіноча безплідність, пов'язана з відсутністю овуляції.
- N97.1 Жіноча безплідність трубного походження, пов'язана з природженою аномалією маткових труб. Трубно: непрохідність, закупорення, стеноз.

Класифікація жіночого безпліддя за МКХ-10:

- N97.2. Жіноча безплідність маткового походження, пов'язана з природженою аномалією матки. Дефект імплантації яйцеклітини.
- N97.3 Жіноча безплідність шийкового походження.
- N97.4. Жіноча безплідність, пов'язана з чоловічими факторами.
- N97.8 Жіноча безплідність іншої природи.
- N97.9 Жіноча безплідність неуточнена.

Причиною безплідного шлюбу в 40–50,0% випадках є патологія репродуктивної системи в одного з подружжя, рідше — в 25–30% — в обох, у 10–15% випадків її встановити не вдається [5,6,9,12]. За даними Міністерства охорони здоров'я

України, умови для розвитку безплідності створюють і зміни ендокринної системи українських жінок, які проживають на забрудненій території, та евакуйованих із зони воєнних дій під впливом поєднаної дії малих доз радіації та стресу.

Причини безплідності розподіляють на дві групи: фактори віддалені або ті, які передують безпліддю, та наближені або безпосередні, які виключають можливість запліднення. До передуючих причин належать анатомо-функціональні порушення розвитку та становлення статеві системи в критичні періоди розвитку хлопчика та дівчинки. Найбільш важливим з них є пубертатний період, який визначає стан репродуктивної функції у майбутньому. Це пов'язано з особливою чутливістю статеві системи, яка формується, до шкідливих факторів зовнішнього та внутрішнього середовища.

Показники безплідності в світі коливаються в широких межах (9–29%), показник 15% і вище є демографічно небезпечним. За іншими даними, показник коливається в межах 15–20%. На даний момент в Україні ще не проводились епідеміологічні дослідження для відтворення реальної розповсюдженості безплідності в певній місцевості, хоча важливість подібних даних незаперечна. З віком збільшується вірогідність обмеження репродуктивного потенціалу [2,5,6].

Зараз дослідники відмічають відносно рівний відсоток жіночої та чоловічої безплідності. Середня частота жіночої складає 43–50%, чоловічої — 30–40%, поєднаної — 15–30%. За даними ВООЗ, жіноча неплідність складає 50%, чоловіча — 35%, поєднана — 15%. Деякі автори вказують, що жіноча безплідність в 2–3 рази перевищує чоловічу. Це протиріччя залежить від регіональних особливостей структури неплідного шлюбу або зумовлене недосконалістю методологічних підходів до обстеження. Факт рівної розповсюдженості жіночої та чоловічої безплідності може бути пов'язаним з більш ретельною діагностикою чоловічої неплідності. Таким чином, проблема чоловічої неплідності останніми роками набуває все більшої актуальності. В 52–72% випадків неплідність зумовлена впливом декількох чинників, значно менша частина — впливом одного чинника [2–6,9–11]

В Європі переважає первинна безплідність (69–73%), зумовлена низькою частотою абортів та інфекцій, які передаються статевим шляхом (ІПСШ), високим соціально-економічним рівнем і кваліфікованою медичною допомогою. Російські автори виявили переважання первинної безплідності в західносибірському регіоні, що залежить від підвищення частоти ІПСШ, які тривалий час перебігають без симптомів. До чинників, які сприяють розвитку ІПСШ, належать низький рівень освіти та культури, соціальні причини, ранній початок статевого життя, часта зміна статевих партнерів [13]

За даними вітчизняних авторів, первинна та вторинна безплідність становлять 47% та 52% відповідно. До основних чинників, які сприяють розвитку вторинної жіночої безплідності, належать запальні процеси після абортів (62%), перенесені хірургічні та гінекологічні операції (33,4%), патологічні пологи (4,6%). Трубно-перитонеальна безплідність часто поєднується з СПКЯ (43,3%), ендометріозом (23,7%), міомою матки (24,4%), аномаліями розвитку статевих органів (4,4%). Вивчення спектру вірусно-бактеріальних чинників, що індукують неплідність подружніх пар, вказує на значну роль хламідійної інфекції в розвитку жіночої безплідності. За даними зарубіжних і вітчизняних авторів, у жінок у 50–82% випадків діагностується поєднане безпліддя, причому трубно-перитонеальне безпліддя

становить 43–60%, ендокринне — 30–40%, ендометріоз — 25% [1–6, 210,11]. Причиною безпліддя в 15–25% є запальні захворювання статевих органів та [13].

Серед причин первинної неплідності домінують гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникова недостатність та пов'язані з нею овуляторні зміни, які часто проявляються порушенням менструального циклу. Стійка ановуляція, відсутність адекватної корекції порушень менструального циклу призводять до розвитку ендокринозалежних гінекологічних захворювань, одним з проявів яких є первинна неплідність. Найбільш складними в клінічному відношенні є хворі з неплідністю та регулярними менструаціями. Частота неплідності при регулярному менструальному циклі складає 30–70%. Вірогідно, у цих хворих частіше зустрічаються поєднані форми неплідності. Роль ендокринної патології як причини неплідності у пацієнток зі збереженим менструальним циклом досі дискутується. На уваги заслуговує група хворих з підвищенням рівня пролактину крові (40% пацієнтів з ендокринними формами неплідності). Незважаючи на відносно високу частоту мікро- та макроадемом гіпофізу, 12–45% неплідних жінок з підвищеною секрецією пролактину мають функціональну гіперпролактинемію, не пов'язану з наявністю пухлин. У пацієнток з нормальним рівнем пролактину частими факторами ендокринної неплідності є СПКЯ, гіперандрогенні стани різного ґенезу, дисфункція та гіпофункція гіпоталамо-гіпофізарної системи. За різними даними, ендокринна неплідність складає 32–40%, успішне лікування даної патології сягає 60–70%. За даними вітчизняних дослідників, ендокринна неплідність становить 32–45%, у 40–42% неплідних жінок відмічається порушення овуляції [12].

Значення патології шийки матки (цервікальний фактор) як причини неплідності підтверджене різними дослідниками. Частота цервікального чинника жіночої неплідності сягає 20%. Матковий та шийковий чинники зустрічаються в 5–17% випадків. Вони пов'язані з внутрішньоматковими втручаннями; патологічними пологами і абортами, ускладненими інфекцією; травматичними ураженнями тіла та шийки матки. Цервікальний фактор включає: наявність антиспермальних антитіл в цервікальному слизі, зміни властивостей цервікального слизу при гормональному дисбалансі, анатомічні зміни шийки матки, запалення екзо- та ендоцервіксу. Маткова форма неплідності в основному пов'язана з наявністю внутрішньоматкових синехій та аномаліями розвитку матки. Матковий чинник частіше зустрічається в країнах з високим відсотком інфекції жіночих статевих органів, інфекційних ускладнень після пологів та внутрішньоматкових втручань.

Останнім часом все більше уваги приділяється імунним чинникам неплідності, визначенню антиспермальних антитіл в цервікальному слизі, крові, перитонеальній та фолікулярній рідині. Частота імунного фактору становить 2–5%. Відмічена важлива роль імунних механізмів у різних ланках репродуктивної системи людини. Неплідність також спостерігається при міомах матки, пухлинах яєчників, вроджених аномаліях розвитку жіночих статевих органів. Поєднання міоми матки з трубно-перитонеальним чинником, зовнішнім генітальним ендометріозом, синдромом полікістозних яєчників, пухлинами яєчників спостерігається у 40–60% хворих на неплідність жінок [10–12].

Зростає роль чоловічої неплідності, яка поділяється на секреторну, обтураційну (екскреторну), аутоімунну. Поліетіологічність чоловічої неплідності, функціональний зв'язок чоловічих гонад з усіма органами та системами в організмі зумов-

люють велику складність розробки адекватних методів лікування порушень сперматогенезу. Виявлення антиспермальних антитіл в цервікальному слизі неплідних жінок досягає 15–28%.

Безплідний шлюб є унікальною ситуацією, оскільки хвороба може вражати одразу двох пацієнтів. Унікальність посилюється тим, що безпліддя — явище значною мірою соціальне і психологічне. Лікар займається одночасним лікуванням чоловіка та дружини, що передбачає одночасно розпочате дослідження та єдиний план діагностичних і лікувальних заходів. Зміни в емоційально-вольовій сфері подружжя нерідко знижують ефективність лікування. Медична значимість проблеми безпліддя визначається необхідністю вирішення ряду питань, пов'язаних зі своєчасною та правильною діагностикою, підвищенням ефективності лікування і профілактики жіночого та чоловічого безпліддя [10–12].

Експертною групою ВООЗ запропоновано схему **класифікації безпліддя у жінок за діагностичними групами**, в залежності від етіологічних факторів:

- 1 група — гіпоталамо-гіпофізарна недостатність;
- 2 група — гіпоталамо-гіпофізарна дисфункція;
- 3 група — яєчникова недостатність;
- 4 група — вроджені та набуті порушення функцій статевих органів;
- 5 група — гіперпролактинемія при наявності пухлини в гіпоталамо-гіпофізарній ділянці;
- 6 група — гіперпролактинемія без пошкодження гіпоталамо-гіпофізарної ділянки;
- 7 група — аменорея на тлі пухлини в гіпоталамо-гіпофізарній ділянці.

У виділенні груп важлива роль надається початковому обстеженню безплідного подружжя. Класифікація побудована з урахуванням особливостей розвитку тієї чи іншої форми безпліддя, що важливо при визначенні методів лікування [9–11].

Причини жіночої неплідності коливаються в широких межах: порушення овуляції — 35–40%, непрохідність маткових труб — 30–70%, поєднання гінекологічної та соматичної патології — 15–25%, неплідність незрозумілого ґенезу — до 10%, імунологічні причини — 2%. В 30–35% виявлена оліго- або азооспермія. Жіночий чинник неплідності зустрічається в 44,4% випадків; чоловічий — в 19,3%; поєднання жіночої та чоловічої неплідності — у 34,2% шлюбів [9–11].

Виділяються наступні основні варіанти жіночого безпліддя: трубне безпліддя, обумовлене патологією маткових труб; ендокринне безпліддя, пов'язане з розладами в діяльності системи залоз внутрішньої секреції; обумовлене переважно анатомічними порушеннями в ділянці піхви та матки; імунологічне, викликане явищами сенсibiлізації жіночого організму.

В останні десятиріччя спостерігається збільшення кількості жінок, які бажають мати першу дитину лише після 30–35 років, що пояснюється соціально-економічними факторами. Дані епідеміологічних досліджень дозволяють зробити висновок про достовірне зниження можливості запліднення у подружніх пар, старших 35 років. Аналогічна ситуація спостерігається у безплідних подружніх пар, якщо у жінок виключені можливі причини безпліддя, а чоловіки страждають на абсолютне безпліддя. При проведенні штучної інсемінації спермою донора здатність до запліднення після 35 років знижена в 3–4 рази у порівнянні з молодим контингентом жінок.

Аналіз структури безплідного шлюбу вказав на те, що головне місце при безплідності займають патологічні стани, обумовлені захворюваннями, які передаються статевим шляхом. Друге місце належить ендометріозу та ендокринним факторам у жінок, олігозооспермії у чоловіків. Частота безпліддя невизначеного ґенезу становить 2–5%. У структурі жіночого безпліддя превалює вторинне безпліддя, складаючи 60% усіх випадків у містах, 82% — у сільській місцевості.

Не дивлячись на велику кількість сучасних **методів діагностики** у хворих з порушенням репродукції, значної уваги заслуговують коректна оцінка анамнезу, звернення особливої уваги на перебіг препубертатного та пубертатного періодів, які в багатьох аспектах визначають становлення репродуктивної функції. Спеціальні методи обстеження включають в себе огляд хворого з оцінкою морфограми, індексу маси тіла, стану виявленості вторинних статевих ознак. При гінекологічному та андрологічному дослідженнях оцінюється стан зовнішніх і внутрішніх статевих органів з певним акцентом на виявлення найбільш інформативних ознак репродуктивного здоров'я [14, 15].

Оцінка стану верхнього рівня регуляції репродукції (гіпоталамо-гіпофізарної системи) проводиться за допомогою комплексного клініко-гормонального обстеження, яке включає рентгенологічне дослідження черепа та турецького сідла, магніто-резонансне обстеження головного мозку. Ендокринна функція оцінюється за порушеннями вуглеводного обміну, для чого використовується глюкозо-толерантний тест, у жінок — тест з метформіном. Сучасні радіоімунологічні дослідження дозволяють визначити вміст гонадотропних (ФСГ, ЛГ, пролактин) та статевих (естрогени, прогестерон та андрогени) стероїдів у сироватці крові. Для оцінки гормональної функції яєчників і стану матки використовуються тести функціональної діагностики та гістологічне дослідження ендометрію. Гістеросальпінгографія та гістероскопія дозволяють оглянути порожнину матки та візуально виявити патологію ендометрія. Для візуальної оцінки стану органів черевної порожнини та малого тазу широко використовується лапароскопія. Ультразвукове обстеження широко використовується для визначення стану яєчників і матки у жінок, тестикул і передміхурової залози у чоловіків. Таким чином, форми безпліддя і методи обстеження безплідних родин потребують систематизації та розробки найбільш ефективних алгоритмів діагностики та лікування безпліддя.

Соціально-психологічне неблагополуччя при безплідному шлюбі супроводжується зниженням інтересу до того, що відбувається і частим розвитком комплексу меншовартості. Для осіб, які страждають на безпліддя, характерні душевні особисті переживання, зниження загальної активності і працездатності. При безплідді у шлюбі може спостерігатися асоціальна поведінка подружжя (позашлюбні зв'язки, алкоголізм), поглиблення егоїстичних рис характеру, порушення психоемоційної сфери і сексуальні розлади. Серед жінок, що страждають на безпліддя, відзначається підвищена невротизація, почуття провини, тривога, роздратованість, поганий настрій. Тривале безпліддя створює велику нервово-психічну напруженість, що часто призводить до розлучень. До 70% безплідних шлюбів розривається.

Результати досліджень жінок і чоловіків із діагнозом безплідність підтверджують важливість проблеми безпліддя в якості фактора, який досить негативно впливає на особистісні особливості, поведінку, загальний рівень психологічного

благополуччя чоловіків і жінок. При цьому негативний вплив більшою мірою позначається на жінках, які не можуть мати дітей, ніж на чоловіках [15].

В останні роки інтерес до проблеми психологічних чинників при безплідді зріс. Однак комплексного медико-соціального дослідження жінок, які страждають на безпліддя, практично не проводилося. Нечисельні дослідження, що стосуються порушень дітородної функції при дії психогенних стресових факторів, носять скоріше констатуючий та описовий характер без розкриття механізмів, порушень, що розвиваються. На тлі патогенетичних факторів ризику безплідного шлюбу, як правило, виявляють порушення емоційної сфери та сексуальні розлади. Аналіз емоційної та сексуальної сфери у жінок з так званим «нез'ясованим» безпліддям виявив високу частоту різних відхилень, первинною ланкою в яких є саме безпліддя.

Ефективність відновлення репродуктивної функції складається з трьох основних частин: оцінки стану репродуктивної функції пацієнтів за допомогою стандартизованого алгоритму обстеження, діагностики факторів безпліддя та проведення комплексної поетапної терапії залежності від клінічної форми захворювання.

Етапи діагностики та терапії повинні бути послідовними та чітко визначеними в часі. Кожний етап необхідно спрямувати на виконання конкретної задачі в процесі лікування для швидкого відновлення репродуктивної функції.

При гінекологічному дослідженні виявляють різні анатомічні особливості репродуктивних органів. Стан шийки матки оцінюють за допомогою ПАП тесту та кольпоскопії, які є обов'язковим скринінговим методом обстеження.

У зв'язку з високою частотою запальних захворювань статевих шляхів у жінок репродуктивного віку та їх негативним впливом на стан репродуктивної системи, необхідним є обстеження всіх жінок з безпліддям на наявність інфекцій, які передаються статевим шляхом (ІПСШ). При виявленні ІПСШ проводять етіотропну терапію з урахуванням інфекційного агенту та наступним контрольним обстеженням.

Сьогодні багато клініцистів визнають недоцільним оцінювання функції яєчників за тестами функціональної діагностики: графіком базальної температури та визначенням цервікального числа, оскільки ці методи поєднані з деякими незручностями для пацієнтки, а їх аналіз часто носить суб'єктивний характер. Показники базальної температури залежать від багатьох факторів, в тому числі від гострих та хронічних захворювань, особливостей харчування, прийому алкоголю тощо. У деяких жінок з нормальним гормональним профілем немає підвищення базальної температури, незважаючи на наявність овуляції, яка діагностована іншими, більш точними методами.

Гормональне обстеження пацієнток з регулярним ритмом менструацій починають в ранню фолікулярну фазу циклу. Вміст прогестерону для оцінки повноцінності овуляції та функції жовтого тіла визначають на 20–22-й день лютеїнової фази циклу. Пролактин є гормоном адаптації та універсальним маркером неблагополуччя в репродуктивній системі. Характер та ступінь вираженості змін гіпоталамо-гіпофізарно-яєчничової системи уточнюють в процесі подальшого обстеження.

Діагноз гіперпролактинемії ставлять на основі підвищення рівня гормону в 2-х пробах крові. Якщо в одній пробі вміст гормону підвищений, а в іншій — нормальний, то дослідження повторюють ще раз, у ранню фазу циклу (5–7-й день) та за

сумою 2-х одержаних значень встановлюють або виключають діагноз гіперпролактинемії.

Дослідження показали, що у пацієнток з регулярним ритмом менструацій, в переважній більшості випадків, гіперпролактинемія носить транзиторий характер і завжди поєднується з патологією органів малого тазу, в структурі якої провідне місце займає зовнішній генітальний ендометріоз (55,4%). Медикаментозна терапія антигормонами (аРГ-Гн, даназол) дозволяє нормалізувати рівень пролактину в плазмі крові більш ніж у 70% жінок та досягнути настання вагітності в кожної другої з них без використання каберголіну. При оліго- та аменореї обов'язковим є виявлення в плазмі крові пролактину, фолікулостимулюючого та лютеїнізуючого, тиреотропного гормонів, естрадіолу, тестостерону, кортизолу, трийодтиронину, за показами — дегідроепіандростерону та 17-оксипрогестерону.

Посткоїтальний тест є доступною скринінговою пробою, яка дозволяє оцінити біологічну сумісність сперматозоїдів та цервікального слизу. Проводити його необхідно чітко за стандартами, оскільки їх ігнорування призводить до хибних результатів та у подальшому — до невдалого лікування.

На сьогодні основним скринінговим імунологічним методом обстеження є MAP-тест, за допомогою якого визначають антиспермальні антитіла (АСАТ) в еякуляті. Присутність АСАТ свідчить про наявність імунного фактору безпліддя. Норма для MAP-тесту — менше 30%. Показники MAP-тесту, які перевищують 30%, є основою для встановлення діагнозу імунологічної форми безпліддя у чоловіка та проведення лікування за допомогою штучного запліднення спермою чоловіка (ШЗСЧ) або екстракорпорального запліднення (ЕКЗ) інтрацитоплазматичною ін'єкцією сперматозоїдів (ІКCI). Діагностика АСАТ у жінок не має великого клінічного значення. Проведені дослідження показали, що АСАТ можуть бути присутні в сироватці крові, слизу цервікального каналу і перитонеальній рідині. Частота їх виявлення коливається від 5 до 65% щодо чоловічого безпліддя показники різняться у понад 14 разів [12,15]. Припускаємо, що в Україні висока латентність чоловічого безпліддя і значна частина випадків не реєструється. Вченими встановлено, що найбільш поширеною причиною чоловічого безпліддя у шлюбі є інфекційно-запальні ураження сечостатевої системи — це підтверджено у 35,5% чоловіків. У 12,3% пацієнтів зниження репродуктивного потенціалу спричинюють одночасно як інфекційно-запальні, так і незапальні захворювання статевих органів. Нездоровий спосіб життя порушує репродуктивну спроможність у 8,2% безплідних чоловіків. Варто зазначити, що інфекції у чоловіків зумовлюють високі ризики виникнення безпліддя у партнерок, підвищують імовірність інфікування ембріона, внутрішньоутробної інфекції, вад розвитку плода та невиношування вагітності [15].

Ультразвукове дослідження органів малого тазу проводять всім пацієнткам з безпліддям. Дослідження дозволяє діагностувати новоутворення та аномалії розвитку внутрішніх статевих органів, а також різноманітну внутрішньоматкову патологію та стан яєчників.

Гістеросальпінгографія (ГСГ) та соногістеросальпінгографія проводиться пацієнткам з безпліддям: на 16–20-й день при регулярному ритмі менструацій та олігоменореї у будь-який день при аменореї. Використовують водорозчинні рентгеноконтрастні препарати (верографін, урографін, еховіст). ГСГ дозволяє оцінити прохідність та внутрішній просвіт обох маткових труб, а також діагностувати вади

розвитку внутрішніх статевих органів, внутрішньоматковій синехії, генітальний туберкульоз. Результати ГСГ дозволяють лікарю розробити подальшу тактику ведення пацієнток, визначити завдання та мету ендоскопічного обстеження, обрати найбільш оптимальний день менструального циклу для оперативного лікування. При реконструктивно-пластичних операціях на маткових трубах та корекції аномалій розвитку матки контрольна ГСГ після операції дозволяє провести порівняльну оцінку анатомічного стану органів малого таза до і після хірургічного втручання та оптимізувати подальшу тактику ведення хворих. При первинному безплідді, виражених структурних змінах маткових труб, а також при наявності внутрішньоматкових синехій необхідно обстежити пацієнтку у фтізіогінеколога з метою верифікації діагнозу генітального туберкульозу. На сьогодні використання ГСГ значно зменшилося.

Комп'ютерна томографія та магнітно-резонансна томографія показані пацієнткам з підвищеним рівнем ПРЛ в плазмі крові при підозрі на мікроаденому гіпофізу.

УЗД щитоподібної залози дозволяє оцінити анатомічні особливості її будови та структуру. Це дослідження показано пацієнткам з порушенням менструального циклу за типом оліго- та аменореї.

Золотим стандартом обстеження та **лікування** при безплідності є лапароскопія та гістероскопія.

Одним із ефективних методів лікування безпліддя різної етіології є екстракорпоральне запліднення. Метод був уперше застосований для лікування трубної безплідності. Перша вагітність, отримана після ЕКЗ, була позаматковою. Це сталося у 1976 році, авторами її були відомі Steptoe та Edwards, які пізніше, у 1978 році, отримали першу маткову вагітність після ЕКЗ, що закінчилася своєчасними пологами. З того часу почалося офіційне впровадження методу ЕКЗ у медичну практику.

Допоміжні ж репродуктивні технології (ДРТ) визначають як усі види лікування та процедур, спрямовані на забезпечення вагітності [10]. ДРТ як інструмент лікування безпліддя на сьогодні є одним із вагомих чинників збереження репродуктивного потенціалу нації. На фоні відкладання дітонародження та зміщення пріоритетів із батьківства у бік інших соціальних субститутів ДРТ дають змогу забезпечити народження дітей у сім'ях, які мають усвідомлену потребу в материнстві та батьківстві, але з тих чи інших причин не можуть її реалізувати. За підрахунками вчених, із використанням ДРТ у світі уже народилось понад 5 млн. дітей [4], причому щороку ця чисельність стрімко зростає. Показники безпліддя в Україні в рази перевищують можливості медичної сфери з надання допоміжних репродуктивних послуг. Так, у 2016 р. розпочато більше 18 тисяч лікувальних циклів за допомогою ДРТ, причому зареєстровано безплідних пар майже втричі більше. Проте слід враховувати, що на один випадок безпліддя доволі часто припадає кілька спроб. На сьогодні не кожна пара, в якій діагностовано безпліддя, може скористатися ДРТ з огляду на їх високу вартість у приватних лікувальних закладах та низьку доступність безкоштовного лікування безпліддя. Застосування ДРТ може здійснити такий вплив на демографічну ситуацію: відкладання народження дітей, збільшення кількості багатоплідних пологів, зміну статевої структури населення (за можливості обирати стать ембріона). Ефективність допоміжних репродуктивних технологій в Україні близька до показників у країнах Європи: наявні наукові розробки,

які лідирують (ембріон з 3 батьками), проте кількість репродуктивних циклів залишається низькою [3].

Стандартним методом моніторингу фолікулярного росту та стану ендометрію при безплідності взагалі та, власне, в програмах ЕКЗ є багатовимірна (D) трансвагінальна ехографія. Основним діагностичним критерієм оцінки ендометрію є його товщина, що віддзеркалює ступінь його підготовки естрогенами. Товщина ендометрію в межах 5–7 мм є субоптимальною, тобто імплантація можлива, але її ймовірність є низькою порівняно з тією, що є у жінок, в яких товщина ендометрію перевищує 7 мм, а ідеальною товщиною ендометрію вважається 9–12 мм. Ехогенність ендометрію змінюється впродовж менструального циклу. У проліферативній фазі ехогенність середньої частини ендометрію між перехідною зоною ендометрій — міометрій та внутрішнім краєм ендометрію знижена, через що він має так звану «тріохлінійну С-структуру». Підвищення ехогенності ендометрію (В та А структура), що виявляється в день призначення тригерної дози ХГ, асоціюється з низькою ймовірністю імплантації та поганим прогнозом щодо настання вагітності. Класичними критеріями зрілості фолікулів у циклах ЕКЗ є розмір фолікулів та/або їх об'єм. На практиці у більшості клінік ДРТ більш уживаним є визначення розміру фолікулів. Вважається, що за наявності 2–4 домінуючих фолікулів від 16 до 22 мм може призначатися тригерна доза хоріонічного гонадотропіну (ХГ).

Ряд дослідників рекомендують використовувати доплерографічні критерії для визначення репродуктивного прогнозу. Останнім часом з'явилися роботи, в яких демонструється, що здатність ооциту до запліднення та в подальшому до росту та розвитку ембріону залежить не стільки від розміру фолікула, скільки від кровопостачання у ньому.

Іншою не вирішеною проблемою ЕКЗ є вибір адекватної схеми контрольованої гіперстимуляції яєчників. Найбільш поширеним, майже класичним, є так званий «довгий лютеїновий протокол» з використанням агоністів гонадотропін-рилізінг гормонів для досягнення придушення функції (десенситизації) гіпофізу, що призначаються із середини лютеїнової фази попереднього до стимуляції циклу. Для контрольованої гіперстимуляції яєчників використовуються гонадотропні гормони та їх аналоги. Останні десять років відбувався бурхливий розвиток препаратів, що застосовуються в програмах ЕКЗ. Не менш актуальною є проблема впливу методів, які використовуються для досягнення вагітності, на стан здоров'я жінки.

Прогнозування ефективного лікування безпліддя. Сучасні підходи до діагностики та лікування безпліддя засновані на знанні фундаментальних основ фізіології репродуктивної системи жінки, що припускають зниження репродуктивного потенціалу і здібності до зачаття із збільшенням віку. Відомо, що вже з 27 років починається втрата ооцитів, пік якої приходить на 35–37 років. У зв'язку з цим, лікування безпліддя необхідно здійснювати за допомогою сучасних методів, що довели свою ефективність у швидкому і успішному досягненні вагітності. Відповідно до рекомендацій провідних професійних асоціацій і міжнародних організацій (BOOZ, ESHRE, ASRM), слід якомога швидше виявити безпліддя і негайно приступати до обстеження й лікування пацієнтів в наступних випадках:

1. за відсутності вагітності протягом 12 місяців активного статевого життя у пацієнток до 35 років і протягом 6 місяців у пацієнток після 35 років або при віці чоловіка старше 40 років;

2. ще до закінчення вищезгаданих термінів за наявності чинників, що знижують фертильність, таких як: трубні вагітності в анамнезі у поєднанні із запальними захворюваннями органів малого тазу; резекція яєчників та операції на органах малого тазу або черевної порожнини; аменорея; знижений оваріальний резерв;

3. після встановлення діагнозу безпліддя період обстеження, консервативного і оперативного лікування без використання методик допоміжних репродуктивних технологій не повинен перевищувати двох років у пацієнток до 35 років і 1 року у пацієнток після 35 років.

У випадку, якщо тривалість лікування вже перевищує один рік, не слід застосовувати методи з невисокою ефективністю (наприклад, фізіотерапію, інсемінацію спермою чоловіка або донора без індукції овуляції), а слід переходити до методик з доведеною високою ефективністю (індукція овуляції гонадотропінами, внутрішньоматкова інсемінація з індукцією овуляції, лапароскопія з подальшою індукцією овуляції) [2,4,6,11].

Профілактика

До проведення профілактичних заходів потрібно залучати педіатрів, терапевтів, ендокринологів, венерологів. Профілактику безпліддя варто починати у дівчаток ще з народження, попереджуючи потрапляння інфекції від хворої матері. В період шкільного віку та в період статевого дозрівання необхідно проводити профілактичні огляди лікарями-гінекологами. Велике значення в профілактиці безпліддя займає робота лікарів серед жінок репродуктивного віку щодо шкідливості абортів, особливо першого, популяризація методів безпечної контрацепції.

Отже, безплідний шлюб є важливою медичною проблемою, яка потребує на кожному етапі розвитку суспільства та охорони здоров'я уточнення медико-організаційних форм надання медичної допомоги. Проблеми збереження та відновлення репродуктивного здоров'я населення залишаються далекими від остаточного вирішення і виступають найважливішим медичним завданням державного значення.

Список використаної літератури

1. Таблиці народжуваності, смертності та середньої очікуваної тривалості життя: статистичний бюлетень / Державний комітет статистики, – 2017 [Електронний ресурс]. – Режим доступу [http://database.ukrcensus.gov.ua /PXWEB2007/ukr/publ_new1/2017/BL1001_2017_02_born.pdf](http://database.ukrcensus.gov.ua/PXWEB2007/ukr/publ_new1/2017/BL1001_2017_02_born.pdf).
2. Юзько О. М. Допоміжні репродуктивні технології України-25 років успіху. 36. наук. пр. Асоціації акушерів гінекологів України. – К.: Юстин, –2016. С.393–396.
3. Заболотько В. М. Інформаційно-статистичний довідник про допоміжні репродуктивні технології в Україні. – Київ: ДЗ «Центр медичної статистики МОЗ України», 2017. – 28 с.
4. Камінський В. В. Гормональний гомеостаз жінок із безпліддям та функціональними порушеннями гепатобіліарної системи /В. В. Камінський, В. В. Суменко Т. В. Коломійченко, О. Г. Бойчук //Репродуктивна ендокринологія. – 2016. – №5 (31). – С. 8–11.
5. Думанська В. П. 82 ISSN2072–9480. Demography and Social Economy, 2018, №2 (33): 82–93. Doi: <https://doi.org/10.15407/dse2018.02.82>
6. Дарій О. С. Оптимізація тактики допоміжних репродуктивних технологій у подружніх пар із обтяженим генетичним анамнезом: автореф. дис...канд. мед. наук: 14.01.01– акушерство та гінекологія /О. С. Дарій. Київ — НМАПО імені П. Л. Шупика, 2019. –21с.

7. Tsiami A., Chaimani A., Mavridis D., Siskou M., Assimakopoulos E., Sotiriadis A. Surgical treatment for hydrosalpinx prior to in-vitro fertilization embryo transfer: a network meta-analysis [Electronic resource] // *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*.– 2016.– Volume 48, Issue 4.– P. 434–445; onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/uog.15900/abstract (last access: 22.12.16).
8. Феськов В.О. Сучасні підходи до лікування безпліддя у жінок, хворих на ендометріоз яєчників, з використанням екстракорпорального запліднення / В.О. Феськов // *Scientific Journal «ScienceRise: Medical Science»*.– 2017.– № 7(15).– С. 39–43.
9. Бесплодный брак: рук. для врачей / под ред. В.И. Кулакова.– М.: Гэотар-медиа, 2005.– 611 с.
10. Chronopoulou E. IVF culture media: past, present and future / E. Chronopoulou, J.C. Harper // *Hum Reprod Update*.– 2015.– Vol. 21.– P. 39–55.
11. Boivin J. Emotional distress in infertile women and failure of assisted reproductive technologies: meta-analysis of prospective psychosocial studies / J. Boivin, E. Griffiths, C.A. Nenetis // *BMJ*.– 2016.– № 342.– P. 223.
12. Булавенко О.В. Лечебно-диагностический алгоритм подготовки эндометрия для имплантации эмбрионов в программах вспомогательных репродуктивных технологий у женщин с трубно-перитонеальным фактором бесплодия / О.В. Булавенко, І.Ю. Коцюбська // *Інновації в науке*.– 2017.– № 5(66).– С. 30–35.
13. Толстанова Г.О. Хронічний ендометрит як причина жіночого безпліддя / Г.О. Толстанова // *Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П.Л. Шупика: тези матеріалів науково-практ.семінару з міжнародною участю «Міжнародні та вітчизняні стандарти надання гінекологічної допомоги», 20 жовтня 2016 року, м. Київ*.– Київ, 2016.– Вип. 27, ч. 2.– С. 261.
14. Татарчук Т.Ф. Вітамін D-дефіцитні стани в генезі порушень репродуктивного здоров'я жінки / Т.Ф. Татарчук // *Здоров'я України*.– 2018.– № 3 (41).– С. 50–53.
15. Дарий А.С. Оптимизация современной диагностики хромосомных аномалий, выявляемых у супружеских пар с нарушением репродуктивной функции / А.С. Дарий, А.А. Степанов, С.В. Денисенко // *Здоровье женщины*.– 2016.– № 10.– С. 74–75.

Особливості діагностики і лікування дисменореї у дівчат-підлітків

Петербурзька В. Ф., к.м.н.,
провідний науковий співробітник

Своєчасне виявлення захворювань органів репродуктивної системи у дівчат-підлітків з подальшим коригуванням виявлених порушень — важливе завдання практичної охорони здоров'я. Формування репродуктивного здоров'я дівчат-підлітків обумовлено комплексним впливом біологічних, соціальних та економічних факторів, станом екології, якістю надання медичної допомоги населенню, способу життя підлітків.

При неадекватних умовах життя дівчат-підлітків можуть порушитися адаптаційні можливості їх організму та збільшитися ризики виникнення порушень гіпоталамічних субстанцій мозку, які регулюють ендокринну систему організму. Внаслідок цього можуть виникати різноманітні порушення з боку репродуктивної системи, ступінь розладів якої, визначається рівнем та глибиною уражень нейрогормональної її регуляції. В свою чергу, дівчата з порушенням менструальної функції формують групу високого ризику щодо виникнення певних гінекологічних захворювань у жінок репродуктивного віку, оскільки багато хронічних хвороб дорослих — це пролонгована патологія підлітків [1].

Дисменорея — код за МКХ-10: N94.4–94.6 (N94.4 — первинна дисменорея; N94.5 — вторинна дисменорея; N94.6 — дисменорея неуточнена) — належить до порівняно частих порушень менструальної функції.

Первинна дисменорея — це циклічний патологічний процес, що проявляється болем внизу живота під час місячних та, як правило, супроводжується комплексом вегетативних, обмінно-ендокринних та психоемоційними порушень.

Частота дисменореї у підлітків в структурі гінекологічної захворюваності, за даними різних дослідників, становить від 7,9 до 33%. Частота дисменореї підвищується з гінекологічним віком і досягає свого піку на 5-му році після менархе, далі зберігається на цьому рівні до віку 20–24 років, а потім поступово зменшується. У репродуктивному віці дисменорея частіше є результатом набутих захворювань органів малого таза (вторинна дисменорея), яка зустрічається у 43–68% жінок. Деякі дослідники відмічають, що виникненню дисменореї передують такі різноманітні несприятливі впливи зовнішнього середовища, як тривале переохолодження, інфекційні захворювання та стресові ситуації (фізичні та психологічні травми, розумові та фізичні перевантаження). Все це змушує розглядати дисменорею не тільки як медичну, але і серйозну соціальну проблему [2].

Етіологія

Передумовами появи первинної дисменореї є порушення взаємодії та взаємо-регуляції нейроендокринних механізмів репродуктивних процесів, дисфункція гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникової системи, що супроводжуються порушенням синтезу та виділенню низки гормонів, зокрема естрогенів і прогестерону, а також нейротрансмітерів та інших біологічно активних сполук [3].

Патогенез

Відомо, що синтез та виділення простагландинів (ПГ) регулюється естрогенами та прогестероном. Прогестерон пригнічує вивільнення ПГ шляхом підвищення стабільності лізосомальних мембран. Зниження жовтим тілом синтезу прогестерону призводить до зниження стабільності лізосом клітин і вивільненню ферменту фосфоліпази A2, яка конвертує жирні кислоти в арахідонову кислоту. Арахідонова кислота є попередницею трьох основних груп ейкозаноїдів: ПГ, тромбоксанів та лейкотриєнів. При порушенні балансу естрогенів та прогестерону, тобто при відносному зниженні концентрації прогестерону і збільшенні вмісту естрогенів, значно стимулюється секреція ферменту циклооксигенази (ЦОГ), активний синтез якої здійснюється в лютеїнову фазу менструального циклу і призводить до посилення синтезу з арахідонової кислоти ПГ та тромбоксанів (циклооксигеназний шлях). Паралельно з цим збільшується синтез лейкотриєнів (ліпооксигеназний шлях). Отже, в результаті зниження рівня прогестерону відбувається зменшення стабільності лізосомальних клітинних мембран та посилення вивільнення фосфоліпази, що призводить до збільшення звільнення попередника простагландинів (арахідонової кислоти) з фосфоліпідного шару біомембранів, а внаслідок активації ЦОГ відбувається посилений синтез простагландинів ПГF2 α , ПGE2 та тромбосану A2.

Ейкозаноїди, зокрема ПГ, – це біологічно активні речовини, які впливають на різні фізіологічні функції клітин: вони викликають скорочення гладенької мускулатури, регулюють приплив крові до певного органу, надають мінливий вплив на кров'яний тиск, контролюють транспорт іонів через мембрани тощо. Характер впливу ПГ переважно залежить від типу клітини, в якій вони синтезуються.

Гіперпродукція простагландинів, тромбосану A2, лейкотриєнів, порушення співвідношення ПГF2 α і ПGE2 призводить до спастичних скорочень міометрія, виникнення ангіоспазму та появи ішемічного болю під час менструації. Крім того, естрогени стимулюють продукцію окситоцину і вазоактивних речовин [4].

У патогенезі дисменореї мають значення як локальні, так і системні процеси організму. Із локальних реакцій провідну роль відіграє посилення синтезу простагландинів і лейкотриєнів на тлі зниження рівня прогестерону в крові перед початком менструації. Гіперактивність міометрія та порушення гемодинаміки у вигляді спазму судин призводить до локальної ішемії клітин, накопиченню біологічно активних речовин, сенсibiliзації нервових закінчень до дії брадикінінів та інших медіаторів запалення, відбувається їх подразнення та поява болю. Посиленню болю сприяє накопичення в тканинах іонів калію та вивільнення вільного кальцію під час місячних [5].

Системні реакції обумовлені надходженням надлишку простагландинів та лейкотриєнів до системи гемоциркуляції та їх впливом на чутливі до них органи-мішені. Тому, під впливом підвищеної концентрації простагландинів, іонів калію й кальцію в тканинах матки може виникати ішемія інших органів та тканин, що призводить до появи таких екстрагенітальних порушень, як головний біль, блювота, діарея, кардіалгія, метеоризм, коливання артеріального тиску тощо. Тобто, самі ПГ та лейкотриєни не здатні викликати больовий імпульс, але вони потенціюють ефекти справжніх медіаторів болю. Таким чином, біль при дисменореї має двояке походження: вона виникає внаслідок маткових скорочень та вторинної ішемії, а також внаслідок підвищення чутливості тканин до медіаторів болю. До виникнення симптомів первинної дисменореї призводять також посилення викиду вазопресину, окситоцину, брадикініну, біогенних амінів. Достатньо високий рівень прогестерону в лютеїновій фазі при нормальному менструальному циклі є одним із факторів, що запобігає гіперпродукції ПГ і формуванню первинної дисменореї [6].

Дисменорея може бути наслідком дисморфізму сполучної тканини, пов'язаним з вродженим або набутих дефіцитом внутрішньоклітинного магнію. Крім цього, у виникненні больового синдрому при дисменореї важливе значення має дисфункція спінальних нейронів та зниження порогу больової чутливості внаслідок послаблення гальмування з боку антиноцептивної системи. При дисменореї порушення ендокринних та психовегетативних функцій лімбіко-ретикулярного комплексу пов'язані з активацією адренергічної системи або змінами метаболізму серотоніну внаслідок недостатності синтезу або рецепції ендорфінів. Має значення емоціональна нестабільність пацієнтки, її фізичне та психологічне навантаження, дія факторів навколишнього середовища та її індивідуальне сприйняття болю.

Таким чином, патогенез болю при первинній дисменореї обумовлений недостатньою концентрацією прогестерону в лютеїновій фазі менструального циклу, що сприяє появі гіперпродукції простагландинів та можливому порушенню їх співвідношення. Це призводить до підвищення скоротливої функції міометрію, виникнення судинного спазму та локальної ішемії. В свою чергу, порушення гемодинаміки судин малого тазу призводить до гіпоксії клітин. Під впливом підвищеної концентрації простагландинів та біологічно активних речовин, які внаслідок порушення проникності клітин виходять до позаклітинного простору, відбувається подразнення нервових закінчень та виникнення болю. Формування больового синдрому при дисменореї завершується за участі вегетативної нервової системи [7].

Вторинна дисменорея

Причини вторинної дисменореї:

- ендометріоз, аденоміоз;
- запальні захворювання органів малого таза;
- злуковий процес у порожнині таза;
- кісти яєчників;
- лейоміома матки;
- вроджена недостатність судинної системи органів малого таза (варикоз вен таза);
- вроджені обструктивні вади розвитку мюлерових протоків;
- синдром Аллена-Мастерса.

Найбільш поширеними причинами вторинної дисменореї є генітальний ендометріоз та запальні захворювання внутрішніх статевих органів. Больовий симптом при вторинній дисменореї має свої особливості: він частіше спостерігається у жінок більш старшого віку без вказівок на болючі місячні, що були раніше, біль виникає в перший день місячних або пізніше. Можливим є наявність міжменструального болю, появи надмірних менструацій та постменструальних крововиділень. Проте генез болю та формування больового синдрому мають однаковий патофізіологічний шлях і багато загальних патогенетичних ланок з первинною дисменореєю. Найбільш важливим фактором у лікуванні вторинної дисменореї є усунення її причини. Саме тому точна діагностика захворювання обумовлює успіх її лікування.

Класифікація

Дисменорея буває: первинна (ідіопатична, функціональна) та вторинна. Первинна дисменорея — це болючі менструації за відсутності органічної патології з боку органів малого таза, тобто відчуття болю під час менструального циклу не пов'язані з структурними аномаліями. Це захворювання частіше зустрічається у дівчат-підлітків і виникає з менархе або впродовж 1–1,5 років після менархе. Вторинна дисменорея — це результат органічної патології органів малого таза.

Також виділяють компенсовану та некомпенсовану форми дисменореї. При компенсованій формі прояви патологічного процесу в дні місячних з часом не змінюються, при некомпенсованій формі — інтенсивність болю з кожним роком у пацієнток збільшується [8].

Клінічна картина

При первинній дисменореї клінічна картина характеризується болем, який локалізується у нижніх ділянках живота з іррадіацією у поперек. Біль може виникати вже за 1–2 дні до менструації і тривати в перші 2–3 дні. Часто біль супроводжується різними нейровегетативними, обмінними, психоемоційними порушеннями (слабкість, нудота, головний біль, діарея, здуття живота, дратливість, тощо).

За ступенем тяжкості виділяють наступні форми захворювання: легку (I ступінь), помірну (II ступінь) та тяжку (III ступінь).

Таблиця 1. Система оцінки дисменореї за ступенем тяжкості

Ступінь тяжкості	Проявлення захворювання	Працездатність	Системні симптоми	Необхідність в анальгезії
0	відсутні	не порушена	відсутні	відсутня
I	біль слабо виражений; повсякденна активність зрізко знижена;	порушена рідко	відсутні	застосовується рідко
II	сильний біль; повсякденна активність знижена	помітно знижена	поодинокі	необхідна, ефект достатній
III	надмірний біль; повсякденна активність різко знижена	виключена	виникають часто	терапія малоефективна

Патогенетично важкість перебігу дисменореї корелює з тривалістю та надмірністю менструацій, тому що під час менструації ендометрій здатен синтезувати простагліні, який в свою чергу, зменшує агрегацію тромбоцитів та викликає вазоділяцію. Таким чином, в залежності від рівня цього простаглініну може змінюватися як вираженість, так і тривалість менструальної кровотечі.

Результати опитувальників якості життя дівчат з дисменореєю свідчать про негативний вплив даної патології на їх фізичне та психосоціальне функціонування.

Пацієнтки з тяжкою формою первинної дисменореї частіше скаржаться на поганий сон, у них підвищений ризик виникнення тривожності, депресивних станів.

Діагностика

Діагностика первинної (ідіопатичної, функціональної) дисменореї заснована на наявності болючих менструацій, які не мають органічної причини (відсутність анатомічних змін при гінекологічному обстеженні) та супроводжуються можливими нейровегетативними, обмінними, психоемоційними порушеннями.

Диференційна діагностика спрямована на виключення захворювань, які мають органічну причину виникнення больового симптому (вторинна дисменорея). При цьому необхідно мати на увазі те, що гіперпродукція простаглінінів також є одним із супутників ендометріозу, що пояснює факт циклічного характеру болю і дозволяє провести паралелі між цим органічним захворюванням і первинною дисменореєю [9].

Для уточнення причини захворювання можливим є проведення проби з інгібіторами синтезу простаглінінів — нестероїдними протизапальними препаратами (НПЗП), які призначають під час очікування больового симптому. Це забезпечує найбільш раціональні шляхи подальшого обстеження та лікування хворих [10].

Швидке зниження інтенсивності болю і супутніх проявів захворювання в перші 3 години після прийому препарату та збереження позитивного ефекту в наступні дні спостерігаються у хворих з функціональною гіперпростаглінінією. Отримання таких результатів проби дозволяє обмежити обстеження хворих ехографією малого таза при необхідності аналізом ехоенцефалографії (ЕЕГ) та визначенням психоемоційних особливостей пацієнтки.

Збереження, а також можливе посилення болю, незважаючи на продовження прийому НПЗП, на 2–3 день надмірної менструації з подальшим послабленням інтенсивності болю до 5-го дня проби більш характерно для пацієнток з ендометріозом геніталій [11].

Якщо після прийому першої таблетки препарату пацієнтка вказала на значиме послаблення інтенсивності болю, а далі відмічає збереження болісних відчуттів до кінця прийому препарату, – можна припустити наявність у неї хронічного запалення геніталій.

Відсутність знеболюючого ефекту препарату протягом всієї проби, в тому числі і після першої таблетки, дозволяє припустити наявність можливих вад розвитку матки, шийки матки, піхви з порушенням відтоку менструальних виділень. Отримання таких результатів повинно спонукати лікаря до проведення більш ретельного обстеження для визначення причини виникнення больового синдрому.

Хронічний тазовий біль, на відміну від дисменореї, – це біль у ділянці таза тривалістю 6 місяців та більше, який може мати постійний або періодичний характер, та бути як циклічним, так і ациклічним [12].

Лікування

Перед першочергових вимог до препаратів, що призначаються дівчатам-підліткам, є: їх безпека, ефективність, легке дозування, мінімізація поліпрагмазії. Поряд з цим швидке та ефективне усунення болю у пацієнтки повинно проводитись з врахуванням її індивідуального сприйняття болю [13].

Спазмолітики (дротаверин) за своїм механізмом дії ліквідують або запобігають спазмам гладенької мускулатури, надаючи знеболюючий ефект і нормалізуючи тим самим, функцію органу, але вони не втручаються в механізми виникнення болю. Дротаверин поліпшує кровопостачання тканин, усуває ішемію, що в цілому сприяє усуненню болю при дисменореї. Властивості дротаверину, що дозволяють добре проникати в різні тканини, – дуже низький відсоток його побічних ефектів, особливо в порівнянні з застосуванням НПЗП та гормонів, а також наявність лікарських форм як для ентерального, так і парентерального його введення, дає можливість для широко застосування цього препарату при виникненні болю різного ступеня. При цьому спазмолітики, на відміну від ненаркотичних анальгетиків, не викликають утруднень для верифікації діагнозу тяжких органічних уражень. Дротаверин може бути рекомендованим до застосування як ефективний та безпечний препарат при лікуванні первинної дисменореї, особливо при поєднанні з патологією шлунково-кишкового тракту (коліт). Препарат призначають по 1 таблетці 3 рази на день під час болючих місячних. Співвідношення користь/ризик при лікуванні дротаверином є сприятливим. У відповідності з тим, що в основі дисменореї є феномен локальної гіперпродукції ейкозаноїдів, застосування спазмолітиків може розглядатися тільки як паліативне, але не патогенетично зумовлене лікування, і тому це не завжди надає очікуваний знеболювальний ефект.

До призначення спазмолітиків можна додавати таку додаткову терапію, як α -токоферолу ацетат (вітамін Е) та препарати, що містять магній. Вітамін Е в якості антиоксиданту зменшує інтенсивність окиснення ненасичених жирних кислот, які є субстратом для синтезу простагландинів, а також сприяє мобілізації ендорфінів із гіпоталамо-гіпофізарних структур. Вітамін Е призначають по 100–200 мг на добу перорально за 2–3 дні до очікуваної менструації та під час болючих місячних. Курс лікування 3 місяці. Магній як антагоніст іонів кальцію приймає участь у процесах мембранного транспорту та сприяє зниженню скоротливої активності гладеньких та поперечно-смугастих м'язів. Магне-В6 призначають у другу половину менструального циклу та в перші дні місячних по 1–2 таблетці 2–3 рази на день протягом 3 місяців [14].

При перших ступенях важкості первинної дисменореї терапевтичний ефект можуть мати такі види немедикаментозної терапії, як голкорефлексотерапія, лікувальна фізкультура і дихальна гімнастика, що сприяють нормалізації кровообігу та функціональної активності органів черевної порожнини і малого таза.

Одним з головних орієнтирів у виборі оптимального препарату для лікування дисменореї є індивідуальна інтенсивність больових відчуттів у пацієнтки та прогнозована тривалість застосування препарату

Всі лікарські засоби, що застосовуються при лікуванні первинної дисменореї та мають патогенетичне виправдання, умовно поділяють на 3 групи:

- нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП);
- гестагени;
- комбіновані оральні контрацептиви (КОК);
- Більшість терапевтичних підходів до лікування дисменореї засновані на перериванні каскаду реакцій, які обумовлені викидом простагландинів в систему гемоциркуляції. Лікування первинної (функціональної) дисменореї включає призначення нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП) як інгібіторів синтезу простагландинів [15].

Препарати групи НПЗП є неселективними інгібіторами циклооксигенази (ЦОГ), які пригнічують дію обох її різновидів — ЦОГ-1 і ЦОГ-2, отже, знижують синтез простагландинів, зменшують вивільнення медіаторів запалення та знижують чутливість кровоносних судин до брадікініну та гістаміну. Крім цього, вони попереджують пошкодження клітинних структур тканин організму внаслідок гальмування пероксидного окислення ліпідів та стабілізації мембран лізосомів та зниженням енергозабезпечення запальних реакцій. Анальгезуючий ефект НПЗП також певною мірою пов'язаний з порушенням проведення больових імпульсів у спинному мозку. Таким чином, НПЗП мають не тільки протизапальні, а й знеболюючі властивості та рекомендовані до застосування при виникненні хворобливих відчуттів під час менструації [16].

Також НПЗП найчастіше використовують дівчата і молоді жінки, які не бажають застосовувати протизаплідні та інші гормональні препарати, або у випадках, коли останні їм протипоказані. Найбільш ефективним є призначення цих препаратів за 1–2 дні до початку чергової менструації та протягом перших 2–3 днів під час менструації. Загальні принципи лікування полягають у застосуванні мінімально ефективної дози препарату, прийомі одночасно не більш одного з НПЗП та своєчасній відміні препарату при відсутності болю.

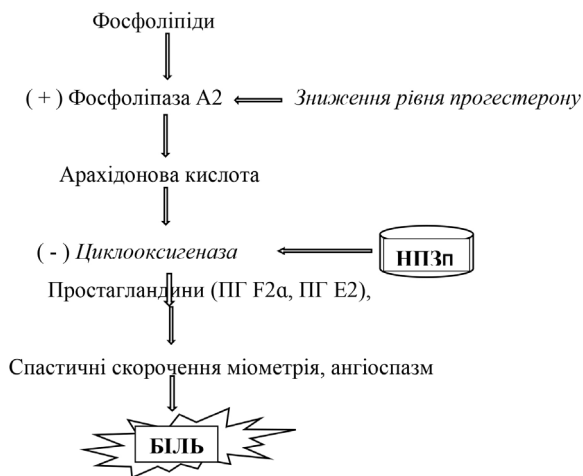


Рис. 1. Вплив НПЗП на ланки каскаду арахідонової кислоти

При недостатній ефективності одного з НПЗП можна спробувати приймати інший. Тривалість прийому препарату з метою лікування дисменореї зазвичай не перевищує 5–6 днів. Застосування НПЗП має перевагу: вони, на відміну від гормональних препаратів, призначаються тільки впродовж 2–4 днів на місяць, що є зручним та економічно вигідним для пацієнтки. Крім цього, вони не тільки усувають біль під час менструації, але й інші симптоми дисменореї у вигляді нудоти, блювоти, діареї тощо [17].

Якщо застосування НПЗП не забезпечує достатнього покращення стану дівчини, в циклічному режимі призначаються гормональні препарати — гестагени або комбіновані оральні контрацептиви (КОК). Гормональна терапія сприяє у дівчат з первинної дисменореєю корекції їх гормонального стану, запобігає виникненню у них гіперплазії ендометрія, що призводить до зменшення синтезу простагландинів та лейкотриєнів і нормалізує простагландинзалежні реакції організму. Препарати призначають у звичайному циклічному режимі впродовж не менш 3 місяців.

Для лікування первинної дисменореї гестагенами краще призначати препарати, які є аналогами натурального прогестерону: дидрогестерон, мікронізований прогестерон. На відміну від натурального прогестерону, вони ефективні при їх пероральному прийомі. Призначаються гестагени в другу фазу менструального циклу. За своєю дією вони не впливають на овуляцію, викликають повноцінну трансформацію ендометрія, пригнічують гіперпроліферативні процеси в ендометрії, зменшують мітотичну активність клітин, що сприяє зниженню продукції простагландинів, а також зниженню скоротливої активності матки. Таким чином, гестагени обумовлюють зменшення або зникнення хворобливих маткових скорочень. Під впливом гестагенів знижується секреція ПГ не тільки в ендометрії, але і в структурах центральної нервової системи та інших тканинах. Зниження під дією гестагенів препаратів рівня вазопресину, який приймає участь у формуванні первинної дисменореї, розглядається як один з механізмів позитивної їх дії. Додатковим фактором є те, що вони сприяють нормалізації тону су вегетативної нервової системи [18].

Дидрогестерон є гормонально активним стероїдом — ретроізомером натурального прогестерону, який добре всмоктується при пероральному прийомі, має високу селективну активність та біодоступність, але не має естрогенної, андрогенної та термогенної активності. Завдяки високій біодоступності та прогестагенній активності основного метаболіту для забезпечення однакового клінічного ефекту необхідна доза дидрогестерону, що в 10–20 разів менше, ніж доза мікронізованого прогестерону. У терапевтичних дозах препарат не блокує овуляцію, тобто, процеси фолікулота стероїдогенезу в яєчниках не порушуються, що є дуже важливим для дівчат періоду статевого дозрівання. Дидрогестерон (дуфастон) призначається по 20 мг на добу в другу фазу менструального циклу (з 11-го або 16-го дня по 25-й день циклу) протягом 3–6 менструальних циклів.

Для молодих дівчат, які мають регулярні статеві відносини і не бажають в даний час реалізовувати свою репродуктивну функцію, препаратами вибору в лікуванні дисменореї є КОК. Лікувальний ефект КОК при дисменореї забезпечується зниженням гормональної активності яєчників, що призводить до ановуляції, в результаті чого знижується рівень ПГ, окситоцину, вазопресину, зменшується скоротлива активність міометрія і, як наслідок, симптоми дисменореї зникають або стають менше вираженими. Крім цього, КОК зменшують обсяг менструальної крововтрати за рахунок пригнічення гіперпроліферації ендометрія, знижують

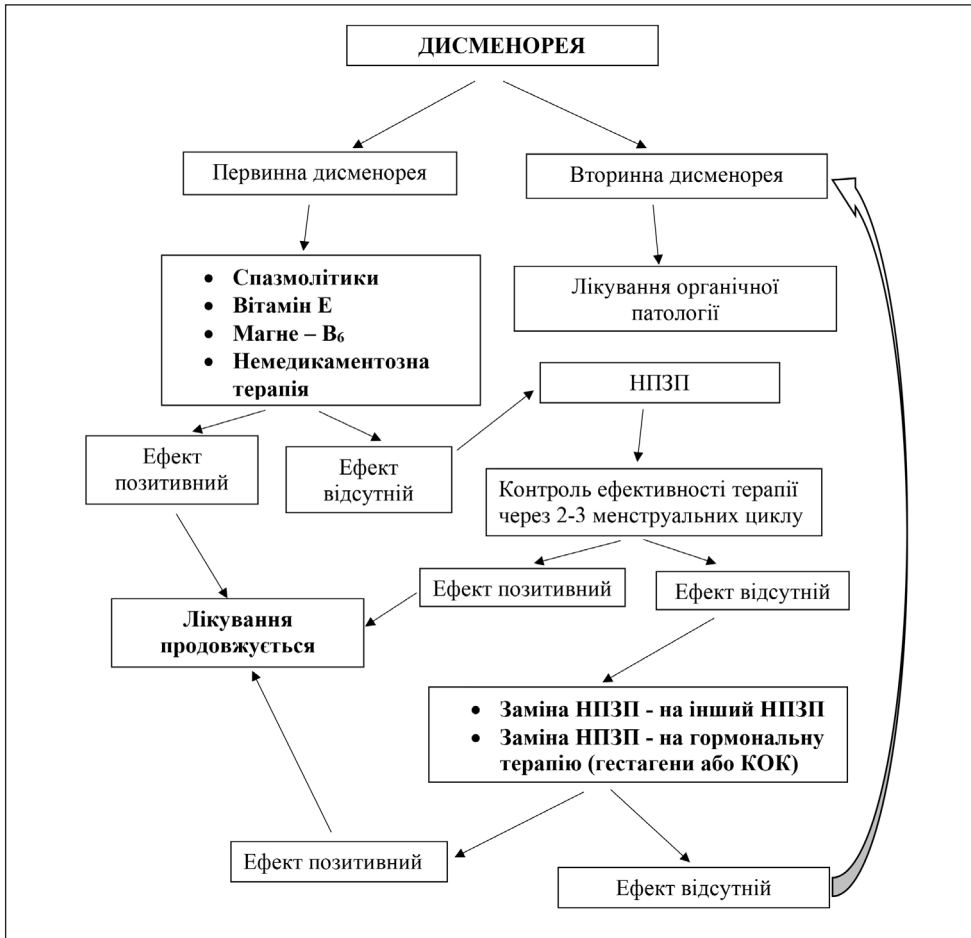


Рис. 2. Алгоритм лікування дисменореї у дівчат наведено

пори́г збудливості гладеньком’язових клітин, що також призводить до усунення хворобливих симптомів при менструації [19].

Вибір препарату КОК здійснюється з урахуванням наступних умов: мінімальна трансформація в печінці, висока біодоступність та афінність до органів-мішеней. Для лікування дисменореї оптимальним є застосування низько- та мікродозованих КОК. Зниження кількості вмісту етінілестрадіолу поліпшує переносимість КОК, що визначає підвищення прихильності пацієнтки до даного методу лікування. При виборі КОК для лікування дисменореї особлива увага приділяється гестагенному компоненту, що дозволяє мінімізувати вірогідний негативний вплив на обмін речовин та поліпшити переносимість препаратів. Гестагени останніх (III та IV) генерацій (дезогестрел, гестаген, дроспіренон) є активними формами прогестерону, мають біодоступність близько 100% та не потребують метаболізму в печінці. Це особливо важливо при наявності у пацієнтки супутніх обмінно-ендокринних порушень. Препарати, які містять ці гестагени, менше викликають такі побічні ефекти, як головний біль, менорагія, масталгія, нудота. Пацієнткам з проявами вірилізації

краще призначати препарати, які мають в своєму складі дроспіренон. Тривалість курсу гормональної терапії становить не менше 3–6 місяців. Контроль ефективності лікувального впливу повинен здійснюватися в перші півроку кожні 3 місяця, а потім — 1 раз на 6 місяців. Під час контрольного огляду необхідно звертати увагу на скарги дівчини та визначати зміни її гінекологічного статусу [20].

Агоністи гонадотропін-релізінг-гормонів (Гн-РГ) не призначають для емпіричного лікування дівчат з підозрою на первинну дисменорею через можливість їхнього негативного впливу на організм дівчини.

Алгоритм лікування дисменореї у дівчат наведено на рис. 2.

За даними Комітету охорони здоров'я підлітків експертів Американського коледжу акушерів-гінекологів (2018 р.), було надано наступні лікувальні рекомендації [21]:

- У більшості підлітків діагностовано первинну дисменорею. Такі пацієнти будуть позитивно реагувати на лікування нестероїдними протизапальними препаратами (НПЗП), які слід вважати першочерговими засобами для полегшення болю у підлітків, або (та) на гормональну терапію (гестагени, КОК).
- Якщо пацієнтка не відчуває клінічного покращення протягом 3–6 місяців від початку терапії, особливо, якщо за даними анамнезу, клінічного обстеження та ультразвукового дослідження органів малого таза не була встановлена інша причина хронічного тазового болю або вторинної дисменореї, слід думати про ендометріоз.
- При лікуванні ендометріозу у підлітків рекомендована з діагностичною та лікувальною метою консервативна хірургічна терапія у поєднанні з супресивною терапією для попередження проліферації ендометрія.
- У пацієнтів з ендометріозом, які страждають на стійкій біль, незважаючи на консервативну хірургічну терапію та гормональне лікування, часто дієвим є призначення агоністів гонадотропін-релізінг-гормонів (Гн-РГ) протягом 6 місяців разом із терапією «прикриття».
- Підліткам не слід безконтрольно призначати знеболюючі препарати.

Висновки

- Первинна дисменорея — це порушення менструальної функції у дівчат-підлітків, яке характеризується циклічним болем внизу живота під час місячних та, як правило, супроводжується комплексом нейро-вегетативних та психоемоційних порушень.
- Частота дисменореї у підлітків в структурі гінекологічної захворюваності, за даними різних дослідників, становить від 7,7 до 57,8%. Вона підвищується з гінекологічним віком і досягає свого піку на 5-му році після менархе, далі зберігається на цьому рівні до 20–24 віку, а потім поступово зменшується.
- Недостатня концентрація прогестерону в лютеїнову фазу менструального циклу у дівчат-підлітків, сприяє гіперпродукції простагландинів та можливо-му порушенню їх співвідношення, що призводить до появи болю під час менструації внаслідок підвищення скоротливої функції міометрія. Одночасно у дівчат з первинною дисменореєю підвищується чутливість тканин до медіаторів болю та знижується поріг больової чутливості внаслідок послаблення гальмування з боку антиноцептивної системи.

- Терапевтичні підходи до лікування первинної дисменореї засновані на перериванні каскаду реакцій, які обумовлюють викид простагландинів в систему гемокрикуляції. Для цього, призначаються нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП), які вважаються першочерговими засобами для полегшення болю при функціональній дисменореї. Призначення гормональних препаратів (гестагени, КОК) сприяє корекції порушеного гормонального стану підлітків, призводить до нормалізації у них простагландин-залежних реакцій організму.

При відсутності клінічного покращення протягом 3–6 місяців від початку терапії, слід виключати наявність вторинної дисменореї.

Список використаної літератури

1. Вовк ІБ, Корнацька АГ, Петербурзька ВФ. Нормалізація порушень менструальної функції у дівчат-підлітків — запорука збереження репродуктивного здоров'я у жінок. *Здоров'я України*. 2019; 2 (34): 5–8.
2. De Sanctis V, Soliman A, Elsedfy H. Dysmenorrhea in adolescents and young adults: a review in different country. *Acta Biomed*. 2016; 87 (3): 233–246.
3. De Sanctis V, Soliman A, Berhaconis S. Primary dysmenorrhea in adolescents: prevalence, impact and recent knowledge. *Pediatr. Endocrinol. Rev.* 2015; 13 (2): 512–520.
4. Koninckx RP, Ussia A, Alamyani L. Primary dysmenorrhea. *J. Obstet. Gynecol. Can.* 2017; 39 (7): 578–579.
5. Андреева ВО, Машталова АА. Дисменорея у подростков — проблемы диагностики и перспективы лечения. *РЗДП*. 2015; 5: 10–20.
6. Low I, Wei SY, Lee PS, Li WC. Neuroimaging studies of primary dysmenorrhea. *J. Adv. Exp. Med. Biol.* 2018; 1099: 179–199.
7. Libarle M, Simon P, Bogne V. Management of dysmenorrhea. *J. Rev. Med. Brux.* 2018; 39 (4): 264–272.
8. Burnett M, Lemyre M. Primary dysmenorrhea consensus guideline. *J. Obstet. Gynecol. Can.* 2017; 39 (7): 585–595.
10. Вольф М, Штуте П. Гинекологическая эндокринология и репродуктивная медицина. М: МЕД пресс-информ; 2018. 512 с.
11. Уварова ЕВ, Гайнова ИГ, Петрова СБ. Обоснование выбора лечебного воздействия при дисменорее с учетом гормонального статуса подростков. *РМЖ*. 2016; 16: 120–125.
12. Данилушкина ЕО, Батырова ЗК, Буралкина НА. Эндометриоз у подростков. Новые гипотезы и практические наблюдения. *РЗДП*. 2015; 6: 25–29.
13. Крутова ВА, Тулендинова АИ, Асланян ИА. К вопросу о купировании тазовой боли при дисменорее в подростковом возрасте. *РЗДП*. 2016; 4: 57–60.
14. Ryan SA. The treatment of dysmenorrhea. *J. Pediatr. Clin. North. Am.* 2017; 64 (2): 331–342.
15. Sadeghi N, Paknezhad F, Rashidi Nooshaladi M. Vitamin E and fish oil on treatment of primary dysmenorrhea: a double blind randomized clinical trial. *J. Gynecol. Endocrinol.* 2018; 34 (9): 804–808.
17. Oladosu F, Tuf F, Helman K. Nonsteroidal antiinflammatory drug resistance in dysmenorrhea: epidemiology, causes and treatment. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2018; 218 (4): 390–400.
18. Ortiz M, Murguía-Canovas G, Vargas-Lopes L. Naproxen, paracetamol and pamabrom versus in primary dysmenorrhea: a randomized, double-blind clinical trial. *Clinical Trial*. 2016; 10–16 (9): 65–87.
19. Carroguino-Garcia P, Jimenez-Rejano J, Medrano-Sanchez T. Therapeutic exercise in the treatment of primary dysmenorrhea: a systematic review and meta-analysis. *J. Phys. Ther.* 2019; 99 (10): 1371–1380.

20. Casper RT. Progestin-only pills may be a better first-line treatment for endometriosis than combined estrogen-progestin contraceptive pills. *J. Fertil. Steril.* 2017; 107 (3): 533–536.
21. Potter J, Santelli J. Adolescent contraception: review and guidance for pediatric clinicians. *Minerva Pediatr.* 2015; 67 (1): 33–45.
22. Brown J, Crawford T, Datta S, Prentice A. Oral contraceptive for pain associated with endometriosis. *Cochrane Database Sys. Rev.* 2018; 22, 5 (5)/ CD001019.
23. Dysmenorrhea and endometriosis in the adolescents. – AGOG Committee Opinion № 760 American College of Obstetricians and Gynecologists. *J. Obstet. Gynecol.* 2018; 132: 249–258.

Міома матки

Татарчук Т. Ф., член-кор. НАМН України,
проф., Косей Н. В., д.м.н., професор

Серед домінуючих причин, які призводять до зниження репродуктивної функції та працездатності жінок фертильного віку, значну роль відіграє міома матки (ММ) — доброякісна пухлина, яка займає чільне місце в структурі гінекологічної патології (1, 2) і є найбільш поширеним доброякісним утворенням жіночої статевих системи. ММ (лейо-міома, фіброміома) — це доброякісна пухлина матки, що складається з міогенних елементів та стромального компонента міометрію (3).

Поширеність даної патології, незважаючи на розвиток та доступність сучасних методів лікування, зростає, і складає за даними різних авторів від 35 до 50% у жінок старших 35 років, а за результатам аутопсії маток, видалених з різних причин, значно більше — до 70–84% (4).

Таким чином, частота ММ значно перевищує інформацію у публікаціях 60–80-х років ХХ сторіччя, коли діагноз встановлювали за даними профілактичних оглядів та клінічних спостережень. Це може бути пов'язано, з одного боку, з удосконаленням і доступністю діагностичних методів, таких як ультразвукове дослідження (УЗД) та магнітно-резонансна томографія (МРТ), а з іншого — дійсним зростанням частоти захворюваності.

У пізньому репродуктивному та перименопаузальному віці поширеність ММ є найвищою з тенденцією до зниження в постменопаузі. Однак протягом останнього двадцятиліття спостерігається невідворотна тенденція до зростання поширеності цієї патології у молодих жінок (5).

Середній вік діагностування даного захворювання складає 32 роки, тобто припадає на період найвищої професійної та соціальної активності жінки. Звертає на себе увагу також зростання симптомності ММ (6).

Відомо, що такі ускладнення ММ, як анормальні маткові кровотечі (АМК), анемія, больовий синдром, порушення функції суміжних органів внаслідок здавлювання пухлиною, є доволі частою причиною тимчасової втрати працездатності та значного психологічного та фізичного дискомфорту. Серед порушень функції суміжних органів найбільш часто зустрічаються закрепи, здуття та дискомфорт в кишечнику, часте сечовиділення, іноді з неприємними відчуттями; рідше — притискання сечоводу з розвитком гідронефрозу, дуже рідко — відрижка, печія в епігастрії (7).

Це підтверджується статистично: 53,7% жінок, що мають міому, повідомили про значне зниження якості життя через погіршення якості сексуальних стосунків (42,9%), продуктивності на роботі (27,7%) та у повсякденному житті (27,2%) (8).

Варто зазначити тягар ММ, який вона покладає на систему охорони здоров'я, — в 2005 році в США 26,9% гістеректомій, що виконувались жінкам до 45 років, були здійс-

нені з приводу міоми матки, а у 1998 році — 31,4%. У 2010 році 40,7% гістеректомій в США виконувались з приводу ММ (9).

Варто пам'ятати про те, що на сьогоднішній день гістеректомія вже не є основним методом лікування міоми. Нові фармакологічні та малоінвазивні технології дають жінкам можливість не лише зберегти матку та анатомічну цілісність малого тазу, а й фертильність, що дає жінкам з будь-яким розміром та локалізацією міоми відчувати щастя материнства.

Історія розвитку методів лікування міоми матки

ММ вже була відома у період Гіппократа в 460–375 рр. до н.е. як «камінь матки». Походження такої назви легко зрозуміти. Пізніше Гален, грецький лікар та філософ, що жив у другому столітті нашої ери, виявив міоми шляхом розтину трупів, назвав їх «склеромами».

В середньовічних текстах зафіксовані кілька випадків, коли жінки народжували пташине яйце. У ті часи, коли розум суспільства був заповнений чаклунством та чаклунками, цих жінок часто вважали одержимими злими духами, і ними часто цікавилась інквізиція. Їх покарання коливалося від приниження до тортур чи спалення на вогні, коли єдиним їх гріхом було вигнання кальцифікованої підслизової міоми.

Термін «фіброїд» ввели J. M. Klob (1863) та Karl von Rokitsansky (1860). Вперше термін «міома» був запропонований в 1863 році Вірховим, він же продемонстрував, що ці новоутворення (фіброми) складаються з клітин гладенької мускулатури.

Першим хірургом, що у першій половині 18 століття, можливо, виконав лапаротомне видалення міоми на ніжці, прийнявши її за пухлину яєчника, вважається Ephraim Mcdowell. Хірург відомий тим, що успішно прооперував гігантську пухлину яєчника двоюрідній сестрі Абрахама Лінкольна, Місіс Джейн Тод Кроуфорд віком 56 років, після чого жінка прожила ще 20 років.

Charles Clay з Манчестера виконав першу субтотальну гістеректомію, спричинену міомою, але пацієнтка прожила лише 15 діб, більшість з них у комі, можливо, через випадкову перев'язку сечоводів. Перша успішна гістеректомія з приводу міоматозного вузла була виконана в 1853 році лікарем Walther Burnham в місті Ловел, США. Наступна успішна гістеректомія була проведена лише через 1 рік лікарем Gilman Kimble.

Головною причиною смертності, окрім відсутності антибіотиків, знеболюючих, достатніх знань з асептики та антисептики було те, що хірурги намагалися вивести назовні культю шийки матки, зав'язавши її кетгуттом, шовком чи лляною лігатурою, щоб дренувати «благородний гній» з черевної порожнини, керуючись тими ж принципами, що й при ампутації кінцівок на полі бою. Шотландський лікар Thomas Keith зрозумів цю помилку та став припікати культю та повертати її в черевну порожнину, чим знизив смертність до прийнятного при консервативній міомектомії. У виданні «American Journal of Medical Science» американський лікар Washington Atlee в 1845 році опублікував повідомлення про те, що він видалив міому на ніжці (близько 46 см в діаметрі) юній жінці.

Вперше серйозно зацікавився міомектомією зі збереженням матки англієць Victor Bonney в 1922 році. Він почав проповідувати консервативну хірургію через сильне враження, що отримав, радикально оперуючи молодих жінок, що не народжували. Серед таких пацієнток була і його жінка, яка підлягла вищезгаданій радикальній операції через виснажливі маткові кровотечі. Вже до 1930 року він виконав консервативну міо-

мектомію 403 жінкам з низьким показником смертності. Можна вважати, що з нього почалась епоха щадного ставлення до жіночої репродуктивної системи та розробка технологій і методів, які дають можливість жінкам зберігати свою фертильність та якість життя.

Перша лапароскопічна міомектомія була виконана Kurt Semm в 1979. Однак видалення великих міом з черевної порожнини було проблемою, доки в 1993 році Steiner не винайшов морцелятор (10).

Емболізація маткових артерій (ЕМА) виконується з 1995 року (20), коли J. H. Ravina повідомив про значне зменшення симптомів надмірної кровотечі у 11 жінок з 16, що підлягли ЕМА (у решті 5 пацієнток симптоми також зменшились, але не так виражено) (11).

Успіх ЕМА в лікуванні міоми матки посприяв розвитку аблятивних методик лікування пухлини, серед яких магнітно-резонансне фокусоване ультразвукове втручання (MRgFUS), радіохвильова, термо- та кріоабляція. Фокусований ультразвук як термоаблятивне лікування було схвалено Управлінням з контролю якості харчових продуктів і медикаментів (Food and Drug Administration, FDA) для лікування симптомної ММ в 2004 році, але на сьогодні воно не настільки популярне у порівнянні з іншими методами через ряд обмежень у відборі кандидаток на лікування, про що йтиметься в розділі, присвяченому лікуванню. Інші аблятивні методики мають ще експериментальний характер і не підлягають широкому застосуванню (10, 12).

Медикаментозні методи лікування розвивались набагато пізніше оперативних, що, звичайно, пов'язано із залежністю від хімічної промисловості та розвитку фармакології, а особливо — розумінням жіночої фізіології та патогенезу ММ. Перші спроби лікування жінок з ММ натуральним прогестероном були опубліковані в 1940 році, потім у 1966 році Goldzieher вперше призначив жінці синтетичний прогестин — мегестролу ацетат з метою викликати так звану «червону дегенерацію» міоми, тобто зміни, що спостерігаються під час вагітності, і через деякий час його здогадка підтвердилась (10).

Перші препарати антипрогестеронового ряду (міфепристон, також відомий як RU486) були винайдені в 1980 році та призначались з метою лікування депресії через антиглюкокортикоїдні властивості. Коли через деякий час застосування був помічений антипрогестагенний вплив, препарати зняли з виробництва в якості антидепресантів через абортивну дію, але це, в свою чергу, зацікавило фахівців сфери жіночого здоров'я (13).

В 1990 році була опублікована стаття, присвячена лікуванню аномальних маткових кровотеч міфепристоном, але через «абортивний душок» не була прийнята політично і повторне відтворення експерименту на певний час застигло. Пізніше були синтезовані селективні модулятори прогестеронових рецепторів, серед яких свою ефективність в багатоцентричних рандомізованих дослідженнях довів уліпристалу ацетат (УПА). Останній не мав таких побічних ефектів, як міфепристон, а особливо абортивної дії, тому саме він був обраним для подальших досліджень в гінекології. Незважаючи на його унікальний подвійний ефект (зменшення розміру міом та елімінація АМК), його випробування тривало досить довго та потребувало шести досліджень, відомих як PEARL (13).

Маеїх та його колеги першими описали ефективне лікування міоми при щоденному введенні агоністу гонадотропного рилізінг-гормону (аГнРГ) в 1985 році, після чого він став широко використовуватись як окремо, так і в передопераційній підготовці для

досягнення кращих хірургічних результатів. Однак з часом стало зрозуміло, що сенсу в застосуванні аГНРГ в якості моно терапії небагато через обмеження тривалості їх призначення внаслідок розвитку естрогендефіцитних станів, в тому числі остеопенії, та тимчасовість результату, адже після відміни препарату відбувається відновлення росту пухлини та її симптомів. Тому дана група препаратів знайшла своє особливе місце в якості медикаментозної підготовки до міомектомії, гістероскопічної резекції міоми, ЕМА або введення внутрішньоматкової системи (ВМС) «Мірена».

Класифікація міоми матки

Субмукозна	0 — Субмукозна на ніжці 1 — < 50% інтрамуральна 2 — ≥ 50% інтрамуральна 3 — контактує з ендометрієм; 100% інтрамуральна
Інші	4 — Інтрамуральна 5 — Субсерозна, ≥ 50% інтрамуральна 6 — Субсерозна, < 50% інтрамуральна 7 — Субмукозна на ніжці 8 — Інші (перешийкові, паразитарні)
Гібридні (контактують з ендометрієм та з серозною оболонкою)	2-5 Субмукозні та субсерозні, що менше ніж половиною діаметра в ендометріальній та перитонеальних порожнинах, відповідно

На даний момент у клінічній практиці найчастіше користуються класифікацією розташування міом матки, розробленою Міжнародною федерацією акушерства та гінекології (International Federation of Gynecology and Obstetrics, FIGO), яка була опублікована у 2011 році у революційному керівництві (рис. 1), присвяченому веденню АМК, та удосконалена у 2018 році (14).

Ця класифікація дозволяє медичним спеціалістам краще розуміти один одного завдяки деталізації розташування міом з огляду залежності їх симптоматики від локалізації.

У 2018 році FIGO було внесено зміни (рис. 2), згідно з якими 3-й тип міом, які розташовані повністю інтрамурально, однак контактують з ендометрієм, віднесли до субмукозних (раніше цей тип пухлини відносився до інтрамуральних) (15).

Більш ранньою класифікацією за розташуванням, що не втрачає своєї актуальності та частоти використання, є така:



Рис. 1. Класифікація розташування вузлів міоми матки за FIGO, 2011 (28)

- субмукозне розташування вузлів — міома росте в порожнину матки, деформуючи її;
- інтрамурально-субмукозне — міома в товщі міометрію, але дотична до ендометрію;
- інтрамуральне розташування вузлів — міома розташована в товщі міометрію;
- інтрамурально-субсерозна локалізація — міома в товщі міометрію, але дотична до серозної оболонки матки;
- субсерозне розташування — міома росте під серозну оболонку матки;
- інтралігаментарна локалізація — міома росте між листками широкої зв'язки;
- міома на ніжці — різновид субсерозного розташування, коли міома є недотичною до міометрія та кровопостачається судиною, оточеною серозною оболонкою матки (ніжка).

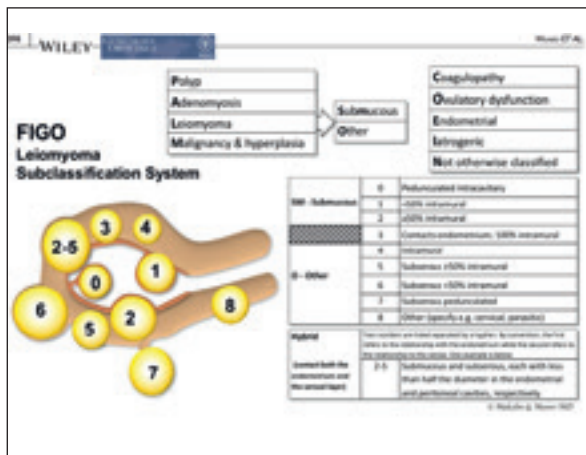


Рис. 2. Класифікація міоми матки за останнім переглядом FIGO 2018р

Класифікація міом матки за Funaki (Фунакі)

Типи за Фунакі — це клінічні категорії м'язів за інтенсивністю на T2-зважених МРТ зображеннях. Визначення типу необхідне для розуміння прийнятності МРТ-керованої сфокусованої ультразвукової абляції з огляду на ефект процедури. Для цього інтенсивність м'язів порівнюють зі скелетним м'язом:

- тип I — низька інтенсивність (найкращий ефект від лікування);
- тип II — середня інтенсивність;
- тип III — висока інтенсивність (найслабший ефект від лікування) (16).

Європейське товариство з гістероскопії класифікує субмукозні міоми наступним чином:

- тип 0 — це міоми, які повністю знаходяться в порожнині матки;
- тип 1 — міоми розташовують в порожнині матки більше, ніж 50% свого об'єму;
- тип 2–50% або більше об'єму міоми знаходиться в міометрії (17).

Фактори ризику розвитку та профілактики міоми матки

- Вік

ММ не розвиваються до пубертату та після настання менопаузи, однак пік захворюваності припадає на 45–50 років. Таким чином, ММ — це пухлина репродуктивного віку, частота її з віком збільшується та сягає максимуму в пізньому репродуктивному віці.

- Paca

Чорношкірі жінки частіше страждають на ММ, ніж білі. Захворюваність на ММ у віці до 35 років складає 60% серед афро-американських жінок, збільшуючись до > 80% у віці 50 років, тоді як білі жінки мають захворюваність 40% до 35 років і майже 70% — у 50 років (2).

- Генетика

Найважливішим спадковим синдромом, пов'язаним з ММ, є спадковий лейоміоматоз та нирковоклітинна карцинома, ауtosомно домінантне захворювання, що характеризується розвитком м'ом шкіри, матки та папілярної клітинної карциноми. Ген, що пов'язаний з цим захворюванням, кодує фумаратгідратазу, яка впливає на механізм супресії пухлин.

Існує спадкова схильність до розвитку ММ, однак на сьогодні не виявлено чітких генів, що генетично детермінують виникнення згаданого захворювання. Є дані, що альтерація декількох генів (MED12, HMG2, CYP1A1 та CYP1B1), протоонкогенів (p27 та p53), сигнальних шляхів (PI3K-AKT-MTOR) та епігенетичних механізмів пов'язана з етіологією даного захворювання.

Хоча вважається, що міоми є досить хромосомно стійкими, близько 40–50% міом мають цитогенетичні аномалії, такі як трисомія 12 хромосоми, перестановки 12q, 6p, 10q і 13q; та делеції 7q, 3q та 1p (18).

- Репродуктивні фактори

Існують докази того, що високий паритет (3 та більше пологів) зменшують ризик розвитку ММ до 5 разів. Незважаючи на те, що міоми під час вагітності можуть розростися (за рахунок набряку та впливу β-хоріонічного гонадотропіну людини (β-ХГЛ) і прогестерону), після пологів часто відбувається зменшення їх розміру навіть до повної відсутності візуалізації по УЗД (майже 38% пухлин). Відсутність пологів в анамнезі є фактором ризику ММ, навіть вік пологів має значення. Таким чином, вірогідність розвитку лейоміоми менша, якщо жінка народжує у віці 25–29 років, і значно зростає за умов перших пологів після 35 років.

- Гормональні фактори

На сьогодні доведено, що дисгормонемія, у тому числі абсолютна або відносна гіперестрогенія, наприклад, при синдромі полікістозних яєчників, β-ХГЛ при вагітності, а також цукровий діабет другого типу, є стимулюючими факторами росту міоми матки. Разом з тим в останні десятиріччя виявлено, що ініціатором та стимулятором росту даної доброякісної пухлини є прогестерон, що пояснює появу та ріст в деяких випадках міоми при вагітності. Цей факт дав підставу для розробки цілого направлення медикаментозного лікування ММ — препаратів антипрогестеронового ряду, що вже підтверджено експериментальним шляхом та в клінічній практиці. Вміст прогестеронових рецепторів в три рази вище в міоцитах міоми у порівнянні з міоцитами нормального міометрію з переважанням прогестеронових рецепторів типу В, які вважаються стимуляторами транскрипції та синтезу білка і росту пухлин. Однак для реалізації таких ефектів прогестерону та експресії прогестеронових рецепторів необхідною умовою є наявність естрогену. Таким чином, естрогени і прогестерон виявляють синергічну дію щодо впливу на ріст ММ (19).

Відомі дані також щодо пролактину як стимулятора синтезу ДНК, білка та ділення клітин, а часта поява ММ у жінок після стресу, особливо у молодому віці, вказує на роль даного гормону у виникненні згаданого захворювання. Матка є другим після гіпофізу місцем синтезу пролактину в організмі (20).

- Епігенетичні та ендокринні дизраптори

Такі речовини, як фталати, діетилстильбестрол, діоксини, пластифікатори, поліхлоровані біфеноли, геністеїн є сполуками, що запускають неогенез, у тому числі розвиток

міом. Механізм впливу досі вивчається, скоріш за все, задіяний епігенетичний вплив цих речовин.

Розлади ендокринних систем організму, зокрема, патологія щитовидної залози, також може впливати на ріст та симптоми згаданої пухлини матки.

- Ожиріння

Високий індекс маси тіла ($>30 \text{ кг/м}^2$) підвищує ризик розвитку не лише серцево-судинних захворювань та захворювань опорно-рухового апарату, але й пухлин, як доброякісних (в тому числі ММ), так і злоякісних (рак ендометрія, молочної залози, кишечника, тощо). Існують дані, що частота ММ вища у жінок, у яких маса тіла збільшилася на 20 кг, ніж у тих, у кого вона зросла на 10 кг (21). Відповідно, підтримка здорової маси тіла та позбавлення зайвої ваги є факторами профілактики з огляду на ризик виникнення міоми.

- Стрес

Стресові фактори активують гіпоталамо-гіпофізарно-наднирникову систему, вивільнення пролактину, а також вісь кора-яєчники, чим дисрегулюють баланс між факторами росту, цитокінами та металопротеїназами (22).

Залежності

В літературі зустрічаються дані про те, що вживання алкоголю сприяє розвитку міом, вірогідно, через порушення сигнальних молекулярних механізмів росту. Цікаво, що тютюнопаління асоційоване зі зменшеним ризиком формування ММ.

Особливості харчування

Останні декілька років активно відбуваються дослідження, що стосуються вітаміну D та здоров'я людини. Нещодавно було виявлено, що недостатність вітаміну D є фактором розвитку ММ, і навіть зазначено залежність розміру згаданої пухлини від ступеня вираженості недостатності вітаміну D (21, 23).

Важливо зазначити, що споживання 500 мг кофеїну на добу підвищує ризик розвитку ММ.

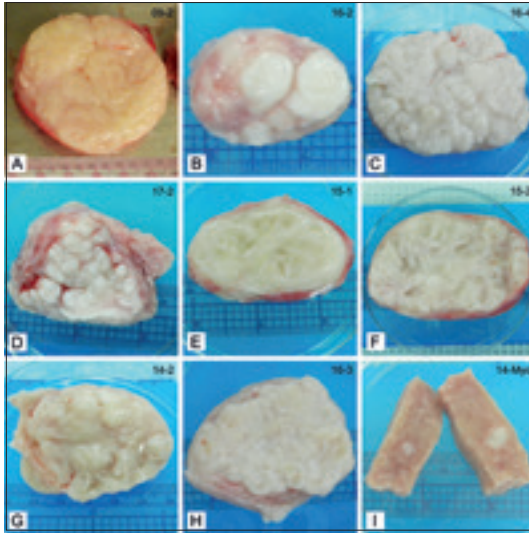
Гістологічні характеристики міоми матки

ММ — це доброякісна пухлина, яка походить від гладенької мускулатури матки та сполучної тканини і виглядає як округлі, чітко обмежені в міометрії, але не інкапсульовані щільні вузлики білуватого кольору, які мають вивернутий вигляд на розрізі (рис. 3).

Розміри пухлини варіюють від декількох міліметрів до понад 20 см. В різних міомах різне співвідношення м'язової та сполучної тканини: є пухлини з переважанням гладеньком'язового компоненту, а є — з перевагою фіброзного. Такі пухлини можуть розрізнятися за темпами росту, локалізацією та реакцією на різні види лікування.

Злоякісна трансформація цих пухлин — рідкісна подія. Досі недостатньо зрозуміло, чи виникає лейоміосаркома матки **de novo**, чи є еволюція каріотипу від міоми до саркоми або так звана «саркоматозна дегенерація». Генетичні дослідження дійшли єдиної думки, що більшість сарком виникають самостійно, і це окреме захворювання, що не пов'язане з міомою.

Міома, як правило, складається з перепланих між собою веретеноподібних клітин з еозинофільною волокнистою цитоплазмою. Межі клітин невиразні, а ядра витягнуті та тупокінцеві. Ядерця відсутні або невеликі, а мітотичні фігури мінімальні. У звичайній міомі у вагітних клітини можуть демонструвати збільшення ядер, цитоплазми та мітозів.



- A: класичний нерегулярний завиток;
 B, C, D: патерни вузлів;
 E, F: трабекулярні структури;
 G: комбінація видів. Цей приклад показує трабекулярної / вузловий малюнок;
 H: чи не класифіковано.
 I: тканина міометрія показана для порівняння.

Рис. 3. Репрезентативні фотографії зрізів тканин, що показують розходження в структурі міоми

Чинна класифікація BOO3, що була опублікована у 2014 році, визначає 8 морфологічних підтипів та 4 варіанти міоми. Останні, на які припадає приблизно 10% випадків, характеризуються чіткими схемами росту та клініко-патологічними особливостями (24).

- **Клітинна міома**

Іноді міома виявляє гіперклітинність порівняно з нормальним міометрієм. Термін «гіперклітинна» описує пухлини з особливостями синьоклітинної пухлини і схожістю з стромальним вузлом ендометрію або низькодиференційованою стромальною саркомою ендометрія. Неопластичні клітини короткі та веретеноподібні, із мізерною цитоплазмою та однорідною ядерною морфологією.

- **Міома з химерними ядрами (bizarre nuclei)**

Раніше цей тип називали атиповою або симпластичною міомою. Цей варіант характеризується домішкою великих клітин з багатошаровими або множинними ядрами, що мають неправильну конфігурацію та ядерний гіперхроматизм. Ці клітини виникають на тлі звичайної міоми. Мітотичні показники мінімальні, а коагуляційний некроз пухлини відсутній, хоча ділянки інфарктного типу можуть бути помітні. Останні дослідження свідчать, що цей варіант генетично неоднорідний. У підмножині випадків виявляють соматичну мутацію або делецію гена фумаратгідратази. Такі міоми мають доброякісний клінічний перебіг.

- **Мітотично активна міома**

Міома, при якій кількість мітотичних показників збільшується до 5 і більше на 10 полів високої потужності (10HPF) і без коагулятивного некрозу або дифузної середньої та важкої ядерної атипії, визначається як мітотично активна міома. Цей конкретний варіант часто спостерігається у жінок репродуктивного віку і може бути пов'язаний з гормональною терапією.

- **Гідропічна міома**

Дегенерація у вигляді розрідження може спостерігатися в різній мірі при ММ. В такому випадку з'являється набряк тканини міоми та може формуватись порожнина,

через що необхідно диференціювати з міксоїдною дегенерацією вузла. Пухлини з вираженими гідропічними змінами можуть бути прийняті за міксоїдну лейоміосаркому.

- **Апоплектична міома**

Цей варіант відрізняється поширеним інфарктним некрозом, що розвивається на фоні терапії прогестероном. Зона некрозу велика, а на периферії може спостерігатися реакція грануляційного типу з крововиливом або без нього, оточена гіперклітинними ділянками з підвищеними мітотичними показниками. На пізніх стадіях некротичні вогнища гіалінізуються.

- **Ліпоматозна міома (ліполейоміома)**

Цей вид міом характерний домішкою зрілих адипоцитів, через що при великій насиченості адипоцитами на розрізі міоми видаються жовтуватими. Ліполейоміома може виникнути як наслідок ліпоматозної метаплазії у раніше існуючої міоми.

- **Епітеліоїдна міома**

Епітеліоїдна міома, яка раніше називалася лейоміобластомою, складається з багатограних, яйцеподібних або круглих клітин з еозинофільною цитоплазмою. Клітини розташовані в листках, шнурах, трабекулах, гніздах або окремо. Коагуляційний некроз пухлини відсутній, а кількість мітотичних фігур мінімальна.

- **Міксоїдна міома**

Міксоїдні зміни, що характеризуються накопиченням альціаносинього кислого муцину між пухлинними клітинами, в пухлині гладкої мускулатури є тривожною ознакою, яка повинна спонукати патолога розглянути міксоїдну міосаркому.

Розсікаюча (dissecting) (котиледоноїдна) міома («пухлина Штернберга»)

Рідко міома розсікає міометрій, щоб поширюватися поза маткою, і в цьому випадку її називають розсікаючою міомою. Випинання і гідропічні зміни можуть надати схожість з котиледоном плаценти.

- **Дифузний міоматоз**

Наявність численних дрібних погано відмежованих міоматозних вузликів, які призводять до збільшення матки, називається дифузним міоматозом. За винятком структури росту, морфологія схожа з такою у звичайної міоми.

- **Внутрішньовенний міоматоз**

Цей рідкісний варіант характеризується розповсюдженою внутрішньовенною проліферацією гладенької мускулатури. Пухлина часто поширюється на судини поза міометрієм, включаючи нижню порожнисту вену, серце та, у рідкісних випадках, легеневу артерію. Морфологічно ці міоми є спокійними і можуть проявляти особливості клітинної, епітеліоїдної, ліпоматозної або міксоїдної міоми або міоми з химерними ядрами. Повідомлялося також про рідкісні випадки легеневих метастазів. Клінічний перебіг, як правило, доброякісний, навіть у випадках з метастазами.

- **Метастазування міоми**

Легеневі вузлики можуть бути виявлені через понад 10 років після гістеректомії з приводу ММ за невідомих причин. В середньому виявляється шість легеневих вузликів діаметром 1,8 см. Вони демонструють риси звичайної лейоміоми і, таким чином, добре розмежовані і мають рівну межу, але з наявним бронхіолярним епітелієм, інтегрованим у вузлик. Деякі автори постулюють, що метастазуюча лейоміома — це фактично повільно зростаюча низькодиференційована лейоміосаркома, але термін «метастазуюча лейоміома» зберігається через тривалу виживаність пацієнтів після видалення вузликів та гормональної терапії.

Доказами біомеханічної і колагенової гетерогенності ММ є фотографії зрізів тканин, що показують розходження в структурі пухлини (рис. 3). Це пояснює різну реакцію на лікування різних міом, адже і при медикаментозному лікуванні, і за умов використання аблятивних та інших нерезективних методик відсоток зменшення об'єму та клінічна ефективність значно відрізняються у різних пухлин (25).

Клінічні прояви міоми матки

Симптоматика ММ має виражену залежність від розміру вузлів та локалізації відносно стінок матки, ендометріальної та перитонеальної порожнин. ММ іноді може мати виражену симптоматику навіть за невеликих розмірів пухлини, в першу чергу, за наявності субмукозних утворень, а іноді — рости повільно зовсім безсимптомно, що інколи призводить до росту пухлин гігантських розмірів без клінічних проявів. Такі пацієнти нерідко звертаються до клінік з однією скаргю — на збільшення живота невизначеної етіології.

Основними симптомами міоми є:

- АМК — характерні для субмукозних міом або міом, що є інтрамуральними або дотичними до ендометрія. Часто супроводжуються анемізацією та синдромом дефіциту заліза.
- Больовий синдром — виникає, коли пухлина тисне на тазові органи (що також супроводжується відчуттям неповного випорожнення, частими позивами на сечовипускання), можливі болі у поперековому відділі хребта та кінцівках, якщо міома тисне на нервові сплетення, та набряки чи ішемія кінцівок — якщо на лімфатичні судини та здухвинні артерії.
- Компресійні симптоми — зумовлені тиском пухлини на інші органи. Ці прояви відрізняються в залежності від органу, який піддається компресії: часте сечовипускання, дизурічні прояви, закрепи, кишечні спазми, здуття кишечника, серед рідкісних проявів — гідронефроз, біль в епігастрії, жовтяниця (за рахунок компресії жовчного протоку пухлиною гігантських розмірів).
- Безпліддя або втрата вагітності — частіше за умов субмукозної міоми, що деформує порожнину матки та діє як внутрішньоматковий контрацептив. Однак на сьогодні все більше даних про немеханічний вплив цього захворювання на шанси настання та виношування вагітності за рахунок змін локального гормонального гомеостазу та біохімічних змін в тканинах. Шанси настання вагітності за умов наявності субмукозної пухлини зменшуються вдвічі.

Методи діагностики міоми матки

Для діагностики ММ золотим стандартом є УЗД органів малого тазу із застосуванням вагінального та трансабдомінального трансд'юсерів за необхідності.

На етапі бімануального обстеження можна запідозрити наявність ММ у випадку збільшення розмірів матки, її щільності, бугристості. У випадку міом великих розмірів пацієнтка може сама відчувати ущільнення внизу живота через передню черевну стінку.

При УЗД міоми матки найчастіше виглядають як чітко окреслені, ехо-щільні поодинокі або множинні пухлини міометрія. За рахунок особливостей своєї гістологічної будови виникає відображення ультразвукового променя та акустичне затінення за вузлом. Іноді міоми можуть зазнавати переродження або містити ділянки кальцифікації, що може змінити їх ультразвуковий вигляд. Ці зміни часто виникають при вагітності.

Тканина пухлини, що швидко збільшується, може перерости ангіогенез, що призведе до інфаркту та зміни ультразвукового вигляду. Зазвичай міома, що зазнала інфаркту, має кістозну порожнину, яка може бути наповнена гіпо- або анехогенною рідиною і перетинками залишків некротичного міометрія. Такий вигляд може викликати тривогу і може бути прийнятим за більш значну патологію, наприклад, саркому матки або пухлину яєчників. Диференціація цих процесів важлива, при цьому вагомою ознакою є те, що пухлина яєчників відокремлена від матки, а саркома надзвичайно рідкісна у жінок в пременопаузі, однак достовірних 100-відсоткових неінвазивних ознак на сьогодні немає. Це потребує особливої уваги до таких пухлин та обґрунтовує необхідність додаткових обстежень. Подібні ультразвукові прояви виникають у вузлах і після ЕМА з приводу ММ. Цей метод, що викликає оклюзію судин міоми, як правило, призводить до кістозного некрозу. Однак з часом міома, яка зазнала емболізації або некрозу іншого походження, може кальцифікуватися і виявлятися гіперехогенною при УЗД. Кальцифікація або гіперехогенна капсула, викликана осадженням солей кальцію, частіше зустрічається у жінок в постменопаузі та через рік і більше після ЕМА. Такі міоми мають вигляд гіпоехогенного аваскулярного утворення з гіперехогенним обідком по периферії [17].

При надлишковому вмісті жирової тканини міоми можуть також візуалізуватися гіперехогенними.

Хоча ММ легко діагностуються на УЗД, саме їх розташування в більшій мірі, ніж сам факт їх наявності, є найбільш важливим фактором для визначення клінічної значущості та можливостей менеджменту пухлини. Визначення та опис розташування всіх вузлів на УЗД має важливе значення, оскільки дає змогу клініцисту зробити більш повну оцінку щодо впливу ММ на клінічну симптоматику та обрати тактику лікування.

Інтрамуральні міоми розташовані переважно в міометрії, вони рідко викликають значні клінічні проблеми за невеликих розмірів. Однак, якщо ММ є великими (більше 5 см), вони можуть спричиняти АМК або створювати тиск на суміжні органи, зокрема сечовий міхур, викликаючи біль або часті позиви до сечовипускання.

Субсерозні міоми ростуть в бік серозної оболонки матки, тобто в червну порожнину, і вони теж є проблематичними лише за умов великих їх розмірів або, якщо міома розташована на тонкій ніжці, що може перекручуватись. Іноді вони можуть бути помилково сприйняті за пухлину яєчника, але ці утворення диференціюються за допомогою В-режиму для визначення іпсилатерального нормального яєчника, а доплерівського ефекту — для демонстрації ніжки, що з'єднує міому з маткою.

Лідером за симптомами (кровотечі, болі, безпліддя, невиношування вагітності) є субмукозна міома. Субмукозні вузли можуть різною мірою деформувати порожнину матки, у зв'язку з чим виділяють різні типи цих пухлин за локалізацією (17).

Додаткову інформацію про ступінь деформації порожнини матки та особливості розташування субмукозних міом дає соногістерографія — проста та добре переносима процедура, яка полягає у проведенні УЗД після введення в порожнину матки рідини (частіше фізіологічного розчину) як контрастної речовини.

У разі підслизової міоми слід вимірювати мінімальну товщину внутрішнього міометрія, тобто відстань між зовнішнім краєм міоми і ендометрієм, що особливо важливо перед проведенням гістероскопічної резекції міоми.

Міоми шийки матки можуть рости суправагінально або інтравагінально; можуть бути розташовані дуже близько до маткової артерії та сечоводу. Іноді їх можна сплутати з іншими патологіями шийки матки, наприклад, рак шийки матки. У цих випадках тран-

свагінальне УЗД дозволяє проводити керовану біопсію ураження, таким чином можна уникнути інвазивної операції.

Під час останнього перегляду FIGO 2018 р. було внесено деякі зміни (рисунки 2), зокрема 3 тип ММ, яка розташована повністю в міометрії, але торкається ендометрію, не деформуючи при цьому порожнину матки, було віднесено до субмукозних, а також уточнено деякі дані стосовно ультразвукових характеристик вузлів пухлини:

- різниця між типами 0 і 1 та типами 6 і 7 лейоміом тепер визначається шляхом порівняння діаметра ніжки із середнім діаметром вузла міоми. Таким чином, типи 0 і 7 — міоми з діаметром ніжки, що становить 10% або менше середнього діаметра вузла;
- гістероскопія — стандарт для розмежування між типами 2 і 3 міом, при цьому оцінка повинна здійснюватися на самому низькому тиску рідини, що сприяє візуалізації деформації порожнини матки та ендометрія;
- розрізнення між лейоміомами 4 і 5 типів повинне ґрунтуватися на спостереженні за спотворенням серози (тип 5) за допомогою ультрасонографії або МРТ;
- окремо виділено тип лейоміоми 2–5, який спотворює зовнішні контури як матки, так і ендометрія.

Внесено також корективи до опису сонографічного дослідження великих міом. Міжнародними експертами з ультразвукової діагностики визнано, що існують деякі труднощі у визначенні підкласів ММ в великих матках з множинними вузлами. Мінімальний набір даних для опису таких лейоміом повинен включати:

- оцінку загального об'єму матки;
- оцінку кількості лейоміом (1, 2, 3, 4 або більше 4).

Якщо така візуалізація недоступна, доцільно провести:

- оцінку розміру матки в еквіваленті до кількості тижнів вагітності;
- опис локалізації міоми (передня, задня стінки, ліве, праве ребро або по центру) і місця розташування у вертикальній площині (верхня половина, нижня половина або в обох);
- оцінку об'єму найбільшої лейоміоми при множинних вузлах;
- якщо ендометрій візуалізується, то повинен бути описаний зв'язок між задокументованими міомами і ендометрієм з використанням системи класифікації FIGO (типи міом 0, 1, 2, 3, 2–5 –и класифікуються як субмукозні) (15).

Важливу інформацію до характеристик пухлини може додати доплерографія з кольоровим картуванням та сучасними можливостями 3D-візуалізації кровоплину. Кольоровий або потужний Допплер візуалізує кровоплин міом навіть за умов незначної васкуляризації — окружний (перинодулярний) кровотік навколо ураження може бути видно добре (перифіброїдне сплетіння), тоді як центральний кровотік здебільшого слабо представлений. Периферична васкуляризація міоми збільшується порівняно з нормальним міометрієм та центром вузла. Від периферичних артерій до центру відходять центрипетальні гілки, які сягають центру пухлини. Допплерографічне УЗД може полегшити розрізнення поліпа ендометрію від міоми та аденоміозу — поліп має одну судинну ніжку, коли субмукозна міома чи аденоміоз мають дифузно розповсюджений кровотік.

Допплерівське визначення швидкості потоку, як правило, демонструє зниження показника резистентності перифіброїдних сплетьон порівняно з навколишнім нормальним міометрієм. Визначення судинних доплерівських індексів значною мірою допомагає оцінити та прогнозувати проліферативний статус пухлини та слугує для

диференціації доброякісних та злоякісних уражень. Диференційною доплерографічною ознакою саркоми та інших злоякісних пухлин матки є дуже активний зовнішній та внутрішньовузловий кровоплин, неправильне дихотомічне розташування судин з відсутністю судинної ніжки та радіальної судини навколо пухлини з кінцевими гілками від неї всередину вузла, велика кількість судинних анастомозів з низькими показниками резистентності. Вагому інформацію про кровопостачання пухлини може дати 3D-візуалізація кровоплину та розрахунок 3D судинних індексів:

- індекс васкуляризації (vascularization index, VI) — відображає насиченість тканини судинами, виражається в%;
- індекс кровотока (flow index, FI) — відображає середню інтенсивність кровотока, виражається цілим числом, 0–100;
- відношення васкуляризації-кровоток (vascularization-flow index, VFI) характеризує як васкуляризацію, так і кровоток, виражається цілим числом, 0–100 (17).

Перевагами УЗД можна вважати широку доступність та високу інформативність в діагностиці та оцінці характеристик ММ з можливістю вимірювати та оцінювати глибину залучення міоми в міометрій більш точно, ніж будь-яка інша методика візуалізації.

Зростання використання консервативних підходів для менеджменту ММ актуалізувало важливість точної диференціальної діагностики міоми із саркомою, тому МРТ може бути корисним для реалізації цієї мети. Відсутність чіткого міометрія, нормальної смуги ендометрію, проміжна або підвищена інтенсивність сигналу на T2-зважених зображеннях, ознаки внутрішньопухлинного крововиливу, гетерогенне посилення контрасту асоціюються зі злоякісністю (26).

Але оскільки МРТ дослідження набагато більш високовартісне, ніж УЗД, та сучасні УЗД апарати можуть чудово візуалізувати міоми та навіть будувати їх 3D макет, МРТ залишається в більшій мірі методом для диференціації міоми з матковими неоплазіями.

Методи лікування міом матки

Лікування міом — це справжнє мистецтво, що вимагає широких знань лікаря щодо сучасних медичних методів, клінічного досвіду та бажання, а особливо терпіння пацієнтки. Саме комбінація знань лікаря, довірливих та чесних відносин з пацієнткою, її вмотивованість та комплаєнтність, на нашу думку, є запорукою успішності лікування.

Якщо ще в минулому столітті переважала радикальна хірургічна тактика лікування ММ — гістеректомія, то на сьогодні все більшу популярність набувають органозберігаючі методи лікування пухлини (27).

Сьогодні метод лікування ММ, який обирають лікар та пацієнтка, залежить не лише від характеристик пухлини, а й від пріоритетів пацієнтки — чи є у неї репродуктивні плани у подальшому?; чи є бажання зберегти анатомічну цілісність тазових органів?

Звичайно, найменш витратним та найбільш ефективним методом лікування ММ є гістеректомія. Однак за останні 10–20 років медична наука розвинула цілий арсенал засобів, якими може користуватись лікар у боротьбі з симптомами міоми — оперативні, медикаментозні, рентгенендоваскулярні та ультразвукові малоінвазивні методики, а також їх комбінації.

В цьому розділі будуть представлені основні методи лікування ММ.

МЕДИКАМЕНТОЗНЕ ЛІКУВАННЯ МІОМ МАТКИ

З того часу, як стала зрозумілою гормонозалежність міоми, йшов пошук медикаментозного засобу, який міг забезпечити можливість позбавитися пухлини або її симптомів без хірургічного втручання. Були спроби лікування ММ препаратами прогестеронового ряду, оральними гормональними контрацептивами, але ефект був тимчасовим і нестійким, а проблема симптомності пухлини залишалася.

АГОНІСТИ ГОНАДОТРОПІН-РИЛІЗІНГ ГОРМОНУ

У 80-тих роках з'явилися агоністи гонадотропін-рилізінг гормону (аГнРГ) — лейпрорелін, гозерелін, трипторелін, бусерелін та інші, серед яких найбільш часто застосовується гозерелін. Агоністи ГнРГ — це синтетичні пептиди, структурно аналогічні натуральному гормону ГнРГ, що синтезується аркуатним ядром гіпоталамуса. Агоністи ГнРГ діють шляхом зв'язування з рецепторами ГнРГ в гіпофізі та спочатку збільшують вивільнення гонадотропінів («ефект спалаху»), а потім спричиняють десенситизацію цих рецепторів, що призводить до зниження продукції гонадотропного гормону та стероїд-продукуючої функції яєчників, тобто гіпогонадного стану — такого, що імітує менопаузу (28, 29, 30).

Вказані фармакологічні формули рахунку гіпогормонемії сприяють зменшенню розміру міоми до 25–50%. Завдяки ним можливо припинити маткові кровотечі, іноді навіть уникнути міомектомії (якщо міома невелика). Використання медикаментозної менопаузи в передопераційній підготовці значно полегшує перебіг оперативного втручання за рахунок скорочення крововтрати та тривалості операції.

За даними Кокранівського огляду 2017 року, аГнРГ були асоційовані з більшою редукцією об'єму міоми (–47% з аГнРГ у порівнянні з –20% та –22% при застосуванні 5 мг та 10 мг уліпрістала ацетату (УПА) відповідно), але спричиняли більше припливів у порівнянні з УПА. Окрім цього, в корекції анемії чи кровотеч згадані препарати мають однакову ефективність.

Менопаузальні прояви через дефіцит естрогенів (вазомоторні симптоми, вагінальна сухість), що виникають під час використання аГнРГ, є основними побічними діями, а втрата щільності кісткової тканини обмежує використання препарату до 6 місяців безперервного прийому. Важливим є призначення симптоматичної терапії, що пом'якшує клімактеричні прояви, та препаратів кальцію, а при тривалому застосуванні рекомендується призначення низьких доз статевих стероїдних гормонів — так звана add-back терапія, що зменшує ступінь вираженості естрогендефіцитних проявів та ризик розвитку остеопенії та остеопорозу (29).

СЕЛЕКТИВНІ МОДУЛЯТОРИ ПРОГЕСТЕРОНОВИХ РЕЦЕПТОРІВ (СМПР)

З часом було доведено, що ініціатором та стимулятором росту ММ є прогестерон, що дало підстави для розробки і використання з метою лікування згаданої доброякісної пухлини препаратів антипрогестеронового ряду. Це синтетичні сполуки, які впливають на прогестеронові рецептори і чинять агоністичний або антагоністичний вплив на тканини-мішені завдяки зв'язуванню з рецепторами прогестерону. Спектр препаратів, що діють на прогестеронові рецептори, включає різні речовини від повних антагоністів прогестеронових рецепторів, які блокують прогестеронові рецептори типів А і В (міфепристон), до агоністів, яким є прогестерон. Особливою групою найсучасніших препаратів антипрогестеронового ряду є СМПР — препарати, що блокують саме прогестеронові

рецептори типу В, які саме є стимуляторами генної транскрипції та синтезу білка і відіграють найбільшу роль в рості пухлини. СМПР не діють на прогестеронові рецептори типу А, які можуть бути як стимуляторами, так і інгібіторами, особливо в ендометрії, та запобігають гіперплазії ендометрію. Тому блокада рецепторів А є небажаним явищем, адже втрачається регуляція стану ендометрію. Крім того, СМПР діють суто на прогестеронові і не виявляють впливу на кортикостероїдні, естрогенні та андрогенні рецептори.

Найбільш відомим препаратом цієї групи є УПА, який довів свою ефективність та безпечність у багатоцентричних рандомізованих дослідженнях. УПА першочергово використовувався (та продовжує використовуватись) як препарат екстреної контрацепції, доки в 2012 році його не почали застосовувати для лікування ММ (31). Окрім УПА, до цієї групи належать азопризніл та талапристону ацетат.

УПА зменшує розмір міом за рахунок поєднання гальмування проліферації, транзиторної стимуляції апоптозу та пригнічення реконструкції позаклітинного матриксу, пов'язаного з високим рівнем експресії металопротеїнази-2 (ММР-2), особливо після тривалого лікування. Зниження об'єму міоми корелює з високим рівнем ММР-2 і, навпаки, низьким рівнем тканинного інгібітора металопротеїнази (ТІМР), що говорить про те, що баланс ММР/ТІМР відіграє важливу роль у регресії позаклітинного матриксу як одного з механізмів зменшення об'єму міоми (32).

УПА слабко пригнічує рівень естрогенної насиченості організму, при чому рівень естрогенів залишається на рівні початку фолікулярної фази. Тому застосування даного препарату не супроводжується такими вираженими симптомами естрогенного дефіциту, як на фоні медикаментозної менопаузи, і може застосовуватися більш тривало (29).

Лікування УПА призводить до зменшення об'єму міоми, обсягу кровотеч та поліпшення якості життя. За даними Кокранівського огляду 2017 року, використання СМПР перед оперативним втручанням значно зменшує об'єм міоми та сприяє підвищенню рівня гемоглобіну, зменшенню профілю кровотеч (29). Середній об'єм міоми після 3–4 послідовних курсів лікування УПА становив від 63% до 72% порівняно з базовим значенням (33).

Після припинення лікування зазвичай повернення менструації відбувається протягом 4–5 тижнів, але зменшення обсягу міоми може зберігатися до 6 місяців (31). Однак у 20% випадків міома не реагує на УПА, і її обсяг залишається стабільним або вона продовжує зростати. Погана реакція на УПА пов'язана з низькою активністю ММР та більш високим рівнем дельта-2-катеніну, які, як і β -катенін, можуть сигналізувати про розповсюдження та виживання через сигнальний шлях Wnt (34).

Особливістю фармакологічного впливу УПА на жіночий організм є формування змін ендометрію, які морфологічно схожі до гіперплазії ендометрію (ендометрій розширюється за обсягом, формується скупченість розширених залоз — кістозний компонент), але не мають деяких ознак останньої: високого мітотичного індексу (залози вислані неактивним призматичним епітелієм), ознак атипії клітин. Дані зміни без дії згаданих препаратів не зустрічаються і є повністю оборотними: після припинення прийому СМПР вони самостійно регресують. В жодному з випадків розвитку таких медикаментозно обумовлених змін малігнізації виявлено не було. Тому дані зміни винесли в окрему категорію змін ендометрію, які не належать ані до гіперплазії ендометрію, ані до передраку: так звані СПРМ-обумовлені зміни ендометрію. Дуже важлива обізнаність лікарів-гістологів щодо згаданих доповнень до класифікації патології ендометрію, адже

морфологічна схожість з гіперплазією ендометрію може призвести до невірної патогістологічного заключення у випадках взяття біопсії (35).

Однак сьогодні застосування УПА в лікуванні ММ під питанням у зв'язку з виявленням при широкому використанні його в світовій практиці випадків токсичного ураження печінки, і на сьогодні використання даного препарату в медичній практиці припинено й знаходиться в стані додаткового ретельного вивчення фахівців.

ІНШІ МЕТОДИ ЛІКУВАННЯ

Антигонадотропіни, найбільш відомим з яких є даназол, що є хімічно подібним із 17-етиніл-тестостероном, створюють гормональний стан, що характеризується зниженням секреції фолікулостимулюючого гормону (ФСГ) та лютеїнізуючого гормону і низьким рівнем естрогену. Тому згаданий препарат індукує гіпотрофію ендометрію та зменшення міоми. Однак за рахунок андрогенних властивостей препарату було описано кілька побічних ефектів, серед яких акне, гірсутизм, збільшення ваги, дратівливість, м'язово-скелетний біль, припливи та атрофія молочних залоз. На додаток до цього, жодне рандомізоване контрольоване дослідження не довело, що переваги даназолу переважають його ризики при лікуванні ММ (36). Тому на даний момент згаданий препарат не використовується з метою лікування ММ.

Застосування ВМС з левоноргестрелом пов'язане зі зниженням менструальної крововтрати у жінок з ММ, але її вплив на розмір пухлини все ще обговорюється. Клінічно іноді спостерігається стабілізація або навіть зменшення розмірів вузлів міоми за умов їх невеликих розмірів (до 3 см в діаметрі), ймовірно, за рахунок локальної дії лівоноргестрелу, який володіє потужним інгібуючим впливом на фактори росту. ВМС з левоноргестрелом протипоказана у випадку, якщо міома деформує порожнину матки через високу вірогідність експульсії. ВМС може використовуватись для профілактики рецидиву міоми та АМК після міомектомії (37, 38).

Історично з метою лікування ММ використовували комбіновані оральні контрацептиви, прогестагени, але вони не продемонстрували ефективності (10).

Інгібітори ароматази (летрозол) на сьогодні не погоджені до використання в якості препарату для лікування згаданої пухлини, незважаючи на свій позитивний ефект на ММ (39).

Оперативне лікування міоми матки

ГІСТЕРЕКТОМІЯ

Симптомна ММ була і залишається одним із найпоширеніших показань до гістеректомії, однак виконання такої операції слід розглядати у випадках неефективності інших терапевтичних варіантів або дуже великих розмірів пухлини, коли пацієнтка не бажає збереження матки і приймає ризики операції. Втручання можливо проводити вагінальним, абдомінальним, лапаротомним або лапароскопічним шляхом, враховуючи розмір матки, кількість і локалізацію вузлів, особливості та бажання пацієнтки, досвід лікаря, супутню гінекологічну та соматичну патологію, тощо.

Найбільш зручним та менш травматичним для пацієнтки є вагінальний та лапароскопічний доступи, що пов'язані з коротшим післяопераційним періодом та швидшим відновленням працездатності, кращим косметичним ефектом, меншим післяоперацій-

ним болем. Однак можливість проведення таких операцій, особливо вагінальних, обмежуються розміром міоми.

КОНСЕРВАТИВНА МІОМЕКТОМІЯ

Консервативна міомектомія — це хірургічне втручання, якому варто надавати перевагу як органозберігаючому методу лікування, що також зберігає фертильність пацієнтки. Лапаротомна консервативна міомектомія асоціюється з більшою частотою операційних ускладнень (кровотеча, пошкодження кишечника чи сечового міхура), однак ускладнення зустрічаються частіше зі збільшенням розміру міоми (від 20 тижнів гестації) та при видаленні 10 та більше міом, а також при серединному розтині передньої черевної стінки (40).

Лапароскопічна консервативна міомектомія має ті ж переваги, що й гістеректомія, більше сприяє відновленню фертильності, супроводжується меншою схильністю до формування перитонеальних злук в малому тазі. Однак хід операції ускладнюється, коли міом багато, або діаметр більше 5 см.

Різні автори надають різні критерії обмеження можливостей проведення міомектомії лапароскопічно: Benhaaim et al. (2005) вважають, що це максимум 2 міоми <8 см; Malartic et al. (2007) — максимум 2–3 міоми <8–9 см; Agdi et al. (2008) — максимум 3 міоми <5 см або 1 міома <15 см. Більшість спеціалістів визнають, що на сьогодні немає конкретних специфічних обмежень для всіх лікарів, кожен хірург оцінює можливість її проведення та ризики в залежності від свого досвіду і навичок. Метою хірургічного лікування міоми є якісна операція зі збереженням здоров'я та репродуктивної функції пацієнтки найбільш раціональним для неї шляхом. Є випадки, коли недоцільно виконувати втручання лапароскопічно навіть за умов можливості його проведення: зокрема, за наявності декількох інтрамуральних вузлів малих розмірів, які можна визначити під час операції лише шляхом пальпації та пальпаторно вилучити їх з міометрію, а також за великих розмірів пухлини (41).

Варто зазначити, що в 2014 році FDA заборонив використання лапароскопічної морцеляції ММ в США через ризик дисемінації пухлини, якщо вона виявиться саркомою (42). З того періоду почали розвиватися методи морцеляції пухлини в міхурі (in-bag morcellation).

ГІСТЕРОСКОПІЧНА МІОМЕКТОМІЯ (ГІСТЕРОСКОПІЧНА РЕЗЕКЦІЯ МІОМИ)

У жінок за наявності АМК, спричинених субмукозною міомою, а також у пацієнток з безпліддям навіть за відсутності інших симптомів гістероскопічна міомектомія є «золотим стандартом» лікування. Зазвичай для гістероскопічної одномоментної міомектомії доступні міоми до 3–3,5 см в діаметрі 0–1–2 типу, але гістероскопічна часткова резекція міоми теж має свою ефективність, оскільки міома завдяки своїй гістологічній структурі при пошкодженні цілісності її псевдокапсули схильна «вивертатись» (народжуватись) у порожнину матки, чому сприяє скорочення міометрію після зменшення розмірів субмукозного утворення. Після експульсії вузла можливе повне видалення у другий етап операції. Враховуючи це, можливе проведення гістероскопічної резекції міоми за наявності субмукозних міом навіть до 5 см в діаметрі. Ускладнення, пов'язані з гістероскопією, включають перфорацію матки, кровотечу, пошкодження шийки матки та перевантаження рідиною, а тривалі віддалені наслідки включають синдром Ашермана (більш вірогідний при повній резекції ендометрія).

ЕМБОЛІЗАЦІЯ МАТКОВИХ АРТЕРІЙ

Рентгенендоваскулярна білатеральна ЕМА — сучасний мініінвазивний органозберігаючий метод лікування ММ, який дає можливість ефективно усунути симптоми, в першу чергу, маткові кровотечі, і зберегти матку як орган та фертильну функцію. Методика представляє собою пункцію стегнової (або іншої, наприклад, ліктьової) артерії з наступною катетеризацією під рентгенконтролем почергово або одномоментно обох маткових артерій та їх оклюзією шляхом введення спеціальних речовин. Як правило, міоми емболізуються частинками, які схожі на кульки або клей, які, потрапляючи до артеріол і капілярів, спочатку викликають ішемію, а потім некроз тканин. Існує кілька типів частинок, включаючи сфери трис-акрилового желатину (TAG), асферичний полівініловий спирт (ПВС) та сферичний ПВС (75).

ЕМА є ефективною методикою в боротьбі з АМК, спричиненими симптомною ММ, частота яких зменшується до 90–97% в порівнянні з початковим рівнем, при цьому нерідко вже перша після втручання менструація проходить у жінки із значно меншою крововтратою. Симптоми компресії суміжних органів усуваються значно повільніше, адже зменшення розмірів вузлів відбувається здебільшого протягом року з найбільшим темпом в перші 3–6 міс.

За даними ретроспективних досліджень, міоми в середньому зменшуються на 60% протягом 1 року після ЕМА, причому найкращі показники демонструють субмукозні міоми, гірші — субсерозні (43).

ЕМА — мініінвазивний ефективний метод лікування симптомної ММ, який може бути адекватною альтернативою традиційної хірургії при правильному підборі та інформованості пацієнток. Лише 85% жінок після гістеректомії порадили б її своїм знайомим в порівнянні з 91% після ЕМА — свідчать дані Кокрейновського огляду (44).

Застосування ЕМА у жінок з метою збереження фертильності у зарубіжній літературі досі є спірним питанням. Однак існує безліч даних про живонародження у жінок після ЕМА (45).

Основні побоювання щодо втрати фертильності пов'язані з ризиком випадкової нецільової емболізації яєчникових артерій через артеріальні анастомози між матковими та яєчковими артеріями. Однак цей нюанс може бути усунений шляхом проведення контрастування судинної мережі безпосередньо перед процедурою, а також вибором розміру емболів. При цьому дуже важливо проведення втручання на сучасному ангіографі з гарною візуалізацією дрібних судин (зокрема, ангиографа Allura Xper FD20 с функцією Clarity IQ та інших) високопрофесійним ендovasкулярним хірургом. У випадках візуалізації анастомозу між матковими та яєчковими артеріями ендovasкулярний хірург може обрати великі (700–900 мкм) частинки, тоді як малі (300–500 мкм) частинки можуть бути обрані, коли мікрокатетер успішно розміщений глибоко в матковій артерії для створення кращого інфаркту міоми — селективна емболізація.

За даними дослідження 2017 року, із 359 жінок, що підлягли ЕМА, 149 завагітніли, 131 жінка народила, з них у 16 вагітності були неодноразово, результувавши 150 живонароджених немовлят. Вірогідність настання вагітності з живонародженням в перший та другий рік після лікування склала 24,4% та 36,7% відповідно, при чому симптоми, пов'язані з міомою, елімінувались у 78,6% пацієнток.

ЕМА може використовуватися як в якості самостійного методу лікування міоми матки, так і в комбінації з іншими методами, зокрема, міомектомією. Перевагами проведення міомектомії після ЕМА є суттєве зменшення крововтрати під час операції, можли-

вість коректного співставлення шарів міометрію навіть за умов великих початкових розмірів пухлини.

Одним з найважливіших питань безпеки ЕМА є потенційний вплив на функцію яєчників, що на сьогодні залишається остаточно не визначеним. Більшість досліджень ЕМА, присвячених функції яєчників, зосереджені на негайних ефектах, таких як аменорея, рівні ФСГ і антимюллерового гормону (АМГ). Повідомлення про аменорею після ЕМА були задокументовані з різною частотою від 6 до 14%, при цьому нерідко аменорея мала тимчасовий характер. Ретроспективний огляд 32 пременопаузальних жінок виявив значне зниження АМГ в порівнянні з вихідним рівнем через 3 місяці після ЕМА ($p < 0,001$); однак у пацієнок молодше 40 років АМГ значно відновився в період від 3 до 12 місяців ($P < 0,00$), тоді як у пацієнок старше 40 років не було суттєвої різниці в АМГ між 3 і 12 місяцями ($P = 0,837$) (46).

Дані кількох рандомізованих контрольних досліджень свідчать про можливість порушення функції яєчників, однак вплив є менш значущим для більш молодого населення і може бути порівняним з таким після хірургічного втручання. В той же час автори рандомізованого контрольованого дослідження ЕММУ (46), які порівнювали ЕМА з гістеректомією, не виявили відмінностей в значеннях ФСГ після лікування між двома групами ($P = 0,32$); вік старше 45 був пов'язаний з постменопаузальним рівнем ФСГ після лікування незалежно від того, чи перенесла пацієнтка ЕМА або гістеректомію.

Загальний об'єднаний аналіз досліджень, представлених в систематичному огляді та метааналізі щодо впливу ЕМА на оваріальний резерв, не показав значного її впливу на рівні АМГ та ФСГ в сироватці крові, однак в 2 дослідженнях автори спостерігали зниження кількості антральних фолікулів через 3 місяці після втручання. В результаті проведеного аналізу авторами систематичного огляду було зроблено висновок, що ЕМА при ММ, ймовірно, не впливає на оваріальний резерв, який вимірюється за концентрації АМГ і ФСГ в сироватці крові (47).

Живонародження після ЕМА спостерігалось в 60,6% в порівнянні з 75,6% після міомектомії ($p < 0,001$). Однак автори більшості досліджень визнають, що характеристики міом, які піддавалися хірургічному лікуванню і ЕМА, не були повністю ідентичними і порівнювати їх складно. ЕМА дає можливість зберегти матку та репродуктивну функцію навіть за умов великих розмірів та багатовузлових міом, коли технічних умов для виконання міомектомії не було. Тому вважається, що методом вибору для жінок з фертильними планами є міомектомія за наявності умов до її виконання, а ЕМА у даного контингенту жінок може виконуватися як в якості монометоду, так і в комбінації з міомектомією тоді, коли здійснення міомектомії пов'язано з підвищеними ризиками (такими як кровотечі, травми суміжних органів та ін.) та втрати органу (48).

Слід зазначити, що сучасні методики ЕМА дозволяють знизити ризики впливу даного втручання на репродуктивну функцію і роблять його безпечним для пацієнтки. Проведення ЕМА на ангіографічних системах експертного класу останнього покоління (подібних до Philips Allura Clarity FD20), в яких мінімізоване променеве навантаження (технологія Clarity IQ дозволяє знизити дозу рентгенівського випромінювання в середньому на 73% при збереженні якості зображення) та існує система екранування, що сприяє захисту яєчників від опромінення. Сучасна цифрова обробка зображення забезпечує добру візуалізацію навіть дрібних судин за рахунок зменшення розміру пікселя до 154 мкм, що дозволяє проводити селективну катетерізацію та візуалізувати анастомози між матковими та яєчковими артеріями в рідкісних випадках їх наявності, викори-

стання емболів різних розмірів в залежності від діаметру судин досвідченим ендovasкулярним хірургом дає можливість безпечного проведення ЕМА з точки зору збереження оваріального резерву.

СФОКУСОВАНИЙ УЛЬТРАЗВУК (ФУЗ)

На даний момент існують дві методики ФУЗ, для яких необхідні різні радіологічні засоби візуалізації. Це MPT-ФУЗ-абляція, що потребує MPT, та HIFU (High Intensive Focused Ultrasound)-абляція, для якої необхідне УЗД. В основі методу лежать ультразвукові хвилі, що миттєво нагрівають тканину міоми (до 60 °C), спричинюючи її некроз, одночасно з цим тканини навколо міоми залишаються інтактними. Через нагрівання тканини також втрачається судинна мережа, що опосередковано діє подібно ЕМА. Відсутність впливу на здорові тканини пояснюється високою провідністю та щільністю тканини міоми, одночасно з низькою перфузією, що не характерно для нормальної тканини. Окрім міом, ФУЗ використовується для лікування фіброміом молочних залоз, пухлин мозку, кісток та печінки тощо. В післяопераційному періоді некротизована тканина міоми заміщується сполучною тканиною.

Обмеженнями методу є можливість роботи лише з вузлами 2–6 см у діаметрі, які адекватно візуалізуються на УЗД, неможливість застосування у жінок з рубцем на матці та за наявності злукового процесу в малому тазі, петель кишечника або грубих рубців на черевній стінці на шляху проведення ультразвукового променя, вузлів з перешийковим або іншим атипичним розташуванням вузла, міоми на ніжці, наявності ВМС в порожнині матки. Розташування міом на задній стінці матки та положення матки в retroflexio значно ускладнюють процес.

В систематичному огляді і метааналізі, який було проведено Sandberg, E.M. та співавт. в 2018 році, оцінювалися ризик повторного втручання і якість життя після органозберігаючих маткових втручань з приводу ММ. В аналіз було включено 85 статей, які представляють 17789 жінок. Стратифікований за варіантами лікування ризик повторного втручання через 60 місяців склав: 12,2% (5,2–21,2%) для міомектомії, 14,4% (9,8–19,6%) для ЕМА, 53,9% (47,2–60,4%) для HIFU та 7% (4,8–9,5%) для гістероскопії. При усіх варіантах лікування було відзначено зменшення симптомів і поліпшення якості життя, при цьому процедура HIFU мала найменш сприятливі результати (49).

Систематичний огляд скорочення обсягу матки і ММ при застосуванні різних нерезекційних методів лікування ММ (емболізації маткових артерій (ЕМА), сфокусованого ультразвуку (ФУЗ) і радіочастотної абляції (Radio Frequency Ablation, RFA) міоми) показав, що всі три типи нерезективного лікування призводять до зменшення обсягу міоми. В даному огляді проводився пошук в базах даних Pubmed і MedlinePlus за 60 років — з 1956 по 2016 рік, дотримуючись рекомендацій PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses).

Зменшення обсягу міоми найбільш помітно при використанні RFA, при цьому ЕМА призводять до наступного найбільшого зменшення обсягу (рисунок 4). Враховуючи, що RFA на сьогодні ще на стадії вивчення і не набула широкого розповсюдження, можна зробити висновок, що найбільш ефективним і доступним нерезекційним методом лікування ММ є ЕМА.

Висновок

Таким чином, на сьогодні ММ — це не вирок. Широке розмаїття методів її лікування, в тому числі органозберігаючих, дає можливість ефективно усунути симптоми пухлини і при цьому зберегти матку і репродуктивну функцію (50). Велика кількість сучасних методик ставить перед лікарем і пацієнткою складні питання вибору: який метод обрати? Тому рішення щодо вибору тактики лікування повинне прийматися разом лікарем і пацієнткою в залежності від симптомів, характеристик міоми (розмірів, локалізації, кількості, особливостей кровопостачання вузлів тощо), віку, репродуктивних планів жінки та супутніх гінекологічних і екстрагенітальних захворювань, а також індивідуальних схильностей пацієнтки до вибору хірургічних, мініінвазивних та медикаментозних методів. Поєднання різних методик дає можливість розширити межі застосування органозберігаючої терапії ММ і перемогти це захворювання навіть у складних випадках. Саме тому третє тисячоріччя з огляду на дану патологію можна сміливо назвати «міле-ніумом розвитку органозберігаючого лікування міоми матки».

Список використаної літератури

1. Khan, A. T., Shehmar, M., & Gupta, J. K. (2014). Uterine fibroids: current perspectives. *International journal of women's health*, 6, 95.
2. Pavone, D., Clemenza, S., Sorbi, F., Fambrini, M., & Petraglia, F. (2018). Epidemiology and risk factors of uterine fibroids. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*, 46, 3–11.
3. Williams, A. R. (2017). Uterine fibroids—what's new?. *F1000 Research*, 6.
4. Ciavattini, A., Di Giuseppe, J., Stortoni, P., Montik, N., Giannubilo, S. R., Litta, P., ... & Ciarmela, P. (2013). Uterine fibroids: pathogenesis and interactions with endometrium and endomyometrial junction. *Obstetrics and gynecology international*, 2013.
5. Drayer, S. M., & Catherino, W. H. (2015). Prevalence, morbidity, and current medical management of uterine leiomyomas. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*, 131(2), 117–122.
6. Щукина, Н. А., Шеина, Е. Н., & Барінова, И. В. (2014). Клинико-морфологические особенности миомы матки у молодых женщин. *Российский вестник акушера-гинеколога*, 14(5), 28–31.
7. Бойчук, А. В., Формазюк, Т. В., & Коблош, Н. Д. (2016). Оцінка якості життя у жінок із фіброміомою матки до та після оперативного лікування. *Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології*, (2), 45–47.
8. Prevalence, symptoms and management of uterine fibroids: an international internet-based survey of 21,746 women. Zimmermann A, Bernuit D, Gerlinger C, Schaefer M, Geppert K. *BMC Womens Health*. 2012 Mar 26; 12():6.
9. Wright JD, Herzog TJ, Tsui J, Ananth CV, Lewin SN, Lu YS, et al. Nationwide trends in the performance of inpatient hysterectomy in the United States. *Obstet. Gynecol*. 2013 Aug;122(2 Pt 1):233–41.
10. Farris M, Bastianelli C, Rosato E, Brosens I, Benagiano G. Uterine fibroids: an update on current and emerging medical treatment options. *Ther Clin Risk Manag*. 2019;15:157–178. Published 2019 Jan 23. doi:10.2147/TCRM.S147318.
11. Young M, Coffey W, Mikhail LN. Uterine Fibroid Embolization. [Updated 2020 Apr 28]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan.
12. Lin, L., Ma, H., Wang, J., Guan, H., Yang, M., Tong, X., & Zou, Y. (2019). Quality of Life, Adverse Events, and Reintervention Outcomes after Laparoscopic Radiofrequency Ablation for Symptomatic Uterine Fibroids: A Meta-Analysis. *Journal of minimally invasive gynecology*, 26(3), 409–416.

13. Bouchard, P., & Chabbert-Buffet, N. (2017). The history and use of the progesterone receptor modulator ulipristal acetate for heavy menstrual bleeding with uterine fibroids. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*, 40, 105–110.
14. Munro, M. G., Critchley, H. O., Broder, M. S., Fraser, I. S., & FIGO Working Group on Menstrual Disorders. (2011). FIGO classification system (PALM–COEIN) for causes of abnormal uterine bleeding in nonpregnant women of reproductive age. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*, 113(1), 3–13.
15. Malcolm G. Munro, Hilary O.D. Critchley, Ian S. Fraser. The two FIGO systems for normal and abnormal uterine bleeding symptoms and classification of causes of abnormal uterine bleeding in the reproductive years: 2018 revisions. // FIGO special article. For the FIGO Menstrual Disorders Committee.
16. Suomi, V., Komar, G., Sainio, T., Joronen, K., Perheentupa, A., & Sequeiros, R. B. (2019). Comprehensive feature selection for classifying the treatment outcome of high-intensity ultrasound therapy in uterine fibroids. *Scientific reports*, 9(1), 1–11.
17. Testa, A. C., Di Legge, A., Bonatti, M., Manfredi, R., & Scambia, G. (2016). Imaging techniques for evaluation of uterine myomas. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*, 34, 37–53.
18. Styer AK, Rueda BR. The epidemiology and genetics of uterine leiomyoma. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2016;34: 3e12.
19. Vitagliano, A., Noventa, M., Sardo, A. D. S., Saccone, G., Gizzo, S., Borgato, S., ... & Saccardi, C. (2018). Uterine fibroid size modifications during pregnancy and puerperium: evidence from the first systematic review of literature. *Archives of gynecology and obstetrics*, 297(4), 823–835.
20. Косей Н.В. Міома матки: до питання про етіоморфогенез / Репродуктивна ендокринологія. – 2018. – №2(40). – С. 23–32.
21. Ciebiera, M., Włodarczyk, M., Stąbszewska-Jóźwiak, A., Nowicka, G., & Jakiel, G. (2016). Influence of vitamin D and transforming growth factor β 3 serum concentrations, obesity, and family history on the risk for uterine fibroids. *Fertility and Sterility*, 106(7), 1787–1792.
22. Qin, H., Lin, Z., Vásquez, E., & Xu, L. (2019). The association between chronic psychological stress and uterine fibroids risk: A meta-analysis of observational studies. *Stress and Health*, 35(5), 585–594.
23. Mohamed Sabry «Serum vitamin D3 level inversely correlates with uterine fibroid volume in different ethnic groups: a cross-sectional observational study», Published online 2013 Feb 27, *Int J Womens Health*. 2013; 5: 93–100.
24. Oliva E, Carcangiu ML, Carinelli SG, Ip P, Loening T, Longacre TA, Nucci MR, Prat J, Zaloudek CJ. Mesenchymal tumours. In: Kurman RJ, Carcangiu ML, Herrington CS, Young RH, editors. WHO classification of tumours of female reproductive organs. Lyon: IARC; 2014.
25. Косей Н.В., Задорожна Т.Д., Захаренко Н.Ф., Педаченко Н.Ю., Ганжий І.Ю./ Морфофункціональні та імуногістохімічні характеристики різних клініко-патогенетичних варіантів лейоміоми матки // Патологія. – 2017. – №3(41). – С. 319–325.
26. Kido, A. (2018). Diagnostic Imaging for Uterine Fibroids, Adenomyosis, and Uterine Sarcomas. In *Uterine Fibroids and Adenomyosis* (pp. 111–128). Springer, Singapore.
27. Татарчук Т.Ф., Косей Н.В., Редько Н.О. Органосохраняющее лечение симптомной лейомиомы матки у пациентки репродуктивного возраста // Репродуктивная эндокринология. – 2016. – №2(28). – С. 94–100.
28. National Institute for Health and Care Excellence. Heavy menstrual bleeding: assessment and management. NICE Clin Guidel 2016; 44.
29. Lethaby A, Puscasiu L, Vollenhoven B. Preoperative medical therapy before surgery for uterine fibroids. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017, Issue 11. Art.
30. Hodgson R, Bhav Chittawar P, Farquhar C. GnRH agonists for uterine fibroids. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;2017(10): CD012846. Published 2017 Oct 29. doi:10.1002/14651858.CD012846.
31. Donnez, J., Tatarчук, T.F., Bouchard, P., Puscasiu, L., Zakharenko, N.F., Ivanova, T., Ugocsai, G., Mara, M., Jilla, M.P., Bestel, E., Terrill, P., Osterloh, I., Loumaye, E., PEARL I Study Group, 2012a. Ulipristal acetate versus placebo for fibroid treatment before surgery. *N. Engl. J. Med.* 366, 409–420.

32. Donnez, J., Courtoy, G. E., Donnez, O., & Dolmans, M. M. (2018). Ulipristal acetate for the management of large uterine fibroids associated with heavy bleeding: a review. *Reproductive biomedicine online*, 37(2), 216–223.
33. Pérez-López, F. R. (2014). Ulipristal acetate in the management of symptomatic uterine fibroids: facts and pending issues. *Climacteric*, 18(2), 177–181. doi:10.3109/13697137.2014.981133.
34. Donnez, J., Arriagada, P., Donnez, O., Dolmans, M.M., 2015a. Current management of myomas: the place of medical therapy with the advent of selective progesterone receptor modulators. *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.* 27, 422–431.
35. De Milliano, I., Van Hattum, D., Ket, J. C., Huirne, J. A., & Hehenkamp, W. J. (2017). Endometrial changes during ulipristal acetate use: a systematic review. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 214, 56–64.
36. Biglia, N., Carinelli, S., Maiorana, A., D'Alonzo, M., Monte, G. L., & Marci, R. (2014). Ulipristal acetate: a novel pharmacological approach for the treatment of uterine fibroids. *Drug design, development and therapy*, 8, 285.
37. Патент 18687 Україна, МПК А61В31/00 Спосіб профілактики гіперполіменореї у жінок з лейоміомою матки після консервативної міомектомії / Татарчук Т.Ф., Косей Н.В., Сухоребра О.І., Шакало І.М., Могилевський Д.М. – заявник та патентовласник Інститут педіатрії, акушерства та гінекології; №200605725; заявл.25.05.2006; опубл. 15.11.2006, бюл.№ 11.
38. Косей Н.В. Оптимизация органосохраняющего лечения лейомиомы матки с применением левоноргестрел-выделяющей системы. / Н.В.Косей // Здоровье женщины.– №3(31) — 2007.– С. 91–97.
39. Parsanezhad ME, Azmoon M, Alborzi S, et al. A randomized, controlled clinical trial comparing the effects of aromatase inhibitor (letrozole) and gonadotropin-releasing hormone agonist (triptorelin) on uterine leiomyoma volume and hormonal status. *Fertil Steril* 2010;93:192–8.
40. Pundir J, Krishnan N, Siozos A, et al. Perioperative morbidity associated with abdominal myomectomy for very large fibroid uteri. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2013;167:219–24.
41. Татарчук Т.Ф., Косей Н.В., Васильченко Л.А., Джупін В.А. Симптомна лейоміома матки великих розмірів. Чи можна зберегти матку? // Репродуктивна ендокринологія.– 2015.– №3(23).– С. 64–70.
42. U.S Food and Drug Administration. Laparoscopic Uterine Power Morcellation in Hysterectomy and Myomectomy: FDA Safety Communication. 17 April 2014. <http://www.fda.gov/medicaldevices/safety/alertsandnotices/ucm393576.htm> Accessed 5 June 2014.
43. Donnez J, Donnez O, Dolmans MM. The current place of medical therapy in uterine fibroid management. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2018 Jan;46:57–65.
44. Uterine artery embolization for symptomatic uterine fibroids (Review). Copyright© 2014 The Cjhrane Collaboration Published by John Wiley and Sons, Ltd
45. Ravina JH, Vigneron NC, Aymard A, Le Dref O, Merland JJ. Pregnancy after embolization of uterine myoma: report of 12 cases. *Fertil Steril* 2000;73(6):1241–1243.
46. Kim, A., Arabkhaazaeli, M., Ulrich, A., Lerner, V., & Shin, J. H. (2020). Updates in uterine artery embolization for leiomyomas. *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology*, 32(4), 269–276.
47. El Shamy, T., Amer, S. A., Mohamed, A. A., James, C., & Jayaprasadan, K. (2020). The impact of uterine artery embolization on ovarian reserve: A systematic review and meta-analysis. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*, 99(1), 16–23.
48. Khaw, S. C., Anderson, R. A., & Lui, M. W. (2020). Systematic review of pregnancy outcomes after fertility-preserving treatment of uterine fibroids. *Reproductive BioMedicine Online*, 40(3), 429–444.
49. Sandberg, E. M., Tummers, F. H., Cohen, S. L., van den Haak, L., Dekkers, O. M., & Jansen, F. W. (2018). Reintervention risk and quality of life outcomes after uterine-sparing interventions for fibroids: a systematic review and meta-analysis. *Fertility and sterility*, 109(4), 698–707.
50. Elizabeth A. Stewart, Shannon K. Laughlin-Tommaso. Uterine fibroids (leiomyomas): Histology and pathogenesis. Literature review current through: Feb 2020.

ВАГІТНІСТЬ ТА ПОЛОГИ У ЖІНОК ЗІ СПАДКОВОЮ ТА ЕКСТРАГЕНІТАЛЬНОЮ ПАТОЛОГІЄЮ

Гестаційний діабет

Авраменко Т. В., д.м.н., професор

Гестаційний цукровий діабет (ГД) є значущою медико-соціальною проблемою для багатьох країн світу і в т.ч. України. Світове медичне товариство розглядає ГД як пріоритетний напрямок у справі охорони здоров'я матері і дитини. Це зумовлено тим, що ГД є надзвичайно поширеною патологією, яка призводить до великої кількості ускладнень вагітності та пологів, високої дитячої перинатальної захворюваності і смертності. ГД у багато разів підвищує ризик розвитку тяжкої хронічної патології у матері і дитини в подальші роки життя, що веде до погіршення здоров'я теперішнього і майбутніх поколінь та нації в цілому.

Враховуючи викладене, попередження ГД, його вчасний скринінг і діагностика, якомога раннє ефективне лікування, профілактика ускладнень вагітності і тяжких хронічних захворювань у матері і дитини у майбутньому є важливими завданнями надання медичної допомоги цій категорії хворих. Володіти нею має широке коло лікарів акушерів-гінекологів, терапевтів, сімейних лікарів та ендокринологів.

Визначення гестаційного діабету та його поширеність

Під час вагітності спостерігаються:

- цукровий діабет (ЦД) 1-го або 2-го типу, який було діагностовано раніше;
- ЦД 1-го або частіше 2-го типу, що виявлено вперше під час вагітності («маніфестний» ЦД);
- гестаційний ЦД.

З клінічної точки зору, ГД – захворювання, яке характеризується гіперглікемією, що вперше виявлена під час вагітності, але не відповідає критеріям «маніфестного» ЦД.

З позицій патогенетичних досліджень, ГД зумовлюється недостатньо високим виробленням інсуліну у відповідь на притаманну вагітності фізіологічну інсуліно-резистентність.

Останніми роками розповсюдженість ГД в ряді країн Європи досягла 20,7%. Прогнозують, що до 2030 р. ГД буде мати місце у 49,3% вагітних.

Особливості перебігу вагітності, пологів, стану плода і новонародженого у хворих на гестаційний діабет

У переважної більшості жінок ГД має безсимптомний перебіг. Однак відсутність або пізнє лікування цього захворювання у 80–93% випадків призводить до порушення перебігу вагітності, стану плода і новонародженого. Серед акушерських ускладнень часто спостерігаються загроза невиношування вагітності та передчасні пологи (30–50%); прееклампсія (25–65%), в тому числі тяжкі її форми.

Нерідко мають місце плацентарна дисфункція, дистрес плода, такі характерні для будь-якого ЦД ускладнення, як: багатоводдя (20–60%), макросомія плода (30–60%), діабетична фетопатія. У хворих на ГД дуже часто виникає необхідність розродження шляхом операції кесаревого розтину (28,8–46,6%).

У матерів дітей з великою масою тіла є дуже високою частота пологового травматизму. Спостерігаються травми шийного відділу хребта (42%), гостре порушення мозкового кровообігу (20%), дистоція плечиків (2,8–5,6%), перелом ключиці (6–19%), параліч Ерба (2,4–7,8%). У новонароджених дітей жінок із ГД буває тяжка асфіксія (1,4–5,3%), респіраторний дистрес-синдром (5%), неонатальна гіпоглікемія, метаболічна кардіоміопатія. Дуже частим і життєво небезпечним ускладненням є діабетична фетопатія (30–60%) – патологія, яка включає характерний зовнішній вигляд, полісистемні ураження, метаболічні та ендокринні дисфункції. Перинатальна смертність при ГД в 5 разів вище, ніж у популяції.

Проблема ГД не завершується із закінченням вагітності. У жінок, які перенесли це захворювання, а також у їхніх нащадків виникає високий ризик розвитку в подальші роки життя такої тяжкої хронічної патології, як ожиріння, ЦД 2-го типу, захворювання серцево-судинної системи, метаболічний синдром.

Попередження розвитку гестаційного діабету під час вагітності

З метою профілактики розвитку ГД в період вагітності необхідно виявляти фактори ризику цього захворювання, усунути ряд з них, а також не допускати появи нових.

ГД – патологія багатофакторна. До ризик-факторів захворювання відносять надлишкову масу тіла та ожиріння, патологічне (надмірне) збільшення маси тіла в I–II триместрі вагітності, обтяжену спадковість з ЦД 2-го типу, гіподинамію, куріння, стрес.

Оцінка маси тіла у вагітної (табл. 1) проводиться так само, як у будь-якої дорослої людини, згідно з рекомендаціями ВООЗ, за показником індексу маси тіла (ІМТ):

$$IMT = \frac{\text{показник маси тіла (кг)}}{\text{показник зросту (м}^2\text{)}}$$

Таблиця 1. Характеристика маси тіла з урахуванням індексу маси тіла

Оцінка маси тіла	ІМТ, кг/м²
Дефіцит маси тіла	< 18,5
Нормальна маса тіла	18,5–24,9
Надлишкова маса тіла	25,0–29,9
Ожиріння I ст.	30,0–34,9
Ожиріння II ст.	35,0–39,9
Ожиріння III ст.	≥ 40,0

Враховуючи, що під час вагітності маса тіла жінки збільшується, ІМТ розраховують за показником маси тіла незадовго до настання вагітності або в перші її тижні.

При фізіологічному перебігу вагітності у жінок з нормальною вихідною масою тіла збільшення маси за весь період гестації в нормі становить близько 10–12 кг. На власне вагітність потребується близько 6–8 кг (дитина – 3,0–3,5 кг; матка – 0,8–1,0 кг; об'єм циркулюючої крові – 1,3–2,0 л; плацента – 0,45–0,8 кг; амніотична рідина – 0,9–1,5 л). На збільшення жирової тканини жінки, тканини молочних залоз,

позаклітинної рідини припадає близько 4,0–4,5 кг. Таке або навіть більш низьке зростання маси забезпечує не тільки сприятливий перебіг вагітності, а й більш низький ризик порушень стану новонародженого, кращі показники стану здоров'я дитини в ранньому віці, а також більш високий рівень її фізичного, психічного та інтелектуального розвитку в подальшому.

Важливе значення для підвищення ризику виникнення ГД мають полікістоз яєчників, гіпертонічна хвороба, прийом глюкокортикостероїдів незадовго до та/або під час вагітності; етнічна належність.

У жінок, які мають народжувати повторно, ризик розвитку ГД підвищується також за наявності в анамнезі ГД при попередній вагітності (вагітностях), народження раніше дитини з великою масою тіла ($\geq 4000,0$ г), анте-, інтра- або постнатальної загибелі плода чи новонародженого за неясної причини.

Дослідження, які було проведено в ДУ «ІПАГ ім. акад. О.М.Лук'янової НАМН України», показали, що наявність будь-якого одного, двох або всіх трьох таких факторів ризику ГД як надлишкова маса тіла або ожиріння, патологічне збільшення маси тіла в I–II триместрах вагітності, а також спадкова обтяженість з ЦД 2-го типу виявляється у переважній більшості вагітних із ГД. Поєднання різних двох із цих факторів підвищує ризик розвитку ГД від 3,5 до 12 разів, всіх трьох – в 15 разів.

Для попередження розвитку ГД з ранніх термінів вагітності необхідними є:

- раціональне харчування;
- нормальне збільшення маси тіла;
- регулярне помірне фізичне навантаження, лікувальна фізкультура (при відсутності загрози невиношування вагітності, передлежання плаценти та деяких інших ускладнень);
- максимальне обмеження стресових ситуацій, достатній нічний сон, раціональний режим дня;
- відмова від шкідливих звичок.

Правильне харчування вагітних має надзвичайно важливе значення. Їжа вагітної має бути достатньою за кількістю калорій, багатою на білок, вітаміни, мінерали. Їжу слід вживати відвареною, приготованою на парі або у сирому вигляді. Прийом рідини не обмежується. Уживання кухонної солі – звичайне. Нічний проміжок часу між останнім і першим прийомами їжі в інтересах плода не повинен перевищувати 12 год. Жінкам із надлишковою масою тіла та ожирінням, тобто таким, які мають дуже вагомий фактор ризику розвитку ГД і, більше того, дуже схильних до патологічного збільшення маси, з ранніх термінів вагітності необхідно значно обмежувати вживання вуглеводів, що легко засвоюються, та тугоплавких жирів. Жінкам з нормальною масою тіла, навіть тим, що не мають очевидних факторів ризику розвитку ГД, не можна зловживати вуглеводами, що легко засвоюються.

Під час вагітності протипоказано займатися схудненням, це слід робити задовго до настання вагітності. Поряд із цим і надмірне збільшення маси тіла є неприпустимим.

Вважають, що збільшення маси тіла під час вагітності має визначатися масою тіла жінки незадовго до зачаття або в перші тижні вагітності:

- при вихідній нормальній масі тіла рекомендується її збільшення за всю вагітність на 10–12 кг (близько 300,0 г на тиждень);
- при вихідній надлишковій масі тіла – 8–10 кг (близько 200,0 г на тиждень);

- при ожирінні – 6–8 кг (близько 200,0 г на тиждень).

Скринінг і діагностика гестаційного діабету

Головною метою надання медичної допомоги вагітним із ГД, на думку експертів Міжнародної федерації гінекологів та акушерів (FIGO), є зниження частоти ускладнень вагітності, дитячої перинатальної захворюваності і смертності до популяційного рівня.

Покращити закінчення вагітності для матері і дитини у жінок із ГД можливо за умов якомога більш раннього виявлення порушень вуглеводного обміну та повної їх корекції.

Враховуючи поширеність ГД, безсимптомний його перебіг, скринінг захворювання необхідно проводити у всіх жінок, починаючи із самих ранніх термінів вагітності.

Направляти вагітну на дослідження стану вуглеводного обміну та інтерпретувати результати тестування мають акушери-гінекологи і насамперед акушери-гінекологи жіночих консультацій. Також до цього можуть бути залучені терапевти, які спостерігають за вагітними з екстрагенітальною патологією. Спеціальна консультація ендокринолога для встановлення діагнозу ГД не потрібна.

Згідно з рекомендаціями FIGO (2015), діагностика ГД проводиться в два етапи:

- I етап – визначення глюкози у плазмі венозної крові натще у всіх жінок при першому зверненні з приводу вагітності незалежно від наявності факторів ризику цього захворювання. Виняток становлять пацієнтки із ЦД 1-го або 2-го типу, який було діагностовано до вагітності, демпінг-синдромом, а також, тимчасово, особи з гострою патологією (загостренням хронічної), в тому числі з тяжкими проявами раннього гестозу. У цих жінок дослідження проводиться після нормалізації стану.
- II етап здійснюється, якщо на I етапі діагностики ГД не виявляється: проведення перорального тесту толерантності до глюкози (ПТТГ) на термінах вагітності 24–28 тижнів; оптимальним терміном для дослідження є 24–26 тижнів вагітності.

У жінок з високим ризиком розвитку ГД і нормальними показниками глікемії при першому дослідженні визначення глюкози венозної плазми натще рекомендуємо проводити додатково в терміні вагітності 18–20 тиж, а ПТТГ обов'язково виконувати в 24–26 тиж.

При проведенні дослідження стану вуглеводного обміну необхідно обов'язково дотримуватися певних правил.

Правила дослідження стану вуглеводного обміну

Визначення глюкози натще, а також проведення ПТТГ виконується на фоні як мінімум триденного звичайного харчування, яке містить вуглеводи, в т.ч. такі, що легко засвоюються, а також на фоні звичайного фізичного навантаження. Такий підхід є необхідним, тому що харчування з максимальним обмеженням вуглеводів, що легко засвоюються, здатне саме по собі знизити рівень глюкози у крові; воно є основою терапії ГД і в більшості випадків може бути єдиною лікувальною мірою для нормалізації рівня глікемії. Відповідно, відмова від легкозасвоюваних вуглеводів при підготовці до скринінгу ГД може призвести до хибно негативних результа-

тів дослідження. Обмеження або навпаки надмірне фізичне навантаження перед проведенням діагностики стану вуглеводного обміну також здатне викривити дійсні показники глікемії.

Напередодні проведення дослідження в останньому вечірньому прийомі їжі також обов'язково має міститися невелика кількість вуглеводів, що легко засвоюються. Протягом же наступних 8–14 год. до забору крові вранці натще нічого їсти не можна (нічне «голодування»); за бажанням пити воду (але тільки воду) в цей час дозволяється.

Для проведення ПТТГ слід мати 0,5 л питної води без газу, 75 г сухої (безводної) глюкози (купується в аптеці), лимон. Безпосередньо перед забором крові натще готується розчин глюкози, що складається з 75 г сухої глюкози, яку розчинено в 250–300 мл теплої (37–40°C) питної води без газу; в розчин можна додати сік лимона (половини чи цілого) для покращення його смаку.

Після забору крові натще жінка, не поспішаючи (за 3–5 хв), випиває приготований розчин глюкози. Через 2 год. забір крові здійснюється вдруге. Протягом цього часу вагітна має спокійно сидіти або лежати; дозволяється пити воду; забороняється їсти і курити.

Для діагностики ГД визначення глюкози провадиться тільки у венозній крові і виконується в лабораторії за допомогою біохімічного аналізатора або аналізатора глюкози.

За можливості при проведенні ПТТГ рівень глюкози крові натще слід визначити відразу за допомогою експрес-методу. У разі отримання результатів, що вказують на наявність ГД або «маніфестного» ЦД, подальше навантаження глюкозою не проводиться, тест припиняється; за неможливості експрес-визначення глікемії тест продовжується до кінця.

Рівень глікемії натще у вагітних нижче, а після їди або навантаження глюкозою вище, ніж поза вагітності, що зумовлено фізіологічними змінами в організмі жінки в цей період.

За дотримання умов проведення дослідження для встановлення діагнозу ГД достатньо отримання тільки одного характерного показника глюкози плазми венозної крові – натще або через 2 год. після навантаження 75 г глюкози (табл. 2).

Таблиця 2. Показники глюкози плазми венозної крові при гестаційному діабеті

При первинному зверненні	
Глюкоза плазми венозної крові натще	5,1–6,9, ммоль/л
При виконанні ПТТГ з 75 г глюкози	
Глюкоза плазми венозної крові:	
– натще	5,1–6,9 ммоль/л
– через 2 години	8,5–11,0 ммоль/л

Повторне дослідження для підтвердження діагнозу не проводиться.

Якщо показник глікемії натще дорівнює $\geq 7,0$ ммоль/л та/або через 2 год. після навантаження глюкозою – $\geq 11,1$ ммоль/л, це вказує на наявність «маніфестного» ЦД. За відсутності ознак гіперглікемії (спрага, дуже часте, особливо вночі, сечовипускання) рекомендується уточнення діагнозу шляхом визначення рівня глікози-

льованого гемоглобіну (HbA_{1c}) з використанням стандартизованих методів. Показник $\text{HbA}_{1c} \geq 6,5\%$ підтверджує діагноз «маніфестного» ЦД.

У разі наявності у вагітної явищ гіперглікемії рівень глюкози в крові необхідно визначити відразу.

Показник глікемії $\geq 11,1$ ммоль/л, незалежно від часу прийому і характеру їжі, дає підстави для діагностики «маніфестного» ЦД (табл. 3). При рівні глюкози $< 11,1$ ммоль/л виконується визначення та оцінка стану вуглеводного обміну за загальноприйнятими правилами.

Таблиця 3. Показники глюкози плазми венозної крові при «маніфестному» цукровому діабеті

Глюкоза плазми венозної крові натще	$\geq 7,0$ ммоль/л
Глюкоза плазми венозної крові через 2 год після навантаження 75 г глюкози або незалежно від часу доби і прийому їжі	$\geq 11,1$ ммоль/л
HbA_{1c}	$\geq 6,5\%$

При встановленні «маніфестного» ЦД вагітну слід відразу спрямувати для додаткового спостереження і лікування до ендокринолога.

Глікозильований гемоглобін, або глікогемоглобін (HbA_{1c}) – біохімічний показник крові, що відображає відсоток гемоглобіну, який необоротно поєднаний з молекулами глюкози; його величина пропорційна рівню глікемії: підвищення вмісту глюкози в крові призводить до збільшення рівня HbA_{1c} . Оскільки час життя еритроцитів в середньому становить 3 міс, рівень HbA_{1c} характеризує рівень глікемії протягом останніх 3 міс, на відміну від показника глюкози крові, що дає уяву про рівень глюкози крові тільки на момент вимірювання.

На показник HbA_{1c} не впливають час доби, фізичні навантаження, прийом їжі та лікарських препаратів, емоційний стан пацієнтки. Тому будь-якої підготовки до проведення дослідження не потребується. Однак результати тестування можуть викривлятися (знижуватися) внаслідок станів, які викликають укорочення середнього віку еритроцитів (при гострій крововтраті, гемолітичній анемії).

Нормальне значення HbA_{1c} у дорослих, в т.ч. у вагітних жінок, становить, за останніми даними, до 5,7%. У хворих на ГД показник HbA_{1c} нерідко буває нормальним, однак це ні в якому разі не заперечує діагнозу ГД. Нормальний рівень HbA_{1c} у вагітних із ГД вказує на те, що невелике підвищення вмісту глюкози у крові спостерігається недавно, менш ніж протягом останніх 3-х місяців. З огляду на це, неможна проводити діагностику ГД лише за показником HbA_{1c} .

За відсутності заходів із зниження глюкози рівень HbA_{1c} 5,7–6,4% поза вагітністю є характерним для переддіабету; під час вагітності може вказувати на ГД. $\text{HbA}_{1c} \geq 6,5\%$ як під час, так і поза вагітністю, вказує на наявність ЦД 1-го або 2-го типу.

Дослідження, які було проведено в ДУ «ІПАГ ім. О. М. Лук'янової НАМН України», показали, що нерідко (в 32% випадків) при вперше виявленій під час вагітності гіперглікемії, показники якої є характерними для ГД, визначається підвищення рівня HbA_{1c} до $\geq 6,5\%$, що дає підстави для діагностики «маніфестного» ЦД. Як правило, це спостерігається у пацієнток, які для нормалізації показників глікемії потребують, окрім дієти, призначення медикаментозної терапії – інсуліну та/або метформіну.

Проведення диференційної діагностики між ГД і ЦД 1-го або 2-го типу, який маніфестував під час вагітності, є важливим, тому що при «маніфестному» ЦД

внаслідок гіперглікемії на ранніх термінах вагітності зростає ризик виникнення вад розвитку плода; тривала некорегована гіперглікемія збільшує вірогідність розвитку ускладнень вагітності для матері і дитини; нарешті, порушення вуглеводного обміну зберігатимуться у жінки і після завершення вагітності.

Враховуючи викладене, визначення показника HbA_{1c} у всіх вагітних із ГД слід вважати доцільним.

Надання медичної допомоги при гестаційному діабеті

Лікувально-профілактичні заходи у жінок із гестаційним діабетом під час вагітності

Діагностувавши у вагітної ГД, необхідно відразу розпочати терапію, що спрямована на нормалізацію показників глікемії.

Лікування жінок із ГД перш за все включає:

- раціональне харчування;
- регулярні помірні фізичні навантаження (за умов відсутності протипоказань);
- щадний режим (психоемоційний спокій).

Терапія обов'язково проводиться під самоконтролем за показниками глюкози крові вагітної.

Лікувальне харчування є першочерговою, обов'язковою і вкрай важливою складовою терапії жінок із ГД.

Дієтотерапія хворої на ГД передбачає повноцінне харчування вагітної, але з виключенням вуглеводів, що легко засвоюються, обмеженням складних вуглеводів, що повільно засвоюються, а також тугоплавких жирів. Їсти треба невеличкими порціями, розподіливши добовий об'єм харчування на 5–6 прийомів (3 основних, а також 2–3 «перекуси»).

Рекомендується вживати нежирне м'ясо, рибу, сир кисломолочний і твердий, курячі яйця, різні овочі, квасолю та інші бобові, фрукти, за винятком бананів і винограду. Картоплю, макаронні вироби, крупи (гречані, вівсяні, рис), чорний хліб слід використовувати у помірній кількості. Необхідна відмова від цукру та виробів, що його містять: цукерок, шоколаду, печива, тортів, тістечок, випічки тощо. Не слід вживати манну крупу, білий хліб.

Фізичні навантаження мають бути дозованими у вигляді ходьби (не менше 150 хв. на тиждень); плавання, комплексів лікувальної фізкультури для вагітних.

Щадний режим. За даними досліджень, проведених в ДУ «ІПАГ ім. О. М. Лук'янової НАМН України», вагітним із ГД притаманний високий рівень особистісної та реактивної тривожності, що призводить до низької стресостійкості. За умов частих або тяжких стресів, яких так багато в сучасному житті, низька стресостійкість асоціюється з високим ризиком розвитку ускладнень перебігу вагітності. У відповідь на стрес, як відомо, підвищується і рівень глюкози крові. Враховуючи це, психоемоційний спокій для вагітних із ГД особливо важливий.

Щадний режим у жінок із ГД включає обмеження значних психоемоційних і фізичних навантажень; максимальне обмеження стресових ситуацій на роботі, у побуті, вдома; правильну організацію праці та відпочинку; достатній за часом нормальний нічний сон.

Самоконтроль рівня глікемії виконується пацієнткою за допомогою портативного приладу – глюкометра. Визначення вмісту глюкози провадиться у капілярній крові 4 рази на день: натще (як мінімум після 8 год. нічного «голодування») і через 1 або 2 год. після трьох основних прийомів їжі. Згідно з рекомендаціями FIGO (2015), хоча доказової бази вони не мають, ефективною корекцією глікемії є показник глюкози капілярної крові натще $< 5,3$ ммоль/л, через 1 годину після прийому їжі – $< 7,8$ ммоль/л, через 2 год – $< 6,7$ ммоль/л. Однак значне зменшення рівня глюкози крові може призводити до кетоацидозу, а також до затримки розвитку плода і народження дитини з низькою масою тіла. З урахуванням досвіду спостереження за вагітними із ГД в ДУ «ІПАГ ім. О. М. Лук'янової НАМН України», вважаємо за доцільне дотримуватися таких показників глікемії: натще – у межах 4,6–5,2 ммоль/л, через 1 год – 6,1–6,9 ммоль/л.

У разі, якщо протягом 1–2 тижнів не вдається досягти нормалізації глікемії за допомогою дієти і змін способу життя в цілому, до лікування додається інсулінотерапія та/або прийом метформіну. Використання інсуліну та метформіну не протипоказано під час вагітності і грудного вигодовування.

Показанням до проведення інсулінотерапії у хворих на ГД є також наявність ознак діабетичної фетопатії (за даними УЗД), які свідчать про тривалу гіперглікемію.

Ультразвукові ознаки діабетичної фетопатії:

- великий плід;
- гепатоспленомегалія;
- кардіомегалія/кардіоміопатія;
- подвійні контури голівки та/або животика;
- набряк і потовщення підшкірно-жирового шару;
- потовщення шийної складки;
- вперше виявлене або зростаюче багатоводдя (у разі виключення інших його причин).

Схема інсулінотерапії і тип препарату інсуліну визначається в залежності від даних глікемії.

У разі підвищення глюкози крові після прийому їжі призначається інсулін короткої або ультракороткої дії за 5–15 хв. до початку їди. Враховуючи, що чутливість до інсуліну індивідуальна, доза препарату підбирається в процесі нагляду за пацієнткою орієнтовно із розрахунку: 1 одиниця інсуліну короткої дії при підшкірному введенні знижує рівень глікемії на 2 ммоль/л.

При підвищенні глюкози крові натще використовується інсулін напівдобової дії в 21–22 год. підшкірно. Доза препарату розраховується так само, як і при призначенні інсуліну короткої дії.

Метформін призначається при підвищенні глюкози крові одночасно і натще, і після прийому їжі. Передусім цей препарат додається до інсулінотерапії у випадках використання великої, але недостатньо ефективної дози інсуліну; можливо призначати метформін також й у вигляді монотерапії. Лікування метформіном починають із дози 850–1000 мг на добу; за необхідності дозу підвищують.

При отриманні інсулінотерапії та/або метформіну пацієнтка також має здійснювати самоконтроль глікемії не менше 4 разів на добу: натще і через 1 год. після трьох основних прийомів їжі; додатково – у разі порушення самопочуття.

ГД в осіб, у яких нормалізація глікемії досягається без використання інсуліну та/або метформіну, класифікують як ГД класу А1, при застосуванні одного або двох цих препаратів – як ГД класу А2.

Спостереження під час вагітності за жінками із гестаційним діабетом

За наявності певних умов та відсутності порушень перебігу вагітності розпочинати спостереження і лікування жінок із ГД можливо амбулаторно. Його мають здійснювати разом (бажано) акушер-гінеколог та ендокринолог.

Крім оцінки показників глікемії, обстеження жінок із ГД здійснюється так само, як й інших вагітних, але частіше. На етапі підбору терапії з метою нормалізації глікемії пацієнтка має оглядатися лікарями не рідше 1 разу на тиждень. За досягнення стійкої нормалізації показників глюкози крові і неускладненого перебігу вагітності в терміні до 26–28 тижнів огляд і обстеження проводяться не менше 1 разу на 2 тижні; після 28 тижнів – щотижнево.

Вкрай важливим при ГД є також контроль стану самою пацієнткою. Відразу після виявлення ГД і при відвідуванні лікаря в подальшому вагітну необхідно детально інформувати про те, як вона має харчуватися і поводитися в цілому; як повинна контролювати показники глікемії та оцінювати їхні значення; за яких змін або порушень самопочуття звертатися по медичну допомогу, куди та як швидко. Жінці слід роз'яснити, що значною мірою сприятливий перебіг та закінчення вагітності для неї самої та дитини залежатиме від чіткого виконання рекомендацій лікаря і самоконтролю стану.

Самоконтроль стану включає:

- визначення рівня глікемії капілярної крові 4 рази на день (натще і тричі через 1 годину після основних прийомів їжі) та додатково у разі незадовільного самопочуття;
- визначення наявності кетонурії 2–3 рази на тиждень;
- вимірювання артеріального тиску щодня вранці та ввечері, а також додатково при поганому самопочутті;
- підрахунок кількості рухів плода протягом 1 години щодня, починаючи з 28-го тижня вагітності;
- вимірювання маси тіла щотижнево;
- проведення загального аналізу сечі перед відвідуванням лікаря 1 раз на два тижні в терміні вагітності до 28 тижнів, щотижнево – після 28 тижнів;
- ведення щоденника стану, а на етапі підбору терапії – також щоденника харчування.

У разі, якщо протягом 1–2 тижнів досягти нормалізації показників глікемії не вдається або з'являються ознаки ускладнень перебігу вагітності, жінку слід направляти під нагляд і лікування до спеціалізованого стаціонару для вагітних.

Лікування жінок із гестаційним діабетом під час пологів

Спосіб розродження хворих на ГД, так само як й інших вагітних, визначається станом матері та плода, терміном гестації, особливостями родових шляхів і відповідністю розмірів плода розмірам таза жінки.

Під час пологів у жінок із ГД як класу А1, так і класу А2 рівень глюкози в крові необхідно підтримувати у межах 5,5–7,8 ммоль/л. Контроль цього показника має здійснюватися кожну годину.

Корекцію глікемії в пологах проводять тільки інсуліном короткої дії або 5–10% розчином глюкози (краще всередину).

У пацієнток із ГД класу А2 перед плановим розродженням *per vias naturales* або шляхом кесаревого розтину вечірню дозу пролонгованого інсуліну знижують до однієї третини, а вечірню дозу інсуліну короткої дії залишають без змін. У разі розродження через природні родові шляхи ранкову дозу інсуліну короткої дії вводять лише за необхідності; при операції кесаревого розтину інсулін короткої дії не вводять зовсім. Прийом метформіну перед плановим розродженням відмінюють за 2 доби.

У випадку спонтанного виникнення родової діяльності у хворих на ГД класу А2, коли жінка вже отримала звичайну повну дозу інсуліну або метформіну, протягом пологів під контролем рівня глікемії проводиться зазвичай внутрішньовенне введення 5% розчину глюкози із розрахунку 5–10 г глюкози за 1 год. При терміновому кесаревому розтині на фоні отримання звичайної повної дози інсуліну або метформіну також проводиться внутрішньовенне крапельне введення глюкози.

Післяпологове спостереження за жінками, які перенесли гестаційний діабет

Диспансерний нагляд, проведення заходів профілактики у жінок, що страждали від ГД, – справа передусім сімейних лікарів. Однак вони мало знайомі з проблемою ГД, і, як правило, надання лікувально-профілактичної допомоги пацієнткам, які перенесли ГД, належним чином ще не організоване. Тому саме акушери-гінекологи, ендокринологи, терапевти, які проводять спостереження за вагітними із ГД, повинні обов'язково (бажано неодноразово) надавати рекомендації своїм пацієнткам щодо підтримання доброго стану здоров'я.

Перш за все у жінок, які перенесли ГД, слід всіляко підтримувати грудне вигодовування. Вже це позитивно впливає на здоров'я матері та дитини і знижує у них ризик розвитку серйозних захворювань.

Після пологів, точніше після народження плаценти, у жінок із ГД порушення толерантності до глюкози швидко проходять, і показники глікемії нормалізуються. Тому у пацієнток, які отримували інсулін та/або метформін (ГД класу А2), ці препарати відмінюються.

Пацієнток, у яких було діагностовано ГД, доцільно інформувати про високий ризик виникнення в них цілого ряду хронічних захворювань та про необхідність стежити за станом свого здоров'я, а саме:

- для виключення або підтвердження наявності ЦД 2-го типу через 6–8 тижнів після пологів рекомендується визначити рівень глюкози венозної крові натще, а у разі нормального її показника – виконати пероральний тест толерантності до глюкози (із 75 г глюкози);
- підготовка до проведення тесту та його виконання – такі ж самі, як і під час вагітності;
- нормативні значення показників глікемії поза вагітністю інші;
- раз на 1–2 місяці слід перевіряти масу тіла; вимірювати артеріальний тиск;

- щороку мають здійснюватися огляд сімейного лікаря або терапевта; оцінюватися показники вуглеводного обміну (краще за допомогою визначення рівня глікозильованого гемоглобіну) та обміну холестерину;
- виконуватися електрокардіограма.

Ще більш ретельного спостереження потребують діти матерів із ГД. Особливості їх нагляду значною мірою залежать від стану дитини при народженні.

Для запобігання виникненню захворювань таким пацієнткам настійливо слід рекомендувати:

- раціональне харчування зі значним зменшенням споживання вуглеводів, що легко засвоюються, а також складних вуглеводів і тугоплавких жирів;
- підтримання нормальної маси тіла;
- фізичну активність;
- відмову від шкідливих звичок.

Дотримуватися здорового способу життя жінкам із ГД під час вагітності та їхнім дітям вкрай необхідно завжди. Значною мірою це допоможе запобігти розвитку в них тяжкої хронічної патології.

Список літератури

1. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. 9-й выпуск. Под ред. И.И.Дедова, М.В.Шестаковой, А.Ю.Майорова. М.: УП ПРИНТ, 2019.
2. Ахметова Е.С., Ларева Н.В., Мудров В.А. и др. Особенности лечения беременности при гестационном сахарном диабете и прогнозирование диабетической фетопатии. Журнал акушерства и женских болезней. 2017.
3. Бардымова Т.П., Березина М.В., Михалева О.Г. Ожирение и гестационный диабет. Сибирский медицинский журнал. 2015. №4. С. 9–15.
4. Бондарь И.А., Малышева А.С. Осложнения и исходы беременности при гестационном диабете. Бюллетень сибирской медицины. 2014. Т. 13. №2. С. 5–9.
5. Бурумкулова Ф.Ф., Петрухин В.А. Гестационный сахарный диабет: эндокринологические и акушерские аспекты. Врач. 2012. №9. С. 2–5.
6. Громова О.А. Магний и пиридоксин: основы знаний. М., 2006. 176 с.
7. Дедов И.И., Краснопольский В.И., Сухих Г.Т. Российский национальный консенсус «Гестационный сахарный диабет: диагностика, лечение, послеродовое наблюдение». Сахарный диабет. 2012. №4. С. 4–10.
8. Диабет и беременность: обзор западных клинических рекомендаций по материалам UpToDate. com 2014. 118с. URL: http://www.dialub.ru/library/Diabetic_pregnancy.pdf.
9. Диабетическая фетопатия. Клинические протоколы МЗ РК. 2017. Т. 66. №4. С. 14–24.
10. Древаль А.В., Шестакова Т.П., Бунак И.В. Применение современных подходов к диагностике гестационного сахарного диабета в Московской области. РМЖ. 2015. №8. С. 464–470.
11. Жорова В.Е., Манасова З.Ш. Гестационный сахарный диабет: патогенез, особенности диагностики и лечения. The Journal of scientific articles «Health and Education millennium» 2015. V. 17, №4. Р. 354–360.
12. Логутова Л.С., Петрухин В.А., Бочарова И.И. Мониторинг новорожденных, родившихся у матерей с гестационным сахарным диабетом. Российский вестник акушера-гинеколога. 2013. Т. 13. №2. С. 89–94.

13. Меллина И. М. Возможности коррекции метаболических нарушений у беременных с помощью магнийсодержащих препаратов. Медицинские аспекты здоровья женщины. 2013. №3(67). С. 22–27.
14. Мелліна І. М., Авраменко Т. В., Владимиров О. А., Владимірова Н. І. Фактори ризику розвитку гестаційного діабету. Медицинские аспекты здоровья женщины. 2016. № 2. С. 5–10.
15. Михалев Е. В., Шанина О. М., Саприна Т. В. Гормональные, электролитные нарушения и особенности гемостаза у доношенных новорожденных детей от матерей с гестационным сахарным диабетом. Сахарный диабет. 2015. №1. С. 78–85.
16. Паньків В. І. Порушення вуглеводного обміну в клінічній практиці. ІЕJ. 2017. Т. 13. №1. С. 39–44.
17. Солодкова И. В., Мельникова Л. Н., Паршина Н. В. и др. Дети матерей с сахарным диабетом. Сахарный диабет у новорожденных. Клинические рекомендации, 2016.
18. Тиселько А. В. 7-й Международный симпозиум «Диабет, гипертония, метаболический синдром и беременность», 13–16 марта 2013 г., Флоренция, Италия. Сахарный диабет. 2013. №1. С. 106–107.
19. Тихонова О. А. Гестационный диабет. Смоленский медицинский альманах. 2015. №1. С. 113–114.
20. Azar M., Lyons T. Diagnosis of GDM. Diapedia. 2015. №12. URL: <http://www.diapedia.org/other-types-of-diabetes-ellitus/4104644110/diagnosis-of-gdm>.
21. Bozkurt L., Gubel C. S., Pfligl L. et al. Pathophysiological characteristics and effects of obesity in women with early and late manifestation of gestational diabetes diagnosed by the International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups criteria. J Clin Endocrinol Metab. 2015. Vol. 100. P. 13–20.
22. Brustman L. E., Langer O., Bimson B. et al. Weight gain in gestational diabetes: the effect of treatment modality. Matern Fetal Neonatal Med. 2015. Vol. 22. P. 1–5.
23. Capula C., Chiefari E., Vero A. et al. Prevalence and predictors of postpartum glucose intolerance in Italian women with gestational diabetes mellitus. Diabetes Res Clin Pract. 2014. Vol. 105. P. 223–230.
24. Choi J., Fukuoka Y., Lee J. H. The effects of physical activity and physical activity plus diet interventions on bodyweight in overweight or obese women who are pregnant or in postpartum: A systematic review and metaanalysis of randomized controlled trials. Preventive Medicine. 2013. Vol. 56, №6. P. 351–364.
25. De Souza L. R., Kogan E., Berger H. et al. Abdominal adiposity and insulin resistance in early pregnancy. J Obstet Gynaecol Can. 2014. Vol. 36. №11. P. 69–75.
26. Fraser A., Lawlor D. A. Long-term health outcomes in offspring born to women with diabetes in pregnancy. Curr Diab Repr. 2014. Vol. 14(5). P. 489.
27. Graves E., Hill D. J., Evers S. The impact of abnormal glucose tolerance and obesity on fetal growth. J Diabetes Res. 2015. Vol. 5. P. 74–84.
28. Gunderson E. P. History of Gestational Diabetes Mellitus and Future Risk of Atherosclerosis in Midlife: The Coronary Artery Risk Development in Young Adults Study. J. Am. Heart Assoc. 2014. Vol. 3: e00490.
29. Hanson M. A., Bardsley A., De-Régil L. M. et al. The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) Recommendation on Adolescent, Preconception and Maternal Nutrition: «Think Nutrition First». Int. J. Gynecol Obstet. 2015. V. 131. S. 213–254.
30. Hod M., Kapur A., Sacks D. A. et al. The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) Initiative on gestational diabetes mellitus. Int. J. Gynecol Obstet. 2015. V. 131 (suppl 3). S. 213–254.
31. Jimenez Cruz A., Ortega Cisneros A., Bacardi Gascon M. Effect of gestational diabetes on adiposity indicators during the first 18 years of life; systematic review. Nutr Hosp. 2014. Vol. 29 (2). P. 397–401.

32. Karoli R., Siddiqi Z. et al. Assessment of noninvasive risk markers of subclinical atherosclerosis in premenopausal women with previous history of gestational diabetes mellitus. *Official Journal of the Gulf Heart Association*. 2015. Vol. 16 (1). P. 13–18.
33. Kc K., Shakya S., Zhang H. Gestational diabetes mellitus and macrosomia: a literature review. *Ann Nutr Metab*. 2015. Vol. 66 (suppl 2). P. 14–20.
34. Kim S.Y., Sharma A. J., Sappenfield W. et al. Association of maternal body mass index, excessive weight gain, and gestational diabetes mellitus with large-for-gestational-age births. *Obstetrics & Gynecology*. 2014. Vol. 123, № 4. P. 737–744.
35. Mao L., Ge X., Xu Y. Pregestational body mass index, weight gain during first half of pregnancy and gestational diabetes mellitus: a prospective cohort study. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi*. 2015. Vol. 36. № 5. P. 416–420.
36. Marchi J., Berg M., Dencker A. et al. Risks associated with obesity in pregnancy, for the mother and baby: a systematic review of reviews. *Obes Rev*. 2015. Vol. 28. P. 24–34.
37. Mission J. F., Marshall N. E., Caughey A. B. Pregnancy Risks Associated with Obesity. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2015. Vol. 42, № 2. P. 335–353.
38. Mitanchez D., Zyzorczyk C., Simeoni U. What neonatal complications should the pediatrician be aware of in case of maternal gestational diabetes? *World J Diabetes*. 2015. Vol. 6, № 5. P. 734–743.
39. Persson M., Winkvist A., Mogren I. Lifestyle and health status in a sample of Swedish women four years after pregnancy: a comparison of women with a history of normal pregnancy and women with a history of gestational diabetes mellitus. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2015. Vol. 13. P. 55–57.
40. Rajesh J., Rakesh R. P., Aditya A. K. Gestational diabetes: Perinatal and maternal complication in 24–28 weeks. *International Journal of Medical Science and Public Health*. 2014. Vol. 3 (10). P. 1283–1288.
41. Sommer C., Jenum A. K., Waage C. W. et al. Ethnic differences in BMI, subcutaneous fat, and serum leptin levels during and after pregnancy and risk of gestational diabetes. *Eur J Endocrinol*. 2015. Vol. 172, № 6. P. 649–656.
42. Standards of Medical Care in Diabetes 2017. *Diabetes Care*. 2017. Jan, 40 (Supplement 1). S. 4–5.
43. Wasalathanthri S. Attenuating type 2 diabetes with postpartum interventions following gestational diabetes mellitus. *World J Diabetes*. 2015. Vol. 6. № 4. P. 648–653.

Тромбофілія в розвитку акушерських ускладнень

Воробйова І.І., д.м.н.

Визначення поняття

Тромбофілія, яка передається у спадок, – генетично обумовлена схильність до формування тромбів. При поєднанні двох і більше порушень в системі згортання крові виражені тромботичні розлади можуть розвиватися вже в ранньому дитинстві. Однак частіше спадкова гіперкоагуляція викликана одним порушенням, яке виявляється випадково при лабораторному дослідженні крові.

Класифікація

На сьогодні відомі, як мінімум, 20 генетичних факторів, пов'язаних з розвитком захворювання.

За етіологією:

1. Вроджена (генетична, первинна). Мутація фактору 5 Лейден, протромбіну, PAI-1, FGB, ITGA2, ITGB3, MTHFR.
2. Набута. На тлі прийому КОК, ЗГТ, на тлі колагенозів.
3. Автоімунна (АФС, онкологічні захворювання).

Клінічна класифікація:

1. Біологічна тромбофілія. Асимптомні форми, носії біологічної аномалії.

2. Клінічна тромбофілія:

- клінічна тромботична тромбофілія. Особисті або сімейні прецеденти тромбозів різної локалізації, що асоціюються з біологічною аномалією;
- клінічна акушерська тромбофілія. Особисті прецеденти васкулярної патології плаценти, що асоціюються з біологічною аномалією.

Типи тромбофілій:

1. Пов'язана переважно зі змінами реологічних властивостей і клітинного складу крові. У першій групі виділяють форми, пов'язані з надлишком клітин крові і її згущенням (поліцитемія, еритроцитози, тромбоцитемії та ін.), з порушеннями форми і деформацією еритроцитів (наприклад, множинні тромбози і інфаркти при серповидноклітинній анемії), з підвищенням в'язкості плазми (мієломна хвороба, хвороба Вальденстрема, кріоглобулінемія та ін.). Ця група є предметом вивчення гематологів.

2. Обумовлена первинними порушеннями в системі гемостазу:

а) пов'язані з підвищенням адгезивно-агрегаційної функції тромбоцитів (у тому числі, внаслідок порушення рівноваги між стимуляторами та інгібіторами агрегації в плазмі крові);

б) пов'язані з гіперпродукцією і гіперактивністю фактору Віллебранда;

в) пов'язані з дефіцитом або аномаліями основних фізіологічних антикоагулянтів (антитромбіну III, білків C і S), факторів згортання крові, компонентів фібринолітичної калікреїнкінінової системи (порушення утворення протромбінази, дефіцит фактору XII, плазмового прекалікреїну, високомолекулярного кініногену, активатора плазміногену, молекулярних аномалій фібриногену та ін.);

г) пов'язані з утворенням патологічних антитіл, що взаємодіють з плазматичною мембраною циркулюючих клітин крові і ендотеліоцитів, які перебудовують систему гемостазу в бік коагуляції.

За участю діагностованих факторів:

Встановлені:

- фактор V Лейден – мутація, при якій через заміну амінокислот в білковому ланцюзі V фактору згортання він стає стійким до дії одного з основних протизгортаючих агентів (активованого протейіну C);
- мутація G20210A протромбіну II, при якій змінюється рівень фактору згортання крові протромбіну II;
- дефіцит протейіну C призводить до інактивації факторів згортання крові V і III. Зустрічається рідше, ніж дві попередні мутації, зазвичай призводить до розвитку сімейного венозного тромбозу;
- дефіцит протейіну S – кофактору протейіну C, який підсилює його протизгортаючу і фібринолітичну активність;
- дефіцит антитромбіну, основного білкового фактору, який пригнічує згортання крові. Передається за аутомно-домінантним типом, тобто проявляється тільки при наявності хоча б одного дефектного гена.

Невизначені:

- дисфібриногенемія – стан, при якому вміст фібриногену відповідає нормі, проте його молекула змінена. Найчастіше передається за аутомним типом успадкування. Зазвичай проявляється помірними кровотечами на тлі травми або хірургічного втручання;
- гіпергомоцистеїнемія – може бути одночасно і спадковим, і набутих порушенням. Пов'язана з генетичними поломками, які призводять до підвищення концентрації гомоцистеїну в сечі, плазмі крові. Гомоцистеїн проявляє виражений токсичний ефект, шляхом ушкодження внутрішньої поверхні судин, що значно збільшує ризик тромбозів;
- рідкі. Підвищення концентрації факторів згортання крові VIII, IX, XI, VII, XII, дефіцит плазміногену, активація тканинного плазміногену, підвищення ліпопротейіну A, поліморфізм глікопротейіну тромбоцитів, дефект гену тромбомодуліну, інші фактори.

Таким чином, тромбофілія не є хворобою в загальноприйнятому значенні, а носійство її маркерів не завжди призводить до клінічних проявів.

Етіопатогенез гемостазіологічних порушень при різних видах тромбофілії і великих акушерських синдромах

В даний час відомо, що причиною розвитку ускладнень вагітності в більшості випадків є дефекти в системі гемостазу. Вирішальна роль в механізмі реалізації тромбогенних станів під час вагітності належить гематогенній тромбофілії (ТФ), при наявності якої ризик розвитку тромбозів збільшується в десятки і сотні разів.

На сьогоднішній день з позиції ТФ можливо пояснити причини і механізм розвитку таких акушерських ускладнень, як звичне невиношування вагітності, прееклампсія, передчасне відшарування нормально розташованої плаценти (ПВНRP), синдром затримки утробного росту плода (СЗУРП).

Раніше порушення в системі гемостазу у пацієнток з ускладненим перебігом вагітності пов'язували з розвитком ДВЗ-синдрому. Знання про фактори, що призводять до тромбозу ґрунтувалися на вторинній ролі змін коагуляції по відношенню до ускладнень гестації.

Доведено, що в розвитку тромбозів основну роль відіграють генетичні та набуті ТФ, до яких належать антифосфоліпідний синдром (АФС), генетичні дефекти факторів згортання або генетично обумовлені дефіцити антикоагулянтів. При попередній ТФ ризик розвитку тромботичних ускладнень під час вагітності підвищується в сотні разів. Накопичені клінічні дані на сьогоднішній день дозволяють виділити ТФ в самостійну групу причин тромботичних ускладнень вагітності. Причинами невиношування вагітності в 7% є генетичні аномалії, а в 55–62% дефекти судинно-тромбоцитарної і коагуляційної ланок гемостазу. Ці дефекти викликають ранні тромбози судин плаценти, що стає причиною втрати плода. Перинатальні ураження центральної нервової системи (ЦНС), за даними ряду дослідників, є найважливішою міждисциплінарною проблемою педіатрії. Тромботичні стани опосередковано, через плацентарну недостатність і хронічну гіпоксію плоду, може призводити до розвитку перинатальної енцефалопатії. Для кожного з видів ТФ притаманні порушення в різних ланках системи гемостазу. Досить часто зустрічаються комбіновані її форми.

АФС як придбана (вторинна) імунна форма ТФ є основною з причин втрат вагітності у 65% жінок. Відомо, що одна з генетичних форм ТФ, таких як мутація ф. V Leiden [Arg506Gln] і протромбіну [20210 G/A], поліморфізм генів MTHFR [Ala222Val], зустрічається у половини жінок, які страждають різними судинними ускладненнями під час вагітності. У пацієнток, що мають ПВНRP в анамнезі, одна з вищевказаних генетичних аномалій зустрічалась в 45% випадків. Наявність у жінки гетерозиготної мутації ф. V Leiden на 350% збільшує ризик перинатальних втрат, а генетичний дефект протромбіну G20210A збільшує цей ризик на 220%. Поліморфізм гена MTHFR підвищує ризик невиношування вагітності на 200%. Існує позитивна кореляційна залежність мутації ф. V Leiden з розвитком прееклампсії (ПЕ), в середньому – у 19% пацієнток. Поліморфізм генів, що кодують MTHFR, є фактором ризику для виникнення дисфункції ендотелію. Показано, що поліморфізм гена MTHFR зустрічається при важких формах ПЕ в 77,8% випадків. У жінок, що мають дану мутацію часто розвиваються такі ускладнення вагітності, як СЗУРП – в 25,8% випадків і антенатальна загибель плоду – в 17,5%, ПВНRP в 13,3%. ТФ сприяє виникненню дефектів імплантації плодового яйця, порушення інвазії трофобласту і плацентації. Це провокує порушення перфузії плаценти і супроводжується

розвитком гіпоксії і пошкодженням ендотелію. При цьому відбувається посилене мікротромбоутворення в судинах фетоплацентарного комплексу з подальшим порушенням мікроциркуляції. Це призводить до формування первинної плацентарної недостатності.

На сьогоднішній день однією з основних форм придбаної ТФ вважається АФС. Для постановки діагнозу необхідне поєднання лабораторних критеріїв і клінічних симптомів – артеріальних або венозних тромбозів і акушерської патології. Патогенез АФС заснований на утворенні в організмі великої кількості аутоантитіл проти фосфоліпідів мембран. Серед мембранних фосфоліпідів основними мішенями є кардіоліпін, фосфатидилсерин, фосфатидилнілнозитол, фосфатидилетаноламін і фосфатидна кислота, а з білкових компонентів – Р2-глікопротеїн-1, анексин V і фактор ф.ІІ (протромбін). АФА тривалої дії належать до класів Ig G, Ig M і Ig A. Вони блокують вільні фосфоліпіди плазми крові і мембрани ендотеліальних клітин, тромбоцитів (Тр), а також інших клітин. При цьому відбувається активація тромбоцитарного компоненту гемостазу і дисбаланс в системі плазмового гемостазу. При диференціації та інвазії трофобласту в екстрацелюлярний матрикс відбувається експонування фосфоліпідів. При цьому причиною тромбоутворення є вплив АФА.

У процесі циркуляції АФА піддається руйнуванню анексиновий захист поверхні трофобласту і ендотеліоцитів. АФА зв'язуються з фосфоліпідами або протеїн-фосфоліпідними комплексами, в яких можуть міститися β -2-глікопротеїни, протромбін та інші кофактори. Це знижує здатність анексину V захищати поверхню і сприяють збільшенню коагуляційного потенціалу фосфоліпідів. Основою патогенезу ТФ при АФС є зниження синтезу простагліцину, що є потужним вазодилататором і природним інгібітором агрегації Тр, і призводить в подальшому до гіперагрегації.

При наявності тригерних факторів, таких як вагітність, тривала іммобілізація, травма, хірургічна операція, післяопераційний і післяпологовий період, вірусна інфекція, куріння тютюну, у пацієнтів з циркуляцією АФА формується генералізована мікрovasculopatia. При поєднанні циркуляції АФА з наявністю генетичних дефектів гемостазу прогноз значно погіршується. АФС проявляється різними клінічними симптомами – аж до катастрофічного варіанту з наявністю гострої поліорганної недостатності.

При первинному АФС в 32% випадків вагітність закінчується викиднем в I триместрі, в 54% – в II триместрі, в 12% пацієнток встановлена антенатальна загибель плоду, і тільки в 2% випадків вагітність закінчилась фізіологічними пологамі. В обстежених жінок основними клінічними проявами були неврологічні порушення (44%), алергічні прояви (34%), синдром Рейно (27%), сітчасте ліведо (16%), геморагічний синдром (14%), тромбози різних локалізацій (10%). У жінок з первинним АФС в 16,9% випадків спостерігалася прееклампсія, а при поєднанні з генетичною ТФ – в 25,2% випадків. У жінок з первинним і вторинним АФС відзначалися високі показники перинатальних втрат, які склали 71,43% і 68,97%, відповідно. Частим ускладненням вагітності була загроза переривання – 71,4%, ПВНRP в 9,5% випадків, СЗВРП спостерігався у 24–30% жінок, що мають високі титри АФА. Новонароджені мали перинатальні ураження ЦНС в 65%. У дітей, що народилися від матерів з синдромом втрати плоду в 31,4% була відзначена циркуляція АФА.

Термін «спадкова ТФ» відображає той факт, що в одній родині від одного покоління в інше передається не саме захворювання, а схильність до нього. Фенотипічні прояви ТФ дуже різноманітні. Причина цього полягає в тому, що генетична ТФ є наслідком різних компонентів системи гемостазу, а також, наслідком безлічі дефектів і мутацій одного і того ж компоненту. У пацієнтів, що мають гетеро-або гомозиготні варіанти генетичних дефектів, клінічна симптоматика може відрізнятися, а також, може залежати від поєднання з іншими генетичними і набутими факторами. В цілому, ТФ – це результат ослаблення протитромботичних захисних факторів організму, посилення протромботичних впливів або ж їх поєднання.

Генетичні дефекти в системі природних антикоагулянтів протейнів С, S і AT III є досить тромбогенними і часто зустрічаються у жінок з тромботичними ускладненнями гестаційного процесу.

Найбільш частою генетично обумовленою причиною ТФ вважається FV Leiden і стан резистентності до активованого протейну С (APC). Резистентність до APC зустрічається у 37% європейського населення, у пацієнтів з тромбозами – в 20–25% випадків і в 60% випадків у пацієнтів з рецидивуючими венозними тромбоемболіями (ВТЕ). Вперше резистентність до APC, як причина спадкової ТФ, була описана в декількох сім'ях в 1994 р. В результаті проведення серії досліджень встановили мутацію, яка полягала в заміні G→A в положенні 506 гену ф.V, яка полягала в заміні амінокислот аргініну на глутамін. Ген ф. V розташований в 1-й хромосомі поруч з геном, що кодує AT III. Дефект успадковується автосомно-домінантно з неповною пенетрантністю.

Виявлена точкова мутація була названа мутацією ф. V Leiden. Наявність цього генетичного дефекту призводить до порушення деградації фактора Va і ф.VIIIa. Фенотип цієї мутації проявляється порушенням у функціонуванні системи протейну С, основного природного антикоагулянту. У фізіологічних умовах APC знижує коагуляційну активність за допомогою розщеплення частини пептидних зв'язків як в неактивному, так і в активованому стані (ф.V/ф.Va), а також у ф.VIII. APC-залежне розщеплення ф.V ініціюється протейном S. Для ініціювання ф.VIII необхідна участь протейну S і білково модифікованого ф.V за участю APC. Протромботичний ефект APC-резистентності при мутації Leiden має два пояснення. По-перше, відзначається порушення деградації ф.Va під дією APC, тоді як прокоагулянтний ефект ф.Va зберігається. Друге пояснення полягає в порушенні в ході деградації ф.VIIIa. При цьому нормальний кліваж ф.V в положенні Arg 506 є важливим фактором синергічної APC-кофакторної його активації за участю протейну S в деградації ф. VIIIa. Резистентність до APC може мати місце і при інших мутаціях ф.V, що грає меншу роль у розвитку тромбофілічних ускладнень. Мутація ф.V, будучи генетично детермінованою, обумовлює довічний ризик виникнення тромбозів. Але в розвитку тромботичного процесу істотну роль відіграють додаткові фактори, головні з яких – гормональна контрацепція, період вагітності, хірургічне втручання, імобілізація та ін. Наявність генетичного дефекту ф.V підвищує ризик розвитку значного числа тромботичних ускладнень. Так втрата вагітності на ранніх термінах (ризик збільшується в 3 рази), ПЕ, плацентарна дисфункція встановлена за наявності мутації ф.V у 44% пацієнток з тромботичними ускладненнями гестаційного процесу. Проводячи обстеження вагітних жінок з рецидивуючими тромбозами виявлено мутацію ф.V Leiden у 41% жінок, у вагітних з ПБНП в анамнезі мутація

ф. VLeiden зустрічалася у 14,6% пацієнток, а у здорових вагітних жінок – лише в 2%. У пацієнток з синдромом втрати плода в анамнезі встановлена мутація ф. V в 15% випадків. У пацієнток з ПВНRP мутація ф. V виявлена у 14% вагітних.

Дефіцит протейну С є важливим фактором ризику розвитку рецидивуючих тромбозів. Вперше дефіцит вродженого протейну С описаний в 1981 р. J. H. Griffen et al. Мутація успадковується автосомно-домінантно. Введення в клінічну практику методу полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) спростило проведення скринінгу генетичних дефектів. Часто спадковий дефіцит протейну С поєднується з мутацією ф. VLeiden. У плазмі дорослої людини в нормі рівень протейну С – 65–145%. Під час вагітності рівень його може підвищуватися до 150%, значне підвищення відбувається в післяпологовому періоді. Рівень протейну С при гетерозиготному дефіциті становить від 30 до 60% від норми.

Маніфестація BET відбувається у віці 20–30 років. Протейн С – Вітамін К – залежний білок. Виділяють два типи дефіциту протейну С. Мутації, відповідальні за виникнення дефіциту I типу змінюють структуру, транспорт і секрецію протейну С. Мутації II типу не зачіпають секрецію і стабільність молекули білка, але значно порушують його функціональну активність. Клінічно дефіцит протейну С проявляється звичними втратами вагітності, мертвонародженням. Втрати плода при наявності гетерозиготного дефіциту становлять до 27,9%. Венозні тромбози і тромбоемболії будь-яких локалізацій виникають в молодому віці. Застосування оральних контрацептивів значно підвищують ризик розвитку тромбозів. У новонароджених дітей може розвиватися синдром неонатальної пурпури. Клінічна картина розвивається в період новонародженості і проявляється екхімозами, виразками, вогнищами некрозу шкіри, часто тромбозами судин мозку. У більшості випадків захворювання закінчується летальним результатом. У вагітних з дефіцитом протейну С тромбози розвиваються в 36% випадків.

У клінічній практиці зустрічається і набутий дефіцит протейну С, який розвивається на тлі таких патологічних станів як, тромбози глибоких вен, післяопераційний період, ДВЗ, ТЕЛА, інфекційні гепатити, злоякісні захворювання, респіраторний дистрес-синдром, тромбоцитопенічна пурпура тощо.

Дефіцит протейну S може бути не тільки спадково зумовленим, але і набутим. Так при клінічних проявах дефіциту – мутації були знайдені у 44% пацієнтів. Протейн S є неензиматичним кофактором протейну С. Він бере участь в інактивації ф.Va і ф.VIIIa і володіє не пов'язаною з протейном С протизгортаючою активністю. Циркуючий протейн S має дві форми. Вільний протейн S, що володіє APC-кофакторною активністю. Він становить 40% від усього протейну S, 60% протейну пов'язаний з C4-зв'язуючим протейном, який не володіє APC-кофакторною активністю. Під час вагітності активність цього протейну S може бути знижена до 60–80%.

Для дефіциту протейну S характерно аутосомно-домінантне успадкування. Виділяють 3 варіанти дефіциту протейну S. Для першого варіанту характерне зниження антигенного рівня та активності загального і вільного протейну S. Другий характеризується зниженням тільки функціональної активності протейну S. При третьому варіанті мутації знижується тільки рівень вільного протейну S, при нормальному загальному рівні при зниженні його активність. Клінічно мутації можуть проявлятися виникненням спонтанних тромбозів. Частота втрат вагітності може досягати 16,5%. Значно частіше при цій мутації спостерігаються мертвонародження.

Мутація протромбіну G20210A була вперше виявлена і описана в 1996 році при обстеженні пацієнтів, що мають в анамнезі тромбози. Методом ПЛР вчені виявили наявність мутації гена протромбіну G20210A у 18% пацієнтів. При обстеженні пацієнтів контрольної групи даний дефект виявився тільки в 1% випадків. Частота виявлення цієї мутації також висока, як і число Лейденівської мутації. Ризик розвитку тромбозів при цьому збільшується в 4–5 разів. Успадковується мутація за аутосомно-домінантним типом. Серед пацієнтів з ВТЕ мутація гена протромбіну зустрічається в 6–7% випадків. У третини пацієнтів з даною патологією можуть розвиватися цереброваскулярні тромбооклюзійні захворювання. Приблизно у 30% випадків для розвитку тромбозів необхідні провокуючі фактори. Частина пацієнтів є безсимптомними носіями цієї мутації. При прийомі оральних контрацептивів і вагітності ризик розвитку тромбозів може підвищуватися в сотні разів. Крім того, можливий розвиток тромбозів рідкісних локалізацій. У 75% випадків при даній мутації вперше ВТЕ розвиваються у осіб старше 45 років. Це говорить про те, що ізольована мутація протромбіну G20210A є менш тромбогенним фактором ризику, ніж дефіцит протейну С і S, а також АТ III.

Причиною підвищення рівня протромбіну при даній мутації вважається активація транскрипції гена протромбіну при наявності алеля А. Це призводить до збільшення утворення тромбіну і активації коагуляційного каскаду. Також тромбін виконує антикоагулянтну функцію за рахунок активації системи протейну С і взаємодії з тромбомодуліном. За наявності поєднання мутації гена протромбіну з резистентністю до APC не відбувається активація ф.Va і ф.VIIIa, які продовжують стимулювати вироблення нових молекул тромбіну.

У 40% випадків виявлено поєднання мутації гена протромбіну G20210A з мутацією ф.V Leiden. При даному поєднанні мутацій рецидиви тромбозів розвиваються у 70% пацієнтів. Дані про поєднання мутації гена протромбіну і ф. V показують збільшення ризику розвитку тромбозів в 50–80 разів. Також для даного поєднання мутацій характерний маніфест тромбозів в 20–25 років.

Протягом останніх 25 років в науковій літературі з'явилися дані про участь гіпергомоцистеїнемії в патогенезі різних захворювань зі схильністю до тромбоутворення в тому числі і в акушерстві. Гіпергомоцистеїнемія є фактором ризику розвитку багатьох акушерських ускладнень. Це генетичний дефект відповідальний за розвиток таких патологічних станів, як таких звичне невиношування вагітності, ПЕ, ПВНРП, а також артеріальних і венозних тромбозів. Гомоцистеїн – амінокислота, яка утворюється в процесі біосинтезу метіоніну. Під його впливом знижується активність тромбомодуліну, що є стимулятором для протейну С, відбувається інгібіція протейнів С і S, тканинного активатору плазміногену, активується V і VII фактори згортання і знижується активність АТ III. Навіть у низьких концентраціях гомоцистеїн має виражену цитотоксичну активність у відношенні до ендотеліальних клітин, він також здатний пригнічувати в них циклооксигеназну активність. В результаті цього знижується продукція простагліцину і посилюється продукція тромбоксану A2.

Ендотеліоцити і оксид азоту (NO) відіграють основну роль в обміні гомоцистеїну. У фізіологічних умовах надлишок гомоцистеїну виділяється ендотеліоцитами і зв'язується в мікроциркуляторному руслі з ендотеліальним NO з подальшим утворенням S-нітрозо-гомоцистеїну. Останній позбавлений цитотоксичного ефек-

ту і володіє здатністю до вазодилатації і якість антитромбоцитарного агента. В умовах гіпергомоцистеїнемії спостерігається блокування ендотеліальної NO-синтетази, знижується утворення NO з подальшим порушенням синтезу S-нітрато-гомоцистеїну. Гомоцистеїн може індукувати посилення активності 3-гидрокси-3-метилглутарил-коензим-А-редуктази, що призводить до його пошкодження ендотелію, з подальшим зниженням синтезу NO, і захисних властивостей.

Рівень гомоцистеїну в плазмі крові залежить від багатьох факторів. Встановлено підвищення рівня даної амінокислоти в осіб, які вживають багато кави, алкоголю і курців. Є дані про зниження рівня гомоцистеїну при фізіологічній вагітності (більше 50%). Часто це відбувається між першим і другим триместрами вагітності. Підвищення рівня гомоцистеїну відбувається протягом 2–4 днів після пологів. Зниження концентрації гомоцистеїну у вагітних є фізіологічним і сприяє нормальній мікроциркуляції в плаценті.

Є літературні дані про підвищення ризику розвитку тромбозів у 2–3 рази на тлі гіпергомоцистеїнемії. Механізм розвитку тромбозів у пацієнтів з гіпергомоцистеїнемією до кінця не ясний. Велика частина даних літератури ґрунтується на створенні експериментальних моделей, використовуючи високі концентрації (від 1 до 10 мМ, що в 10–100 разів перевищує концентрацію в плазмі при тяжкій гіпергомоцистеїнемії).

До генетичних поліморфізмів, що обумовлює гіпергомоцистеїнемію відносять: «С677Т» MTHFR, «66 А/Г» метіонінсинтази, «2756» метіонінсинтетази, «1958G/A» метилентетрагідрофолат дегідрогенази, «1298A/C» MTHFR. На сьогоднішній день відкрито більше 20 варіантів мутації MTHFR.

Найбільш частою причиною гіпергомоцистеїнемії, є аутосомно-рецесивна мутація MTHFR C677T із заміною цитозину на тимін в 677 положенні, що призводить до зниження функціональної активності ферменту до 35%. У літературі зустрічаються суперечливі дані про взаємозв'язок мутації MTHFR C677T з ризиком розвитку ВТЕ. У хворих з гомозиготною формою мутації MTHFR рівень гомоцистеїну в значній мірі підвищується в поєднанні з дефіцитом фолатів. При нормальному рівні фолатів у крові у цих пацієнтів, рівень гомоцистеїну може відповідати нормі або рівню пацієнтів з гетерозиготною мутацією. Можливо, пов'язано з різним рівнем споживання вітамінів групи В і фолатів в різних країнах. У європейській популяції 10–13% є гомозиготними носіями цього варіанту мутації. При субоптимальному споживанні фолатів рівень гомоцистеїну у них зростає на 50%. Таким чином, дана ситуація є прикладом того, як ризик розвитку тромбозів при наявності мутації MTHFR C677T залежить від корекції фенотипового його прояву ззовні. Поєднання мутації MTHFR C677T і гіпергомоцистеїнемії з мутацією ф. V Leiden призводить до підвищення ризику розвитку тромбозів і тромбоемболій. Різні дефекти в системі фібринолізу можуть стати причиною розвитку тромботичних ускладнень.

Частіше за інших в клінічній практиці зустрічається поліморфізм 4-гуанодину (4G/5G) в промоторі PAI-1. Внаслідок цього посилюється активність інгібітора активатора плазміногену 1 типу. При гомозиготному варіанті мутації 4g алеля рівень PAI – 1 підвищується на 25–30%, в порівнянні з гетерозиготним варіантом мутації або гомозиготним за алеллю 5G. Цей поліморфізм пов'язаний з високим ризиком розвитку тромбозів. Мета-аналіз досліджень вказує на збільшення ризику коро-

нарних порушень в 1,3 рази при зниженні фібринолітичної активності в результаті підвищення рівня PAI-1.

Крім генетичних факторів причинами збільшення PAI-1 в плазмі може бути підвищений рівень глюкози, ліпопротеїнів дуже низької щільності та ін. фактори. Так, при метаболічному синдромі визначається підвищений рівень PAI-1 в плазмі крові з супутньою інсулінорезистентністю, характерною для цього патологічного стану. У пацієток з синдромом полікістозних яєчників і інсулінорезистентністю достовірно частіше визначається поліморфізм 4G/4G PAI-1. ВТЕ спостерігається у 17,7% пацієток зі зниженою активністю тканинного активатора плазміногену.

Вагітність, екстракорпоральне запліднення, прийом оральних контрацептивів є провокуючими факторами тромбоемболізму у пацієток з генетично обумовленим гіпофібринолізмом. Однією з незвичайних причин дисфібринолізу є дефіцит ф. XII. Успадковується дефіцит автосомно-рецесивно. Вперше був виявлений у пацієнта Хагемана, який згодом помер від ТЕЛА. Цікаво, що структура молекули ф. XII має схожість з молекулами плазміногену і тканинного активатора плазміногену, що опосередковує більш важливу роль ф. XII для фібринолізу, ніж для коагулянтної відповіді. Ф. XII ініціює активацію коагуляційного процесу і каталізує перетворення плазміногену в плазмін. Відомо, що однією з причин дефіциту ф. XII є поліморфізм C46T. У європейській популяції дефіцит ф. XII зустрічається від 1,5 до 3% населення, а в 9–15% є фактором розвитку ВТЕ. При наявності дефіциту ф. XII значно збільшується ризик звичного невиношування вагітності, враховуючи важливу роль фібринолітичної системи в процесах інвазії трофобласту.

Останнім часом у зв'язку з досягненнями в області молекулярногенетичної діагностики і доказом ролі рецепторів Тр в процесах тромбоутворення увагу вчених привернули різні генетичні поліморфізми тромбоцитарних глікопротеїнів (GP). Генетичні дефекти тромбоцитарних рецепторів стали розглядатися в якості найважливіших факторів ризику тромботичних ускладнень. Значення генетичних поліморфізмів різних глікопротеїнів Тр у розвитку тромбозів неоднаково, але виявлено взаємозв'язок між різними формами поліморфізму генів тромбоцитарних рецепторів і розвитком тромботичних ускладнень.

Більшість глікопротеїнових рецепторів Тр, безпосередньо залучених до процесу тромбоцит-опосередкованого тромбоутворення, є протеїновими комплексами, які складаються з двох або більше поліпептидних субодиниць, пов'язаних з мембраною Тр. Гени, що кодують різні глікопротеїни, визначають різні клітинні взаємодії.

Часто гени рецепторів Тр можуть містити різні дефекти (тобто заміни нуклеотидів, що зустрічаються, як мінімум, у 1% загальної популяції). Такі генетичні поліморфізми мають потенційний вплив на функціональний стан тромбоцитарних рецепторів.

Поліморфізм нуклеотиду, що розвивається в регуляторній ділянці гена, порушує матричну РНК або стабільність білка, при цьому здатний модулювати рівень експресії рецептора на поверхні Тр. Поліморфізм нуклеотиду призводить до структурних перетворень рецептора і здатний змінювати його адгезино-агрегаційні властивості. Поліморфізм може призводити до утворення нових антигенних детермінантів на мембрані Тр.

В даний час важлива роль відводиться «класичному» рецептору фібриногену – комплексу GP IIb/IIIa, який визначає агрегацію активованих Тр і, таким чином, привертає увагу з точки зору встановлення патогенетичних механізмів розвитку тромботичних ускладнень у вагітних.

Тромбоцитарний рецептор GPIa / IIIa-має спорідненість до колагену, що є найбільшим тромбогенним субендотеліальним фактором. Субодиниці рецептора IIb / IIIa можуть містити різні дісморфізми амінокислот. Дісморфізм PLA1/PLA2 призводить до заміни нуклеотиду Т на С в положенні 1565, що призводить до заміни амінокислоти Leu33 на Pro33. Цей дісморфізм зустрічається в європейській популяції у 15–35%. Заміна Leu33→Pro в молекулі GP IIIa викликає структурні зміни в межах рецептора. Такі структурні зміни можуть порушувати лігандне зв'язування з конформаційно активним GP IIb / IIIa-рецептором.

Згідно з експериментальними даними PLA2, може асоціюватися з підвищенням зв'язування з «імобілізованим» фібриногеном, зміною актинового цитоскелету і ретракції згустку і, таким чином, індукувати м'яку протромботичну активність. Основним лігандом дефекту C434T гена GPIIb є ФВ. У європейській популяції носії алелю «434T» GPIIb зустрічаються у 10–15% населення. У ряді досліджень показано, що цей генетичний варіант часто асоціюється з виникненням артеріального тромбозу, ішемічного інсульту, гострого інфаркту міокарда. Поліморфізм в гені GP Ia спостерігається у осіб європеоїдної раси в 40%. Фенотипічно даний поліморфізм проявляється підвищенням щільності основного рецептора колагену GPIIb на мембрані Тр з первинним активуванням адгезивної активності Тр і рядом реакцій, що сприяють агрегації Тр.

У літературі зустрічаються дані молекулярно-генетичних досліджень, що свідчать про зв'язок поліморфізму GP Iba Trp145-Met зі збільшенням ризику розвитку тромботичних ускладнень. Також виявлено більш тісний взаємозв'язок поліморфізму GP Iba з розвитком інфарктів, інсультів і транзиторних ішемічних атак.

Останнім часом складно говорити про роль ізольованого поліморфізму гена рецепторів Тр у виникненні тих чи інших тромбоцитарно-судинних ускладнень. Вважається, що для їх розвитку необхідне поєднання різних генетичних і фенотипових «тромбогенних» факторів або поліморфізмів рецепторів Тр.

У ряді досліджень показана роль генетичних форм ТФ в генезі репродуктивних втрат у пацієнток з прееклампсією тяжкого ступеня, антенатальною загибеллю плода, СЗВРП, ПВНРП. Майже у половини обстежених пацієнток була виявлена генетична ТФ. Зустрічалися мутації ф. VLeiden, G20210A, MTHFR C677T, дефіцит протейну С, S і AT III. При проведенні гістологічного дослідження встановлено, що у 72% жінок з встановленим діагнозом ТФ відзначається множинна кількість інфарктів плаценти, а в без генетичних поліморфізмів – тільки у 39% жінок.

Також у більшості жінок з генетичною ТФ був описаний фібриноїдний некроз децидуальних судин. Аналіз результатів гістологічного дослідження плацент показав тромботичне ураження, що проявляється тромбозом судин фетоплацентарного комплексу з децидуальним депонуванням фібрину. Таким чином, ТФ є головною причиною внутрішньосудинних змін плаценти і репродуктивних втрат.

Підводячи підсумок цього розділу слід відзначити високу актуальність дослідження ролі спадкових і набутих дефектів системи гемостазу в патогенезі розвитку судинних ускладнень вагітності і патології фетоплацентарного комплексу.

Посилення коагулянтного потенціалу крові у пацієнок під час вагітності в поєднанні з генетичними і набутими факторами може бути головною причиною розвитку акушерської патології. Доведено, що основна кількість даної патології пов'язана з коагулологічними порушеннями. Частота захворюваності, небезпечні ускладнення, вимагають від акушерів-гінекологів, педіатрів, лікарів клінічної лабораторної діагностики чіткого уявлення про етіологію і патогенез порушень згортання крові. Завдяки успіхам молекулярно-генетичної діагностики, збільшенню наукових даних про патогенетичні механізми тромбо-емболічних станів в акушерстві, використання антитромботичних препаратів, розробка алгоритмів обстеження і лікування жінок з «груп ризику» вважається патогенетично виправданим і необхідним для профілактики і лікування тромботичних станів як матері, так і плода.

Фактори ризику тромбоемболічних ускладнень (ТЕО) в акушерстві та гінекології P. G. Lindqvist et al. поділяють на чотири рівні:

1-й рівень (5-кратне підвищення ризику) – гетерозиготна мутація гена фактору V Лейдена; гетерозиготна мутація гена протромбіну; надлишкова маса тіла; кесарів розтин; тромбози у родичів у віці до 60 років; вік жінки старше 40 років; прееклампсія; відшарування плаценти;

2-й рівень (25 – кратне підвищення ризику) – дефіцит протеїнів S і C; тривала іммобілізація (постільний режим); синдром гіперстимуляції яєчників; вовчаковий антикоагулянт; кардіоліпінові антитіла;

3-й рівень (125-кратне підвищення ризику) – гомозиготна мутація гена протромбіну;

4-й рівень:

високий ризик (10% абсолютний ризик ТЕО під час вагітності) – наявність епізоду ТЕО в анамнезі; АФС без наявності ТЕО в анамнезі;

дуже високий ризик (15% абсолютний ризик ТЕО) – механічні протези клапанів серця; тривалий прийом варфарину; дефіцит антитромбіну III, повторні тромбози; АФС і ТЕО в анамнезі [20].

Особливості метаболічних параметрів вагітних в умовах гіперкоагуляції

Позаплацентарні гуморальні взаємодії здійснюються через плодові оболонки і амніотичну рідину. У пацієнок з патологічним перебігом вагітності, зокрема, при прееклампсії, в 100% випадків реєструється порушення в системі гемокоагуляції. Для цієї патології характерна дезадаптація системи гемостазу і формування хронічного синдрому ДВЗ крові, що є патогенетичним фоном для виникнення тромбогеморагічних ускладнень під час пологів і післяпологовому періоді. Гіпоксія в результаті спазму судин і порушення мікроциркуляції, а також зниження ендогенного антиоксидантного потенціалу, створюють умови для активації процесів вільно-радикального окислення (ВРО). Простежується взаємозв'язок перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) з процесами згортання крові: активація ПОЛ тягне за собою активацію згортання крові, а останнє прискорює ПОЛ. Таким чином, фактор, що активує генерацію тромбіну або ПОЛ, ініціює порочне коло, що включає тромбінемію, порушення мікроциркуляції, гіпоксію, деструкцію мембран клітин і подальшу активізацію ПОЛ.

В останні роки оксидативний стрес виступає в якості одного з патогенетичних факторів акушерської та неонатальної патології.

Вільні радикали можуть ініціювати цитотоксичне пошкодження білків і ліпідів мембран клітин. Надлишковий вміст прооксидантних компонентів призводить до порушення ендотеліального шару судин в різних органах і тканинах організму, що призводить до руйнування ДНК в клітинах. У протромбогенних умовах прооксиданти здатні призводити до порушення плацентації і розвитку акушерської патології. При вагітності вільні радикали в умовах гіперкоагуляції здатні ініціювати синтез простагландинів. Це призводить до дострокового виникнення пологової діяльності, передчасних пологів, а також сприяють вазоконстрикції, що приводить до прееклампсії, плацентарної недостатності і СЗВРП. Активні форми азоту також здатні порушувати будову клітинної ДНК і змінювати вазодилаторні функції оксиду азоту (NO).

Ішемія, гіпоксія тканин, що спостерігаються при ряді гіперкоагуляційних ускладнень гестаційного періоду, є факторами, що підсилюють синтез вільних радикалів в тканинах.

Підсумком ПОЛ є утворення малонового діальдегіду (МДА), що інгібує простаглінову активність, посилює адгезивні і агрегаційні властивості Тр і сприяє виникненню тромбозу. Паралельно зниженню утворення простагліну посилюється синтез тромбоксанів, що підвищують адгезію Тр до ендотеліоцитів, що порушує мікроциркуляцію і сприяє тромбоутворенню. Перекисному окисленню піддаються ліпіди і фосфоліпіди судинної стінки, після чого вони розпізнаються клітинами імунної системи як чужорідні, що призводить до синтезу специфічних антитіл.

Маркером оксидативного стресу при патологічній гіперкоагуляції є утворення перекисів ліпідів в плаценті і крові, зокрема, збільшення концентрації МДА і одночасне підвищення вмісту арахідонової кислоти в плазматичній мембрані мікроворсинок. У плаценті і децидуальній оболонці вміст карбонільних груп білків, які є продуктами окислення, білків збільшено, а показник антиоксидантної активності (АОА) знижений у пацієнток з ТФ в порівнянні з таким при вагітності, що перебігає фізіологічно.

Одним з важливих ферментів системи антиоксидантів є церулоплазмін (ЦП). ЦП – оксидаза, що містить мідь та належить до альфа-2 глобулінової фракції плазми крові людини. Особливу увагу викликають антиоксидантні, імунорегуляторні, радіопротективні властивості. Завдяки своїй високій фероксидазній активності ЦП запобігає неферментативним реакціям, що дають початок вільно радикальним процесам і подальшому розвитку ПОЛ. При фізіологічних умовах ЦП крові інгібує ПОЛ на 50%. Пригнічення ПОЛ досягається за рахунок перехоплення і інактивації супероксидного іон-радикала O_2^- . Виявлено збільшення концентрації ЦП у вагітних в порівнянні з їх значеннями у невагітних. Ймовірно, даний факт пояснюється активацією системи ПОЛ при вагітності, що приводить в свою чергу до активації антиоксидантної системи захисту організму. Крім того, виявлено достовірне зниження активності ЦП в умовах акушерської патології, асоційованої ТФ, що може бути пояснено виснаженням антиоксидантної системи захисту організму в умовах її напруженого функціонування, викликаного розвитком важких ускладнень вагітності.

Таким чином, при вагітності, що перебігає патологічно, спостерігається дисбаланс в системі ПОЛ-АОА. При активації процесів ВРО на тлі зниження антиокси-

дантної активності ризику підвищеної окислювальної модифікації піддаються не тільки ліпіди, але і білки. У зв'язку з цим викликає інтерес вивчення показників перекисного окислення ліпідів та AOA у пацієнток, що мають тромбофілічні ускладнення вагітності.

Встановлено, що в організмі вагітної жінки відбувається посилення гуморальної активності імунітету і підвищення синтезу цитокінів. Під впливом на поверхневі рецептори клітин прозапальних цитокінів відбувається розвиток дисфункції ендотелію. Ендотеліоцити є продуцентами цитокінів і одночасно їх мішенями. Цитокіни беруть участь в коагуляційному процесі. Прозапальні цитокіни стимулюють утворення протромбінази, провокують тромботичні ускладнення, а посилення коагуляційної активності, в свою чергу, стимулює розвиток запальної реакції.

Прокоагулянти впливають на рецептори протеаз і за участю цитокінів опосередковують взаємозв'язок коагуляційних і запальних процесів, при цьому тромбін викликає експресію інтерлейкіну (ІЛ)–6. Цитокіни ІЛ-6 та ІЛ-8 є біохімічними маркерами порушення мікроциркуляції при розвитку ішемічних і реперфузійних розладів, крім того, цитокінемія вважається маркером системного запалення. В умовах цитокінемії змінюється гемостатичний баланс на ендотелії, активізується вихід тканинного фактору, а наявність фосфоліпідів опосередковує посилення коагуляції.

В умовах ішемії і реперфузії відбувається посилене утворення оксидантів і вільних радикалів, що порушують цілісність фосфоліпідного шару мембран і підсилюють взаємодію лейкоцитів та ендотеліоцитів. Лейкоцитарний вплив порушує цілісність ендотеліального шару, що опосередковує посилення окисного стресу.

В процесі гестації відбувається посилення синтезу цитокінів Т-хелперами 2-го типу (ІЛ-4, ІЛ-10). Під дією ІЛ-10, високого рівня естрогенів, простагландину Е2 знижується активність клітинного імунітету і синтез цитокінів Т-хелперами 1-го типу (ІЛ-2, ІЛ-12, інтерферон- γ).

Крім того, прогестерон стимулює диференціювання Т-хелперів 0-го типу в Т-хелпери 2-го типу. У цей період відбувається встановлення взаємозв'язків між імунною системою матері і плоду. Імунні взаємодії сприяють розвитку взаємодій імунної та ендокринної системами матері і плоду. Цитокіни можуть негативно впливати на розвиток вагітності (ІЛ-2, інтерферон- γ і ін.), а також надавати позитивні впливи (ІЛ-10).

Порушення таких процесів в триаді мати-плацента-плід може сприяти розвитку акушерської патології (невиношування вагітності, прееклампсія).

Аналіз даних літератури показав у пацієнток, що мають тромбофілічні ускладнення вагітності та пологів спостерігалось збільшення концентрації фактору некрозу пухлини (ФНП) - α в порівнянні зі здоровими пацієнтками. У той же час концентрація протизапального цитокіну ІЛ-4 знижувалась. Аналіз змін рівня прозапальних і протизапальних цитокінів при ускладненій вагітності показав переважання активності прозапальних цитокінів.

Є думка, що розвиток прееклампсії під час вагітності супроводжується виділенням первинних цитокінів ІЛ-1 і ФНП- α . Вони, в свою чергу, сприяють викиду вторинних цитокінів й активації біорегуляторних ферментних систем. Внаслідок цього відбувається підвищення судинної проникності, вазодилатація або ангіоспазм, ушкодженням ендотелію і гіперкоагуляція. В подальшому зниження тканинної перфузії обумовлює розвиток плацентарної і тканинної гіпоксії. Це, як прави-

ло, призводить до розвитку поліорганної недостатності, що є найбільш частою причиною смерті при тяжкій прееклампсії.

Переважання активності прозапальних цитокінів на тлі зниження вмісту Th2-цитокінів часто передує клінічній маніфестації тромбозу і може служити його прогностичним критерієм.

NO є унікальним медіатором міжклітинної взаємодії та універсальним регулятором вазодилатації, при зміні експресії якого розвивається ендотеліальна дисфункція. NO бере участь в регуляції дихання, діяльності серцевого м'яза, агрегації Тр, синтезі АТФ і білків, імунологічній реактивності. NO має антиоксидантну дію, пригнічує адгезію і агрегацію, лейкоцитарні взаємодії і міграцію моноцитів.

Гіперпродукція NO є важливим фактором у розвитку різних патологічних процесів. Токсичний ефект NO проявляється, перш за все, в інгібіції мітохондріальних ферментів, що призводить до зниження продукції АТФ.

NO продукція відбувається завдяки ізоформам синтаз NO (індуцібельної, нейрональної та ендотеліальної). Продукція NO в результаті активації індуцібельної синтази NO є фактором неспецифічного захисту і активації цитокінового статусу. Підвищення рівня NO служить маркером розвитку системної запальної реакції і провокує пошкодження тканин. Під впливом цитокінів (інтерферону- γ , фактору некрозу пухлини- α , бактеріальних ендотоксинів, а також ІЛ-6, ІЛ-8) активується індуцібельна ізоформа синтази NO. Синтез зайвої кількості NO викликає вазодилатацію. NO забезпечує бактерицидний ефект шляхом інгібіції ферментних функцій бактерій і грибів. Однак дані про прозапальні і протизапальні ефекти NO суперечливі. NO синтезується в клітинах імунної системи і ендотеліоцитах. Підвищення рівня NO служить маркером системної запальної реакції і може призвести до розвитку апоптозу. Надлишок NO є фактором апоптозу, що провокує розвиток дисфункції ендотелію. Апоптоз призводить до загибелі ендотеліоцитів, зниженню антикоагулянтної активності ендотелію. Окислювальний стрес провокує проапоптотичні механізми. Надлишок NO – один з основних патогенетичних моментів розвитку оксидантного стресу, що призводить до порушення структурної цілісності ендотеліального шару. При реакції NO з супероксидним радикалом утворюється пероксинітрид (ONOO-), високі концентрації якого підсилюють негативний вплив продуктів ВРО. Пероксинітрид пригнічує транспорт електронів в мітохондріях, є сильним ДНК-розщеплюючим агентом і призводить до пошкодження клітинних мембран і апоптозу, підсилює агрегаційну активність Тр, бере участь в процесах ендотоксемії, шоку і розвитку ДВЗ-синдрому. Метаболіти NO та пероксинітрид є також біомаркерами процесів ВРО, окисного пошкодження тирозинвмісних білків та нітросидативного стресу.

Утворення NO відбувається за участю калікреїн-кінінової системи і знижує її несприятливий вплив. NO підсилює фібринолітичну активність крові, екзогенний NO збільшує PAI, ендогенний – знижує його утворення, провокує утворення D-димеру. Таким чином, перебіг акушерських захворювань залежить від комплексу взаємопов'язаних між собою біохімічних і гемостазіологічних порушень.

Розробка технологій прогнозування та діагностики ускладнень вагітності повинна включати комплексну оцінку всіх патогенетично значущих факторів. Відбір вагітних для профілактики і лікування слід проводити з урахуванням індивідуальної оцінки факторів ризику, виду тромбофілії, числа присутніх тромбофі-

лічних поліморфізмів, наявності або відсутності попередніх епізодів венозних ТЕУ в анамнезі, а також додаткових факторів ризику (вік старше 35 років, наявність супутньої серцево-судинної та ендокринної патології).

На даний період часу застосовуються різні методи профілактики ТЕУ. Серед них: компресійні панчохи градуйованої компресії і антикоагулянтна терапія. Вона проводиться в наступних випадках:

- тромбоз глибоких вен та тромбоемболія легеневої артерії під час цієї вагітності;
- механічний клапан серця;
- АФС (при коректно поставленому діагнозі);
- при дефекті антитромбіну III, поєднанні спадкових тромбофілій, таких як дефіцит білків S і C;
- резистентності до активованого білку C у зв'язку з лейденською мутацією FV;
- гіперпротромбінемією у зв'язку з мутацією протромбіну G20210A;
- гіпергомоцистемією;
- мутацією в гені інгібітора активатора плазміногену I типу;
- прояв артеріального тромбозу;
- вагітність, що не розвивається;
- зменшення числа тромбоцитів і/або фібриногену при підготовці до вишкрібання порожнини матки.

Основною метою терапії є попередження ТЕУ, кровотеч, поліпшення циркуляції крові в системі мати-плацента-плід, забезпечення пролонгації вагітності.

На думку ряду авторів, необхідним і достатнім прийомом для профілактики тромбоемболічної хвороби є використання бальної шкали оцінки ризику і призначення антикоагулянтної терапії з профілактичною метою, як це відбувається в загально-хірургічній практиці. Слід пам'ятати, що вік вагітних – прогностична ознака підвищення частоти ТЕУ у вагітних старше 40 років (в 100 разів у порівнянні з групою у віці 20–25 років).

Профілактика тромбозів при тромбофілії в більшості випадків заснована на зміні способу життя. Пацієнтам рекомендують уникати важких фізичних навантажень і травм, при цьому зберігаючи колишній обсяг фізичної активності. Важливий захід профілактики – носіння компресійного трикотажу. Лікарі завжди приймають рішення про профілактичні заходи строго індивідуально після оцінки тромботичного ризику.

Лікування

У сучасній антитромботичній терапії виділяють наступні групи лікарських засобів:

1. Інгібітори функції тромбоцитів.
2. Препарати антикоагулянтної дії.
3. Засоби, що послаблюють метаболічні та запальні пошкодження ендотелію.

Список літератури

1. Marshall A.L. Diagnosis, Treatment, and Prevention of Venous Thromboembolism in Pregnancy, Postgraduate Medicine. 2015. 126:7, 25–34, DOI: 10.3810/pgm.2014.11.2830.

2. Сухих Г.Т., Филиппова О.С., Белокриницкая Т.Е. и др. Профилактика венозных тромбозомболических осложнений в акушерстве и гинекологии. Клинические рекомендации (протокол). – ПОАГ, 2014. – 32 с.
3. Thrombosis and Embolism during Pregnancy and the Puerperium, the Acute Management of (Green-top Guideline No. 37b). – RCOG, 2015. – 32 p.
4. ACOG American College of Obstetricians and Gynecologists Practice Bulletin No 124. Inherited thrombophilias in pregnancy. Obstet Gynecol. 2011.
5. Springel E. H. Thrombophilias in Pregnancy. Medscape <https://emedicine.medscape.com/article/2056429-overview#showall> Updated: 2016. May 12. 118(3):730–40. doi: 10.1097/AOG.0b013e3182310c6f.
6. Den Heijer M., Lewington S., Clarke R. Homocysteine, MTHFR and risk of venous thrombosis: a meta-analysis of published epidemiological studies. J. Thromb. Haemost. 2005. Feb. 3(2):292–9.
7. McColl M.D., Ellison J., Reid F. et al. Prothrombin 20210 G→A, MTHFR C677T mutations in women with venous thromboembolism associated with pregnancy. BJOG. 2000. Apr. 107(4):565–9.
8. Robertson L., Wu O., Langhorne P. et al. Thrombophilia in pregnancy: a systematic review. Br. J. Haematol. 2006. Jan. 132(2):171–96.
9. Croles F. Nanne et al. Pregnancy, Thrombophilia, and the Risk of a First Venous Thrombosis: Systematic Review and Bayesian Meta-Analysis. The BMJ 359. (2017): j4452. PMC. Web. 26 Apr. 2018.
10. Simcox E. L., Ormesher L., Tower C., Greer I. A. Thrombophilia and Pregnancy Complications Int. J. Mol. Sci. 2015. Dec. 16(12): 28418–28428.
11. Rey E., Kahn S. R., David M., Shrier I. Thrombophilic disorders and fetal loss: a meta-analysis. Lancet. 2003. 361:901–8.
12. Lykke J. A., Bare L. A., Olsen J. et al. Thrombophilias and adverse pregnancy outcomes: Results from the Danish National Birth Cohort. J. Thromb. Haemost. 2012. 10:1320–1325. doi: 10.1111/j.1538-7836.2012.04773.x.
13. Rodger M. A., Hague W. M., Kingdom J. et al. Antepartum dalteparin versus no antepartum dalteparin for the prevention of pregnancy complications in pregnant women with thrombophilia (TIPPS): A multinational open-label randomised trial. Lancet. 2014. 384:1673–1683. doi: 10.1016/S0140-6736(14)60793-5.
14. Rodger M. A., Betancourt M. T., Clark P. et al. The association of factor V Leiden and prothrombin gene mutation and placenta-mediated pregnancy complications: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. PLoS Med. 2010. 7(6): e1000292.
15. Preston F. E., Rosendaal F. R., Walker I. D. et al. Increased fetal loss in women with heritable thrombophilia. Lancet. 1996. 348:913–916. doi: 10.1016/S0140-6736(96)04125-6.
16. Clark P., Walker I. D., Langhorne P. et al. Scottish Pregnancy Intervention Study (SPIN) Collaborators. SPIN (Scottish Pregnancy Intervention) study: a multicentre randomized controlled trial of low-molecular-weight heparin and low dose aspirin in women with recurrent miscarriage. Blood. 2010. 115(21): 4162–4167.
17. Kaandorp S. P., Goddijn M., van der Post J. A. M. et al. Aspirin plus heparin or aspirin alone in women with recurrent miscarriage. N Engl J Med. 2010. 362(17): 1586–1596.
18. Visser J., Ulander V. M., Helmerhorst F. M. et al. Thromboprophylaxis for recurrent miscarriage in women with or without thrombophilia. HABENOX: a randomised multicentre trial. Thromb Haemost. 2011. 105:205–301.
19. Laskin C. A., Spitzer K. A., Clark C. A. et al. Low molecular weight heparin and aspirin for recurrent pregnancy loss: results from the randomized, controlled HepASA trial. J Rheumatol. 2009. 36:279–87.

20. The Use of Antithrombotics in the Prevention of Recurrent Pregnancy Loss. Scientific Impact Paper. 2011. No. 26 June. RCOG, 2011. 7 p.
21. Martinelli I., Ruggerenti P., Cetin I. et al. Heparin in pregnant women with previous placenta-mediated pregnancy complications: a prospective, randomized, multicenter, controlled clinical trial. *Blood*. 2012. 119: 3269–3275.
22. De Vries J. I., van Pampus M. G., Hague W. M. et al. Low-molecular-weight heparin added to aspirin in the prevention of recurrent early-onset pre-eclampsia in women with inheritable thrombophilia: The FRUIT-RCT. *J. Thromb. Haemost.* 2012.10:64–72. doi: 10.1111/j.1538-7836.2011.04553.x.
23. Gris J. C., Chauleur C., Molinari N. et al. Addition of enoxaparin to aspirin for the secondary prevention of placental vascular complications in women with severe pre-eclampsia. The pilot randomised controlled NOH-PE trial. *Thromb. Haemost.* 2011;106:1053–1061. doi: 10.1160/TH11-05-0340.
24. Rodger M. A., Walker M. C., Smith G. N. et al. Is thrombophilia associated with placenta-mediated pregnancy complications? A prospective cohort study. *J. Thromb. Haemost.* 2014. Apr. 12(4):469–78. doi: 10.1111/jth.12509.
25. Rodger M. A., Gris J. C.2, de Vries J. I. P.3 et al. Low-molecular-weight heparin and recurrent placenta-mediated pregnancy complications: a meta-analysis of individual patient data from randomised controlled trials. *Lancet*. 2016. Nov 26. 388(10060):2629–2641. doi: 10.1016/S0140-6736(16)31139-4. Epub 2016 Oct 6.
26. Skeith L., Carrier M., Kaaja R. et al. A meta-analysis of low-molecular-weight heparin to prevent pregnancy loss in women with inherited thrombophilia. *Blood*. 2016. 127(13):1650–1655.
27. Kupferminc M. J., Eldor A., Steinman N. et al. Increased frequency of genetic thrombophilia in women with complications of pregnancy. *N Engl J Med*. 1999. Jan 7. 340(1):9–13.
28. Peng F., Labelle L. A., Rainey B. J., Tsongalis G. J. Single nucleotide polymorphisms in the methylenetetrahydrofolate reductase gene are common in US Caucasian and Hispanic American populations. *Int J Mol Med*. 2001. Nov. 8(5):509–11.
29. RCOG, 2017 Recurrent Miscarriage, Investigation and Treatment of Couples (Green-top Guideline No. 17) – RCOG, 2011. Last update 2017. 18 p.

Злоякісні новоутворення кровотворної та лімфоїдної систем та вагітність

Давидова Ю. В., д.м.н., професор

Злоякісне новоутворення будь-якої локалізації – це неконтрольоване організмом розростання клітин, що характеризується безперервним розмноженням, порушенням росту і диференціювання, що зумовлено змінами в генетичному апараті клітини.

Лейкоз (лейкемія) – системне захворювання кровотворної тканини, з первинним ураженням паростків гемопоєзу та появою специфічних змін в кістковому мозку та периферичній крові.

Лімфома – захворювання лімфоїдної тканини з первинним ураженням лімфатичних вузлів будь-якої локалізації, селезінки, печінки, в деяких випадках кісткового мозку та появою екстрамедулярних вогнищ.

Лейкоз – захворювання, при якому спостерігається неконтрольована проліферація як атипичних, незрілих кровотворних клітин (лейкозних клітин) в кістковому мозку, так і визріваючих зрілих клітин крові. Синонімом лейкозу, переважно поширеному в англомовній літературі, є термін лейкемія. Лейкоз супроводжується системною дифузною гіперплазією всього клітинного апарату, який продукує патологічні лейкоцити, що може проявлятися збільшенням лімфовузлів, печінки, селезінки, змінами в аналізі крові.

Етіологія та фактори ризику злоякісних новоутворень кровотворної системи, як і більшості пухлин, невідома. Але відомо, що до розвитку лейкозу можуть призводити вплив зовнішніх і внутрішніх факторів, таких як: іонізуюче опромінення, хімічні фактори, куріння, вірусні інфекції; генетичні фактори: синдроми Дауна, Кляйнфельтера, Блума, Фанконі; імунodefіцитні стани: первинні (синдроми Віскотта-Олдриджа, атаксії-телеангіектазії або Луї-Бар) і вторинні (цитостатики, глюкокортикоїди, трансплантація органів, ВІЛ-інфекція) [1, 14].

Виключенням можуть становити хіба що лімфома Беркїтта, яка достовірно викликається вірусом Епштейна-Бар і Т-клітинний лейкоз, спричинений одним вірусом.

Дія різноманітних чинників призводить до незворотних структурних змін у хромосомному апараті клітини, що можуть передаватися наступним поколінням клітин. Гострі лейкози поширені в усьому світі, складають від 40 до 90% всіх випадків лейкозів. У дорослих 80% гострих лейкозів складають мієлоїдні варіанти, у дітей до 90% випадків припадає на гострий лімфобластний лейкоз.

Патогенез лейкозів

Однією з найбільш визнаних теорій виникнення лейкозів, що враховує їх поліетіологічність, є клонова теорія. Відповідно до клонової теорії у результаті мутації, що відбувається під впливом різних чинників (радіація, хімічні речовини, віруси), з'являється одна лейкозотрансформована клітина, а згодом у результаті її безконтрольного аутохтонного розподілу виникає велика кількість таких же клітин – так званий «клон» лейкозних клітин. Доброякісні пухлини – моноклонові (представлені однорідними клітинами з одного клону, тобто нащадок однієї клітини, що піддалася мутації), злоякісні – поліклонові [2, 5, 7, 13].

Загальна патофізіологічна характеристика лейкозів:

1. Лейкози характеризуються появою і проліферацією атипового клону гемопоетичних клітин у кістковому мозку (КМ), які заміщують нормальні клітини паренхіми.
2. Інфільтрація КМ лейкоемічними клітинами призводить до його функціональної аплазії.
3. Лейкозні клітини можуть інфільтрувати будь-який орган і будь-яку тканину, але, в першу чергу, вражається КМ.
4. Лейкозні клітини не здатні до диференціювання в нормальні кровотворні клітини.

Патологічна анатомія лейкозів:

1. Лейкемічні інфільтрати в кістковому мозку (КМ), печінці, селезінці, лімфовузлах зі збільшенням цих органів, а також в інших органах і тканинах.
2. Геморагічний синдром.
3. Виразково-некротичні процеси у слизових (ШКТ, ДС, МС): некротична ангіна, стоматити, гінгівіти, виразки в шлунку, кишечнику.
4. Анемія.
5. Тромбоцитопенія.

Класифікація лейкозів

За ступенем диференціації клітин: гострий і хронічний.

Гострий – проліферація вкрай незрілих клітин-попередників (бластів).

Хронічний – проліферуючі клітини за зрілістю нормальні або близькі до нормальних, проте процеси проліферації не контролюються і аномальний клітинний клон заповнює весь кістковий мозок. Кількість бластів збільшена до тотального заміщення при гострій формі лейкозу і практично залишається в межах нормативних значень при хронічних лейкозах.

Згідно з FAB та ВООЗ класифікацією, лейкози поділяються на мієлодний або лімфодний тип в залежності від ураження того чи іншого паростка кровотворення [1, 14].

Клініка гострого лейкозу

Початковий період гострого лейкозу характеризується або безсимптомним періодом, або загальною слабкістю, нездужанням, болями в кістках і суглобах, субфебрильною температурою і ці симптоми поступово розвиваються. Лише через декілька тижнів з'являються характерні ознаки хвороби. В інших випадках захворювання виникає раптово з ангіни чи гострого геморагічного синдрому на фоні високої температури.

В подальшому гострий лейкоз розвивається бурними темпами з швидким наростанням основних симптомів – прогресуючої анемії, розгорнутої картини геморагічного синдрому, виснажливої лихоманки і виразково-некротичних процесів у порожнині рота і зіву. Характерна для початкового періоду катаральна ангіна дуже швидко переходить в некротичну, з'являється виразковий стоматит, іноді некротично-запальний процес поширюється на слизову твердого і м'якого піднебіння, надгортанник і навіть трахею. Турбує біль в кістках і суглобах, іноді зубний біль, рихлість і кровоточивість ясен.

При об'єктивному обстеженні хворого звертає увагу блідість шкіри і видимих слизових оболонок. Геморагічні прояви в більшості носять характер обширних крововиливів в шкіру і підшкірну клітковину чи профузних кровотеч з слизових оболонок. Можливі також субкон'юнктивальні крововиливи в сітківку ока і головний мозок, що викликає специфічну симптоматику. Рідше спостерігаються точкові геморагії на шкірі та слизових оболонках. У виникненні геморагічного синдрому основна роль належить тромбоцитопенії. Разом з цим має значення ураження судинної стінки, обумовлене лейкемічною інфільтрацією останньої, а також порушення коагуляційних властивостей крові, що в сукупності визначає важкість геморагічних проявів при гострому лейкозі.

Частими є різноманітні ознаки ураження нервової системи – головні болі, запаморочення, симптоми подразнення мозкових оболонок, ураження окремих черепно-мозкових нервів. Найчастіше ці прояви розвиваються при лімфоїдних лейкеміях.

Внаслідок глибоких дистрофічних змін в міокарді серце збільшене в розмірах, пульс частий і малий, артеріальний тиск різко знижений. На електрокардіограмі спостерігаються ознаки вогнищевого ураження міокарду. Іноді розвивається сухий чи ексудативний плеврит, виникає пневмонія, на фоні якої можливе грибок-ве ураження – кандідомікоз, вогнища некрозу чи лейкемічної інфільтрації в легеневій паренхімі. На фоні лейкозного процесу може розвинути туберкульоз.

Розміри лімфатичних вузлів, печінки і селезінки можуть залишатися нормальними чи нерізко збільшуються. Збільшення цих органів обумовлено лейкемічною метаплазією, на початкових стадіях гострого лейкозу незначне і непостійне, так як ступінь розвитку метаплазії в органах залежить в основному від тривалості патологічного процесу. Однак інколи спостерігаються пухлиноподібні форми гострого лейкозу (приблизно до 10% всіх випадків), які з самих ранніх стадій захворювання характеризуються розростанням лейкемічних вогнищ в різних органах: лімфатичних вузлах, селезінці, сітківці ока, орбітальні пухлини (так звана, хлорома).

Клініка лейкозу під час вагітності мало чим відрізняється від перебігу захворювання серед невагітних. У частини вагітних жінок зустрічається анемія того чи іншого ступеня тяжкості, тромбоцитопенія та лейкоцитоз із зсувом до незрілих клітин. В цій ситуації при такій лейкемоїдній реакції пацієнтку має проконсультувати гематолог для виключення гематологічної патології з проведенням всіх необхідних методів обстеження

Значне погіршення перебігу гострого лейкозу спостерігається при вагітності. При цьому негативним є вплив не стільки самої вагітності, скільки пологів, після яких завжди реєструється значне погіршення перебігу гострого лейкозу, стану пацієнтки і у 25% жінок смерть протягом 1-го тижня після пологів [2, 4, 6, 8].

Лейкемія, діагностована під час вагітності, супроводжується пухлинною інтоксикацією; пухлинною проліферацією; анемією важкого ступеня; геморагічним синдромом; може бути виразкове ураження слизових оболонок та залучення центральної нервової системи.

Діагностика лейкемії

Базується на морфологічних, імунофенотипових та молекулярних методах дослідження клітин крові та кісткового мозку. Картина крові при гострих лейкозах має певні особливості:

На тлі нормального або підвищеного числа лейкоцитів зсув у формулі до недиференційованих клітинних елементів, т.з. бластних клітин.

Часто різко виражена анемія, яка є барометром важкості перебігу лейкемічного процесу, і в деяких випадках вміст гемоглобіну падає до 20–30%.

Тромбоцитопенія (часто нижче критичного рівня), розвиток якої пов'язаний з пригніченням тромбоцитарного паростка.

- ШОЕ при гострих лейкозах переважно збільшена.
- При всіх варіантах гострого лейкозу прогностично несприятливими вважається глибока тромбоцитопенія, значний геморагічний синдром, високий лейкоцитоз (більше 20×10^9).
- Діагностичні методи для вагітних такі самі, як і для невагітних.
- Середня тривалість життя хворих на гострий лейкоз при сучасній терапії складає 15–18 місяців, хоча окремі хворі залишаються в ремісії декілька років, особливо низька тривалість життя у хворих похилого віку [1, 13].

Причини смерті при гострому лейкозі:

- крововиливи в життєво важливі органи;
- інфекційні, бактеріальні та грибові інфекції;
- постцитостатична хвороба з пригніченням функції кісткового мозку;
- поліорганна недостатність органів та систем.

Епідеміологічні/статистичні дані

Гостра лейкемія зустрічається приблизно в 1 на 10000 вагітностей. Під час вагітності до 23% гострих лейкемій діагностуються протягом першого триместру вагітності, 37% – у другому триместрі та 40% – у третьому триместрі.

На жаль, у вагітних, хворих на лейкемію, є неспецифічні симптоми, такі як: втома, слабкість, задишка, блідість, а також лабораторні дані, що свідчать про анемію, лейкоцитоз, тромбоцитопенію, які розцінюються як прояви вагітності важкого перебігу, і в таких випадках складно своєчасно запідозрити розвиток гематологічного захворювання – лейкемії.

Однак слід підкреслити, що сама по собі вагітність не чинить несприятливого впливу на захворювання, хоча рецептори до естрогенів виявлені в лейкемічних клітинних лініях. Як і HL-60, який є рецептором естрогенів, локалізованим у плазматичній мембрані клітин мієлобластної лейкемії людини, експресія якого відбувається протягом всього клітинного циклу, прогресивно збільшуючись у міру дозрівання клітин від G1 до S до G2/M.

Лейкемія збільшує ризик сприйнятливості до розвитку інфекційних та аутоімунних ускладнень. Інфекційні епізоди становлять серйозний ризик для матері та

плоду, і не всі антибіотики можна безпечно вводити під час вагітності. Дуже важливо оцінити стан жінки щодо інфікованості вірусами цитомегаловірусу, герпесу, Епштейн-Барр та гепатитів через підвищений ризик реактивації під час лейкемії та потенційно катастрофічних ускладнень новонароджених.

Слід зважати на те, що при хіміотерапії використовуються цитотоксичні засоби з потенційним несприятливим впливом на плід, зокрема, в першому триместрі, що спричиняє вади розвитку або обмеження збільшення ваги у другому та третьому триместрі та затримку неврологічного розвитку протягом усієї вагітності. Однак, якщо хіміотерапія відкладається до народження дитини, прогноз для матері є критичним і необхідно приймати рішення щодо своєчасного лікування. Під час вагітності при проведенні поліхіміотерапії (ПХТ) важливо враховувати метаболічні зміни, пов'язані з вагітністю, які впливають на біорозподіл та кліренс метаболітів. Під час вагітності у матері відбуваються багато фізіологічних змін, таких як збільшення об'єму плазми, наявність навколоплідних вод, зміни процесів окислення в печінці та зміни ниркового кліренсу, все це може впливати на розподіл ліків, метаболізм та їх екскрецію [3, 5, 6, 7, 9].

Можливі акушерські, перинатальні наслідки

Вплив цитотоксичних препаратів у першому триместрі має тератогенний ефект; в другому та третьому триместрах – веде до невиношування/недоношування вагітності, передчасних пологів; розвитку затримки росту плода та злоякісності і мієлосупресії у новонародженого, через можливість хіміопрепаратів перетинати плацентарний бар'єр.

Лікування

Ведення кожної вагітної пацієнтки з лейкемією повинно бути індивідуалізованим та мати мультидисциплінарний підхід.

У першому триместрі рекомендовано припинення вагітності, якщо захворювання є агресивним та потрібно проведення агресивної хіміотерапії.

У другому та третьому триместрах може бути розглянута стандартна хіміотерапія, не вдаючись до переривання вагітності, однак вибір конкретної схеми режимів лікування залежить від:

- гестаційного терміну;
- клінічного стану пацієнтки;
- варіанту гострої лейкемії;
- передбачуваної цитотоксичності хіміопрепаратів.

Слід зазначити, що лейкемія, діагностована при вагітності, не тільки має поганий прогноз для середньої тривалості виживання, а й високу частоту рецидивів та високу частоту рефрактерності до хіміопрепаратів.

Країнам рекомендовано мати реєстри матерів та народжених ними немовлят, які піддаються хіміотерапії та променевій терапії [1, 2, 3, 4, 6, 13].

Основною стратегією лікування лейкемії під час вагітності є проведення курсової поліхіміотерапії. Вплив цитотоксичної хіміотерапії на плід, що розвивається, залежить від терміну гестації, при якій проводиться таке лікування.

У передембріональній фазі, яка поширюється від запліднення до 17 днів після зачаття, це призводить до значної шкоди клітинам та викидню.

У фазі ембріонального або органогенезу, яка відбувається між 2 і 8 тижнями після зачаття, хіміотерапія може завдати незворотної шкоди органам плода, перебуваючи у плодовій фазі, яка простягається між 8-м та 38-м тижнями після зачаття, особливо вразливими залишаються шлунково-кишковий та сечовивідний тракти, а також кора головного мозку, які вразливі до токсичності, викликані хіміотерапією [4, 7, 8, 9]

Загальні побічні ефекти більшості хіміопрепаратів для вагітної:

- мієлосупресія;
- нудота, блювота, діарея;
- шкірні висипання;
- лихоманка, грипоподібний синдром;
- гепатотоксичність;
- кардіотоксичність;
- алопеція;
- ризик прееклампсії та передчасного розродження/передчасного виливу навколоплідних вод.

Загальні несприятливі ефекти для плода та новонародженого:

- ЗВУР, мала вага при народженні та внутрішньоутробна загибель плода;
- передчасне народження;
- ВВР: макрогнатії та короткі кінцівки; атрезія ануса та ректовагінальні нориці; втрата слуху; лицьові аномалії, гідроцефалія;
- мієлосупресія, панцитопенія та анемія;
- інфекції;
- гепатопатія;
- менінгеальний крововилив;
- судомний синдром;
- дихальний дистрес синдром;
- хромосомні відхилення: Синдром Дауна та інверсія хромосоми 9;
- дефекти росту та вроджені вади розвитку.

Тератогенна дія очікується від проникнення препаратів через плацентарний бар'єр [4, 8, 9, 12, 13].

Комбіноване лікування із застосуванням хіміотерапії та опромінення несе наступні побічні ефекти в залежності від терміну гестації.

Таблиця 1. Побічна дія хіміо-, променевої терапії на плід

Гестаційний вік	Побічні ефекти
Зачаття до 10 дня	Смертельний
2–6 тижнів	Тератогенез та затримка росту
12–16 тижнів	Мікроцефалія, розумове відставання та затримка росту
20 тижнів до пологів	Стерильність, злоякісність, генетичні дефекти майбутнього покоління, затримка росту та розумова відсталість

Тактика ведення вагітності при виявленні лейкемії

Рішення про початок хіміотерапії під час вагітності повинно бути виважене з урахуванням наслідків затримки лікування для виживання матері. Як правило, терапевтичні рішення повинні прийматися на основі даних, отриманих

в результаті перспективних клінічних випробувань, але, на жаль, наявні дані в літературі про лікування більшості лейкоємій, діагностованих під час вагітності, отримані з ретроспективних звітів про випадки, серії випадків та декількох метааналізів [1, 2, 14].

Таблиця 2. Тактика терапії гострих лейкозів залежно від терміну вагітності

Тип лейкоємії	I триместр	II триместр	III триместр
Гостра лейкоємія	Переривання вагітності	Індукція терапії доксорубіцин+цитарабін	Індукція пологів з подальшою ініціацією терапії
Гостра промієлоцитарна лейкоємія	Переривання вагітності	Доксорубіцин+циторабін та препарати трансретіноєвої кислоти	Індукція пологів з подальшою ініціацією терапії

Таблиця 3. Рекомендована терапія та відносно безпечні ліки при вагітності

Тип лейкоємії	I триместр	II триместр	III триместр
Гострий мієлоїдний лейкоз	Припинення вагітності	Цитарабін+доксорубіцин Цитарабін+даунорубіцин	Цитарабін+доксорубіцин Цитарабін+даунорубіцин
Гострий промієлоцитарний лейкоз	Припинення вагітності	Антрациклін АТРА+даунорубіцин, ідарубіцин або доксорубіцин	Антрациклін АТРА+даунорубіцин, ідарубіцин або доксорубіцин
Гострий лімфобластний лейкоз	Припинення вагітності Кортикостероїди	Модифікована ALL- індукція схеми ХТ, включаючи метотрексат та кортикостероїди з профілактикою ураження ЦНС	Стандартний режим ХТ

Вагітні жінки, які отримують цитотоксичну хіміотерапію, потребують підтримувальної терапії: рідини для гідратації; харчовими добавками; безпечними антимікробними препаратами для лікування різних інфекційних ускладнень; факторами росту для скорочень періодів нейтропенії та препаратами крові при необхідності.

Під час курсів лікування необхідне ретельне стеження за станом внутрішньоутробного плода – УЗД з доплерометрією, КТГ, контроль об'єму навколоплідних вод, цервікометрія, тестування на фетальний фібронектин задля прогнозування можливого передчасного народження [1, 2, 12, 14].

Контроль ефективності лікування

Проводиться згідно стандартів лікування гострої лейкоємії.

Стратегії профілактики

Специфічної профілактики не існує. Однак, якщо гостру лейкоємію діагностовано до вагітності і пацієнтка має бажання мати дітей, то необхідно враховувати токсичний вплив хіміотерапевтичних препаратів на оваріальний резерв, тоді рекомендовано розглянути наявні варіанти збереження фертильності жінки, які включають:

- 1) пригнічення функції яєчників протягом хіміотерапії гормональною терапією;
- 2) кріоконсервація ембріонів;
- 3) кріоконсервація ооцитів;

- 4) кріоконсервація тканин яєчників;
- 5) запліднення *in vitro*;
- 6) транспозиція яєчників під час променевої терапії при лімфомах [14].

Стратегія ведення пологів

Рекомендоване та бажане вагінальне розродження з мінімізацією материнського травматизму.

Кесарів розтин має бути зарезервований для блискавичних подій в пологах (випадіння петель пуповини, передчасне відшарування плаценти, дистрес плоду тощо).

Термін пологів вирішується станом пацієнтки, відповіддю на терапію основного захворювання, наявністю ускладнень лікування.

Бажано, в термін між 32 та 36 тижнями вагітності забезпечити дозрівання легень плода, а пологи відкласти понад чим на 10 днів після останнього курсу поліхіміотерапії, через мієлосупресію та нейтропенію у матері та високий ризик септичних ускладнень, кровотеч на тлі тромбоцитопенії і розвитку тромбоемболізму після пологів.

Прийняття рішення про дострокове розродження як для акушера-гінеколога, так і для пацієнтки часто важке, ускладнюється посиленими емоціями, етичними проблемами та релігійними переконаннями, і тому має прийматись мультидисциплінарною командою лікарів сумісно з пацієнткою та її родиною.

Відомо, що хіміотерапевтичні препарати відрізняються за своєю здатністю концентруватися у грудному молоці, і це необхідно враховувати при призначенні лікування. Остаточна токсичність для новонароджених під час лактації досі не була чітко окреслена. Однак доцільно уникати годування груддю не менше 2 тижнів після прийому хіміотерапевтичного лікування.

Основні рекомендації Комітету з Стандартів Гематології Великої Британії щодо менеджменту лейкомії при вагітності (2015) [1]

- Вагітним жінкам має бути забезпечений мультидисциплінарний підхід, до складу якого входять гематологи, акушери, неонатологи та анестезіологи (рівень доказовості 1C).
- Що стосується невагітних пацієнток, то гострий мієлоїдний лейкоз (ГМЛ) слід діагностувати за допомогою класифікації Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) (рівень доказовості 1C).
- Жінки з діагнозом ГМЛ під час вагітності повинні негайно лікуватися (рівень доказовості 1B).
- Коли діагноз ГМЛ ставиться в першому триместрі, успішний результат вагітності малоймовірний, а спонтанна втрата вагітності в цій ситуації несе значні ризики для матері. Слід обговорити з пацієнткою переваги припинення вагітності на даному етапі (Рівень доказовості 2).
- При виявленні лейкомії в терміні після 32 тижня, доцільним є розродження з подальшим початком хіміотерапії (рівень доказовості 2).
- При виявленні ГМЛ в терміні між 24 та 32 тижнями ризики впливу хіміотерапії на плід повинні бути збалансовані з ризиками недоношеності після дострокового розродження на цьому етапі гестації (рівень доказовості 1).

- Слід враховувати співвідношення ризик та користь перед тим, як застосовувати будь-які препарати під час вагітності у вагітних з ГМЛ (Рівень доказовості 1).
- Якщо проводиться індукційна хіміотерапія ГМЛ, слід застосовувати стандартний алгоритм введення даунорубіцину, цитарабіну 3 + 10 (рівень доказовості 1B).
- Дози хіміопрепаратів розраховують відповідно до фактичної маси тіла та користують при зміні ваги під час лікування (рівень доказовості 1).
- Слід уникати призначення хінолонів, тетрациклінів та сульфонамідів при вагітності (рівень доказовості 1B).
- Амфотерицин В або ліпідні похідні є противірусним засобом вибору при вагітності (рівень доказовості 2).
- Цитомегаловірус (ЦМВ) – негативні препарати крові слід вводити під час вагітності незалежно від ЦМВ статусу жінки (рівень доказовості 1B).
- Необхідно провести курс кортикостероїдів, якщо очікується розродження в період між 24 та 35 тижнями, який проводиться протягом 48-годинного періоду за 1 тиждень до пологів (рівень доказовості 1).
- Використання сульфату магнію проводиться за 24 години до пологів, якщо розродження планується в терміні до 30 тижнів (рівень доказовості 1).
- По можливості, пологи слід планувати на час, коли пройшло не менше 3 тижнів після хіміотерапії, щоб мінімізувати ризик розвитку мієлосупресії у новонароджених (рівень доказовості 1).
- Враховуючи, що плановим розродженням легше керувати, ніж спонтанними пологами, зазвичай рекомендується проводити програмовані пологи (Рівень доказовості 2).
- Не проводити епідуральну аналгезію у жінок при кількості тромбоцитів $< 80 \times 10^9 / \text{л}$ та / або кількості лейкоцитів $< 1 \times 10^9 / \text{л}$ (рівень доказовості 1).
- Елективний кесарів розтин слід рекомендувати лише за акушерськими показаннями (рівень доказовості 2).
- Антибіотики слід вводити під час та після передчасного розриву мембран та пологів (рівень доказовості 1C).

Лімфоми

Визначення

Лімфоми – це група злоякісних гематологічних захворювань лімфатичної тканини, які характеризуються збільшенням лімфатичних вузлів і/або ураженням різних внутрішніх органів, де здійснюється безконтрольне накопичення клонів лімфоїдних елементів, що призводить до розвитку специфічної клініко-лабораторної картини.

Згідно **класифікації**, лімфоми поділяються на неходжкінські та лімфому Ходжкіна.

Неходжкінські лімфоми (НХЛ) представляють собою гетерогенну групу злоякісних лімфопроліферативних новоутворень, які відрізняються між собою за біологічними властивостями, морфологічній будові, клінічними проявами, відповіді на лікування та прогнозу. Лімфома розвивається з лімфоїдних елементів лімфатичних вузлів, селезінки, мигдаликів, кишківника та інших органів [1, 14].

Етіологія

До розвитку НХЛ можуть приводити віруси (наприклад, вірус Епштейна – Барр), вплив хімічних сполук, а також доведено підвищення частоти захворювання у ВІЛ-інфікованих та імунodefіцитних пацієнтів. Однак у більшості випадків причини залишаються невідомими. НХЛ за перебігом поділяються на лімфоми низького, проміжного та високого ступеня злоякісності. В залежності від цього обирається тактика лікування цих категорій пацієнтів.

Діагностика НХЛ

Базується на морфологічному дослідженні тканини лімфатичного вузла або іншого органу з обов'язковим проведенням імунofенотипового, імунofістохімічного та цитогенетичного дослідження.

Клінічна картина НХЛ

Неходжкінська лімфома може розвинути в будь-якому віці. Клінічна картина захворювання залежить від локалізації пухлини, характеру пухлинного росту (фолікулярний, дифузний), цитологічного варіанту. Найчастіша первинна локалізація процесу – периферійні лімфатичні вузли (близько 60% хворих). Первинне ураження абдомінальних лімфовузлів спостерігається приблизно у 20%, медіастинальних – у 9%, екстранодулярна локалізація НХЛ – у 8% пацієнтів. Тому на етапі діагностики необхідно проводити КТ грудної, черевної порожнини та малого тазу і з моніторингом ефективності лікування згідно рекомендацій.

У більшості випадків клінічна симптоматика НХЛ має безсимптомний перебіг, або пацієнтка відмічає часті інфекційні епізоди, або починається із збільшення одного або групи лімфовузлів, на яке пацієнт може не звертати ніякої уваги впродовж тривалого часу, і тільки при появі загальної слабкості, втраті ваги тіла, підвищенні температури та інше, є приводом для детального обстеження у гематолога/онколога. В залежності від типу НХЛ, захворювання може мати локалізований або генералізований перебіг із залученням до процесу селезінки, кісткового мозку, так званої лейкоемізації екстранодулярних вогнищ.

В аналізах крові на початку захворювання відсутні зміни, однак з поширенням пухлинного процесу, може з'являтися анемія, лейкоцитоз або лейкопенія, тромбоцитопенія, збільшений показник ШОЕ [1, 12].

Кістковий мозок може бути уражений патологічним процесом.

Лікування

Спосіб лікування неходжкінської лімфоми залежить від:

- стадії захворювання;
- типу лімфоми: В-клітинна або Т-клітинна лімфома, швидкозростаюча або повільнозростаюча;
- розміру пухлини (пухлина більше 10 см, чи ні);
- місця локалізації лімфоми та ураженого органу;
- загального стану здоров'я;
- наявності лімфоми в минулому (рецидив захворювання);

- розвиток рецидивуючої лімфоми можна контролювати за допомогою лікування, але дуже часто така лімфома невиліковна.

Період очікування (спостереження) – при певних видах лімфом дає хороші або навіть кращі результати, ніж агресивне лікування. При наявності запущеної лімфоми низького ступеня злоякісності (індолентної) лікар повинен обговорити доцільність періоду спостереження з пацієнтом. Для пацієнтів з агресивною лімфомою або лімфомою, яка не занадто агресивна, але збільшується в розмірах і викликає певний ряд симптомів, періоду спостереження немає.

Для індолентних типів неходжкінських лімфом на ранніх стадіях часто застосовується режим спостереження і рідше опромінення пухлини. Лікування неходжкінської лімфоми запущеної форми може залежати від стану пацієнта, його коморбідності та включати паліативні схеми із включенням, або без променевої терапії.

В якості терапії застосовується комбінація хіміотерапевтичних засобів у комбінації з моноклональними антитілами. Лікарські препарати, наприклад, хіміотерапевтичні в комбінації або без моноклональних антитіл. При адекватному і своєчасному лікуванні може бути досягнута тривала ремісія і людина може прожити довго та мати хорошу якість життя без прояву симптомів [5, 6, 14].

Лімфома Ходжкіна (ЛХ).

Класична лімфома Ходжкіна – захворювання лімфатичних вузлів, в тканинах якого визначаються клітини Рід-Штернберга. Є декілька варіантів ЛХ, окрім класичного, зустрічається варіант нодулярного склерозу та лімфоїдного виснаження.

Основним методом діагностики залишається морфологічне (гістологічне) дослідження з обов'язковим проведенням імуногістохімії, які дуже важливі для уточнення форми захворювання, а також КТ з контрастуванням для визначення розповсюдженості патологічного процесу.

Патогенез

Етіологія лімфоми Ходжкіна невідома. До її патогенезу можуть бути залучені інфекційні агенти, зокрема вірус Епштейна-Барра (EBV), до 30% випадків класичної лімфоми Ходжкіна можуть бути позитивними щодо білків даного вірусу. Крім того, доведено підвищений ризик розвитку класичної лімфоми Ходжкіна після зараження даним вірусом, ризик становить приблизно 1 на 1000 випадків. Однак точний механізм, за допомогою якого EBV може призвести до лімфоми Ходжкіна, не відомий. ВІЛ-позитивні пацієнтки мають більш високу частоту розвитку лімфоми Ходжкіна порівняно з ВІЛ-негативними. Генетична схильність відіграє значну роль у патогенезі лімфоми Ходжкіна. Приблизно у 1% пацієнтів з лімфомою Ходжкіна є сімейний анамнез захворювання, а родичі ураженої особи мають підвищений ризик розвитку захворювання в 3–7 разів [14].

Клінічна картина

Підозра на хворобу виникає у разі розвитку загального нездужання, тривала лихоманка, нічна пітливість, нез'ясовані причини втрати маси тіла >10% упродовж 6 місяців, швидка стомлюваність. Поява таких симптомів змушує пацієнта обстежитися для виключення ЛХ:

- безболісний набряк лімфатичних вузлів на шиї, пахвах або паху;

- постійна втома;
- лихоманка;
- нічна пітливість;
- задишка;
- незрозуміле схуднення;
- свербіж шкіри;
- біль у спині або кістках;
- спленомегалія та/або гепатомегалія;
- синдром верхньої порожнистої вени може розвиватися у пацієнтів з масивною медіастинальною лімфаденопатією.

Особливістю проведення діагностики для вагітних за визначенням алгоритмом, як і для невагітних, оскільки це визначає тактику лікування. Оскільки для діагностики має проводитися біопсія лімфатичного вузла, то потребується місцева анестезія для видалення периферичного вузла, а для біопсії інших тканин може знадобитися загальний наркоз. Загальна анестезія сприймається як відносно безпечна під час вагітності і не повинна бути протипоказанням до встановлення діагнозу. Аспірація кісткового мозку та трепан-біопсія (зазвичай їх отримують із зовнішнього клубового гребня) є відносно безпечними втручаннями, але залежать від терміну вагітності.

Стандартний алгоритм включає комп'ютерну томографію (КТ) або позитронно-емісійну томографію (ПЕТ-КТ), щоб оцінити ступінь захворювання перед терапією. Однак обидві методи передбачають значну дозу опромінення живота, яка протипоказана під час вагітності. Для обмеження дози опромінення плода рекомендується проводити зображення грудної клітки за допомогою рентгенографії грудної клітки або КТ з субдіафрагмальним екрануванням. Як альтернативу, можливо використовувати магнітно-резонансну томографію (МРТ), що вважається безпечним при вагітності та достатньо чутливим методом діагностики [4, 14].

Можливі акушерські, перинатальні наслідки

При проведенні хіміотерапії під час вагітності існує підвищений ризик передчасних пологів, передчасного виливу навколоплідних вод, ЗВУР, інфекційно-запальних ускладнень.

Лікування

Фактори, що впливають на прийняття рішення щодо лікування: агресивність лімфоми, стадія лімфоми, рецидив лімфоми, коморбідність у вагітної, гестаційний вік, побічні ефекти від лікування, необхідність інвазійних методів дослідження.

Таблиця 4. Відносна безпека хіміотерапії під час вагітності

Режим хіміотерапії	I триместр	II триместр	III триместр
ABVD	З обережністю	Відносно безпечний	Відносно безпечний
CVP	З великою обережністю	Відносно безпечний	Відносно безпечний
CHOP	З великою обережністю	Відносно безпечний	Відносно безпечний
Режими з високими дозами метотрексату	Небезпечно	Небезпечно	Небезпечно

ABVD – адріаміцин, блеоміцин, вінбластин, дакарбазін

CVP – циклофосфамід, вінкрістин, преднізолон

СНОР- циклофосфамід, вінкрістин, преднізолон, адріаміцин

Таблиця 5. Вплив різних доз опромінення на плід

Гр	Рад	Вплив на плід
<0,1	<10	Немає значного ефекту
0,1–0,15	10–15	Підвищений ризик
2,5	250	Вади в більшості випадків
>30	>300	Аборт

Усі пацієнтки, які отримують комбіновану хіміотерапію НХЛ та ЛХ, зазвичай потребують призначення протиблювотних засобів після кожного циклу, причому найбільш ефективним препаратом є ондансетрон.

Поширеним ускладненням хіміотерапії є лікування нейтропенічного сепсису, що, найімовірніше, відбувається між 7 та 10 добою після початку прийому препаратів. Використовуються антибіотики широкого спектру дії (комбінація цефалоспоринової та аміноглікозидів), пеніциліни.

Контроль ефективності лікування

Нормалізація показників периферичної крові, зменшення периферичної лімфаденопатія, зникнення або зменшення лімфовузлів при проведенні МРТ/КТ.

Стратегії профілактики не існує

Стратегія ведення вагітності та пологів

Ведення вагітності та пологів у пацієнток з лімфою проводиться командою підготовлених акушерів-гінекологів з ведення вагітності високого ризику разом з онкогематологом. При проведенні хіміотерапії на будь-якій стадії вагітності може виникати ЗВУР, тому потрібний більш ретельний контроль стану плода, вчасне прийняття рішення про необхідність розродження за показаннями з боку плода.

Якщо пацієнтка проходить хіміотерапію в третьому триместрі, важливо чітко спланувати пологи як для безпеки матері, так і для дитини. Слід уникати пологів у період панцитопенії, що виникає між 7 та 10 днями після початку терапії, тому що існує високий ризик сепсису та порушень загоєння ран. Режими хіміотерапії рідко асоціюються з тяжкою тромбоцитопенією, яка може спричинити інтра- або пост-натальну кровотечу.

Проведення хіміотерапії не є протипоказом до розродження через природні пологові шляхи. Навпаки, якщо від проведення курсу пройшло небагато часу та плануються подальші цикли, необхідно уникати проведення кесаревого розтину. У ряді випадків при лімфомах може бути масивна пахова та тазова лімфаденопатія, але немає даних про можливі труднощі при вагінальному розродженні [4, 14].

Список літератури

1. Sahra Ali Gail L. Jones Dominic J. Culligan Philippa J. Marsden Nigel Russell Nicholas D. Embleton Charles Craddock Guidelines for the diagnosis and management of acute myeloid leukaemia in pregnancy on behalf of the British Committee for Standards in Haematology. British Journal of Haematology. Volume 170, Issue 4, August 2015, Pages 487–495.

2. Hochhaus A., Baccarani M., Hehlmann R. European LeukemiaNet 2020 recommendations for treating chronic myeloid leukemia. *Leukemia* volume 34, pages 966–984(2020)
3. Cardonick, E. & Iacobucci, A. Use of chemotherapy during human pregnancy. *Lancet Oncology*, (2004) 5, 283–291.
4. Cheghoum, Y., Vey, N., Raffoux, E., Huguet, F., Pigneux, A., Witz, B., Pautas, C., de Botton, S., Guyotat, D., Liore, B., Fegueux, N., Garban, F., Saad, H. & Thomas, X. (2005) Acute leukaemia during pregnancy: a report on 37 patients and a review of the literature. *Cancer*, 104, 110–117.
5. Hurley, T.J., McKinnel, J.V. & Irani, M.S. (2005) Hematologic malignancies in pregnancy. *Obstetrics and Gynecology Clinics of North America*, 32, 595–614.
6. Chang A, Patel S. Treatment of acute myeloid leukemia during pregnancy. *Ann Pharmacother*. 2015; 49:48–68.
7. Döhner H, Estey E, Grimwade D, Amadori S, Appelbaum FR, Büchner T, et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. *Blood*. 2017; 129:424–447.
8. *Blood Rev*. 2008; 22:247–259
9. Koh MB, Lao ZT, Rhodes E. Managing hematological disorders during pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynecol*. 2013; doi.org/10.1016/j.bpogyn/2013.08.002
10. Vandnriele C, Dierix D, Amant F, Delforge M. The treatment of hematologic malignancies in pregnancy. *Facts Views Vis Obgyn*. 2010; 2(2): 74–87
11. Mims MP, Prchal JT. Hematology during pregnancy. In: Beutler E, et al. *Williams Hematology*, 7th edition. New York: McGraw-Hill; 2005
12. Sanz, M.A., Grimwade, D., Tallman, M.S., Lowenberg, B., Fenaux, P., Estey, E.H., Naoe, T., Lengfelder, E., Büchner, T., Döhner, H., Burnett, A.K. & Lo-Coco, F. (2009) Management of acute promyelocytic leukemia: recommendations from an expert panel on behalf of the European LeukemiaNet. *Blood*, 113, 1875–1891.
13. Vardiman, J.W., Thiele, J., Arber, D.A., Brunning, R.D., Borowitz, M.J., Porwit, A., Harris, N.L., Le Beau, M.M., Hellström-Lindberg, E., Tefferi, A. & Bloomfield, C.D. (2009) The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukaemia: rationale and important changes. *Blood*, 114, 937–951.
14. Abadi U, Koren G, Lishner M. Leukemia and lymphoma in pregnancy. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2011; 25:277–291. doi: 10.1016/j.hoc.2011.01.001.

Кардіальні, акушерські та перинатальні аспекти патології клапанів серця

Давидова Ю. В., д.м.н., професор

Вади серця – це органічне ураження клапанів серця, його перетинок, великих судин і міокарда що призводить до порушення функції серця, застою крові в венах, тканинах і органах.

Набуті вади серця – аномалії і дефекти клапанів серця, його отворів або перетинок між камерами, судин, що відходять від нього, які призводять до порушення внутрішньосерцевої та системної гемодинаміки і, як наслідок, до розвитку гострої або хронічної недостатності кровообігу.

Єдиної класифікації набутих вад серця не існує, тому для окремих вад серця доцільно застосування найбільш поширених і обґрунтованих класифікацій, які враховують особливості клінічного стану, ступінь гемодинамічних порушень і показання до хірургічного лікування.

Класифікація набутих вад серця:

- етіологія: ревматична;
- неревматична (з уточненням);
- локалізація ураженого клапана (вид вади): мітральний, аортальний, тристулковий, легеневої артерії;
- характер ураження клапана (форма вади): стеноз, недостатність.

Розрізняють комбіновані і поєднані вади серця:

- комбіновані – при одночасній наявності стенозу і недостатності одного клапана;
- поєднані – при одночасному ураженні декількох клапанів.

Епідеміологія

Смертність від захворювань серцево-судинної системи стоїть на першому місці. Кількість хворих з набутими захворюваннями серцево-судинної системи збільшується. Поширеність клапанних вад ревматичного етіології складає 4,5%, але сьогодні значно зростає розповсюдження клапанної хвороби внаслідок неревматичних причин. Поширеність мітральної регургітації в поєднанні з пролапсом мітрального клапану становить 2–6% в популяції. Найпоширенішою причиною вад серця в Європі стало дегенеративне ураження аортального клапану. Поширеність аортальних вад серед жінок становить 1,4%. У світі щорічно імплантується від 250 000 до 280 000 протезів, з них частка механічних становить 55%,

а біологічних – 45%. Число протезування збільшується в середньому на 5–7% на рік (біологічних – на 8–11%, механічних – на 3–5%).

Як набуті, так і вроджені вади серця є важливими причинами материнської і перинатальної захворюваності і смертності. Стеноз клапанного отвору у вагітних асоціюється з більш високим ризиком ускладнень, ніж регургітація. Вагітність у жінок з вадами клапанів лівих камер серця супроводжується більшою кількістю ускладнень, ніж при ураженні клапанів правих камер серця. У жінок з механічними протезами можуть спостерігатись особливі проблеми, що пов'язані з антикоагуляційною терапією [1, 2, 6, 8, 9].

Стеноз клапанів серця

При стенозі клапана серця збільшення серцевого викиду призводить до підвищення градієнта тиску в ділянці клапана і до ризику ускладнень у вагітної жінки і плоду.

Мітральний стеноз

Вагітність погано переноситься у хворих з середньотяжким або тяжким мітральним стенозом. Серед ревматичних вад серця мітральний стеноз є основною причиною захворюваності і смертності вагітних жінок. Діагноз встановлюється за допомогою ехокардіографії. Градієнт тиску і розмір правого передсердя прямо не відображають тяжкість мітрального стенозу під час вагітності, але мають важливе прогностичне значення. Оцінку анатомії мітрального клапана та кількісні показники регургітації мають особливу роль, якщо планується черезшкірна комісуротомія. Проба з навантаженням проводиться для оцінки симптомів і визначення толерантності до фізичного навантаження.

Ризик декомпенсації вади залежить від тяжкості мітрального стенозу. Серцева недостатність часто розвивається у вагітних жінок з середньо-тяжким та тяжким мітральним стенозом (площа клапанного отвору менше 1,5 см²), особливо в другому і третьому триместрах навіть при безсимптомній ваді. Серцева недостатність часто прогресує. Може розвинути набряк легенів, особливо якщо діагноз мітрального стенозу не встановлений або виникає фібриляція передсердь (ФП). Вона додатково збільшує ризик тромбоемболічних ускладнень. Симптоми можуть спостерігатися у жінок з легким мітральним стенозом, проте вони звичайно неважкі і добре переносяться.

Акушерські ускладнення в основному відображають ризик розвитку гострої серцевої недостатності до або відразу після пологів; ймовірність їх залежить від наявності клінічних симптомів і тиску в легеневій артерії. Частота недоношеності становить 20–30%, внутрішньоутробної затримки росту – 5–20%, мертвородження 1–3%. Ризик ускладнень у новонароджених вище у жінок з III–IV функціональним класом за NYHA [4, 7, 8, 10, 11].

Ведення вагітності

Усім жінкам із середньотяжким або тяжким мітральним стенозом, навіть безсимптомним, вагітність не рекомендується. Оперативне втручання, переважно черезшкірне, слід виконати до вагітності.

Спостереження. Залежно від стану гемодинаміки клінічне обстеження та ехокардіографію слід проводити кожен місяць або один раз за два місяці. Пацієнток з легким мітральним стенозом доцільно обстежувати в кожному триместрі і перед пологамі.

Медикаментозна терапія. Якщо є симптоми або легенева гіпертонія (розрахунковий систолічний тиск у легеневій артерії ≥ 50 мм рт. ст. за даними ехокардіографії), слід обмежити фізичну активність і призначити селективні $\beta 1$ -адреноблокатори. При збереженні симптомів можуть застосовуватися діуретики, однак слід уникати високих доз. Лікувальна антикоагуляція рекомендується при пароксизмальній або постійній формі ФП, тромбозі лівого передсердя і тромбоемболії в анамнезі. Лікування антикоагулянтами обґрунтовано також у жінок з середньо-тяжким та тяжким мітральним стенозом, у яких визначаються ехосигнали в порожнини лівого передсердя (тромби), дилатація цієї камери серця (≥ 40 мл/м²), низький серцевий викид або застійна серцева недостатність, так як в цих випадках ризик розвитку тромбоемболій дуже високий.

В разі наявності активності рематойдного процесу, що підтверджено лабораторними показниками або швидким прогресуванням стенозу, показано призначення біциліну-3 та біциліну-6, нестероїдних протизапальних засобів у разі відсутності протипоказань [2, 3, 8, 11].

Втручання під час вагітності. Черезшкірну мітральну комісуротомію краще провести після 20 тижнів гестації. Вона доцільна лише при відсутності протипоказань у жінок з III/IV функціональним класом по NYHA та/або розрахунковим систолічним тиском у легеневій артерії ≥ 50 мм рт. ст., незважаючи на оптимальну медикаментозну терапію.

Пологи. У пацієнток з легким мітральним стенозом, а також у жінок із вадою середньої тяжкості та тяжкою вадою, серцевою недостатністю I-II функціонального класу за NYHA за відсутності легеневої гіпертензії можливі пологи через природні родові шляхи. Кесарів розтин проводять пацієнткам із середньотяжким і важким мітральним стенозом із серцевою недостатністю III-IV функціонального класу за NYHA або легеневою гіпертензією, що зберігається незважаючи на медикаментозну терапію, якщо не можна провести черезшкірну мітральну комісуротомію або вона виявляється неефективною [8,11].

Стеноз аортального клапана

У жінок репродуктивного віку основна причина стенозу – вроджений двостулковий аортальний клапан. Симптоми можуть бути відсутні навіть при вираженому аортальному стенозі. Іноді вони вперше виникають під час вагітності. Для підтвердження діагнозу необхідно провести ехокардіографію. Жінкам з безсимптомним аортальним стенозом до вагітності рекомендується провести пробу з фізичним навантаженням, щоб підтвердити відсутність симптомів, оцінити толерантність до навантаження, реакцію АТ, можливість появи аритмії та/або необхідність в оперативному втручанні. У жінок з двостулковим аортальним клапаном до і під час вагітності слід вимірювати діаметр аортального отвору.

Ризик розвитку ускладнень з боку серця під час вагітності залежить від важкості стенозу і наявності симптомів. У пацієнток з безсимптомним легким або середньотяжким аортальним стенозом вагітність переноситься добре. У жінок

з важким аортальним стенозом також можливо сприятливий перебіг вагітності, якщо під час проби з навантаженням у них відсутні симптоми і спостерігається адекватна відповідь артеріального тиску на навантаження. Збільшення серцевого викиду може призвести до різкого зростання градієнта тиску в області аортального клапана. Серцева недостатність розвивається приблизно у 10% хворих з важким аортальним стенозом, а аритмії – у 2–25%. Смертність в даний час низька за умови адекватного ведення. У жінок з двостулковим аортальним клапаном можуть розвинути дилатація та розшарування стінки аорти.

Частота акушерських ускладнень вище у пацієток з тяжким аортальним стенозом (у 13% – ускладнення, пов'язані з артеріальною гіпертонією, передчасні пологи). Частота передчасних пологів, внутрішньоутробної затримки росту і низької маси тіла при народженні досягає 25% у пацієток із середньотяжким і тяжким аортальним стенозом [8, 9, 10, 11].

Ведення вагітності

Всім пацієнткам з важким аортальним стенозом, що супроводжується клінічними симптомами, і жінкам з безсимптомною вадою і порушеною функцією лівого шлуночка або зниженням толерантності до фізичного навантаження вагітність не рекомендується. До вагітності слід провести вальвулопластику або протезування аортального клапана.

Вагітність не протипоказана пацієнтам з безсимптомною вадою (навіть важкою), якщо розмір і функція лівого шлуночка і результати проби з фізичним навантаженням нормальні і відсутня виражена гіпертрофія лівого шлуночка (товщина задньої стінки ≥ 15 мм). Крім того, повинні бути відсутні ознаки прогресування стенозу. Незалежно від наявності симптомів доцільність оперативного втручання до вагітності слід обговорювати у всіх жінок з діаметром висхідної аорти ≥ 50 мм (27,5 мм/м²).

Спостереження. Під час вагітності пацієнтка повинна знаходитися під постійним наглядом досвідчених фахівців. При тяжкому аортальному стенозі рекомендується щомісячно або один раз на два місяці проводити обстеження серця, включаючи ехокардіографію, щоб оцінити клінічну симптоматику, прогресування вади та інші ускладнення.

Медикаментозна терапія. Якщо під час вагітності розвивається серцева недостатність, призначають медикаментозну терапію і обмежують фізичну активність. Можуть бути використані діуретики. Для контролю частоти серцевих скорочень у хворих на ФП застосовують бета-адреноблокатори або недигідропіридінові антагоністи кальцію. Якщо препарати обох груп протипоказані, можливе призначення дигоксину.

Втручання під час вагітності. Жінкам з вираженими клінічними симптомами, такими, що не відповідають на медикаментозну терапію, при наявності загрозливих для життя симптомів доцільно виконувати протезування аортального клапана після кесаревого розтину [8, 10].

Пологи. У жінок з важким аортальним стенозом, особливо якщо симптоми виникають у другій половині вагітності, кращим методом розродження є кесарів розтин під загальною анестезією. У жінок з нетяжким стенозом розродження краще проводити вагінальним шляхом. За можливості, уникати проведення регі-

онарної анестезії у зв'язку з можливим зниженням периферичного судинного опору під час її проведення [2, 8].

Регургітація

Мітральна і аортальна регургітація

Мітральна і аортальна регургітація у жінок репродуктивного віку може бути ревматичного, вродженого і дегенеративного походження. Додатковими факторами, що сприяють розвитку регургітації, можуть бути вальвулопластика в анамнезі та інфекційний ендокардит. Рідкісна причина гострої регургітації під час вагітності – антифосфоліпідний синдром. Недостатність клапанів лівих камер серця асоціюється з більш низьким ризиком ускладнень під час вагітності, ніж стеноз клапанного отвору, так як зниження периферичного судинного опору призводить до зменшення об'єму регургітації. Важка регургітація з дисфункцією лівого шлуночка переноситься погано, як і тяжка гостра недостатність клапана серця. Обстеження бажано проводити до вагітності. Воно повинно включати в себе оцінку симптомів та ехокардіографію (визначення тяжкості регургітації, вимір розмірів і функції лівого шлуночка). Пацієнткам з середньоважкою і важкою регургітацією рекомендується виконання проби з фізичним навантаженням до вагітності. У жінок з аортальною регургітацією, особливо з двостулковим аортальним клапаном, слід вимірювати діаметр висхідної аорти.

Ризик розвитку серцево-судинних ускладнень у жінки залежить від тяжкості регургітації, симптомів і функції лівого шлуночка. У жінок з тяжкою регургітацією, що супроводжується клінічними симптомами або порушенням функції лівого шлуночка, є високий ризик розвитку серцевої недостатності. У пацієнток з безсимптомною вадою і нормальною функцією лівого шлуночка основними ускладненнями є аритмії. У жінок з вродженими вадами серця виражена недостатність атріовентрикулярного клапана супроводжується ускладненнями з боку серця під час вагітності. Це частково може бути наслідком дисфункції шлуночків. Можливо наростання регургітації.

Збільшення ризику акушерських ускладнень відмічено не було. При регургітації, що супроводжується симптомами, збільшується ризик ускладнень у новонародженого [3, 8].

Ведення вагітності

Пацієнток з тяжкою регургітацією в поєднанні з симптомами або порушенням функції або дилатацією лівого шлуночка слід спрямувати на операцію до вагітності (згідно з рекомендаціями щодо лікування вад серця).

Спостереження. Пацієнток з легкою і помірною регургітацією слід спостерігати кожні три місяці (при важкій регургітації – кожний 1–2 місяці). План спостереження вибирають індивідуально з урахуванням клінічного стану.

Медикаментозна терапія та втручання під час вагітності. При затримці рідини в організмі зазвичай можливо медикаментозне лікування. При тяжкій гострій регургітації з серцевою недостатністю, рефрактерної до терапії, іноді не вдається уникнути оперативного втручання під час вагітності. Якщо плід достатньо зрілий, то перед операцією на серці доцільно виконати розродження.

Пологи. При наявності клінічних симптомів регургітації, серцевої недостатності розродження проводиться під епідуральною анестезією з вкороченням другого періоду.

Трикуспідальна недостатність

Трикуспідальна регургітація зазвичай відносна, функціональна (дилатація отвору, пов'язана з перевантаженням правого шлуночка тиском або об'ємом), хоча вона може бути наслідком ендокардиту або аномалії Ебштейна. Діагноз встановлюють на підставі клінічного обстеження та ехокардіографії. Ризик розвитку серцево-судинних ускладнень у жінки залежить від тяжкості первинного ураження лівих камер серця і легеневої гіпертензії. Однак він може збільшитися у пацієток з тяжкою трикуспідальною регургітацією або дисфункцією правого шлуночка. У жінок з вродженими вадами серця помірна або важка трикуспідальна недостатність може супроводжуватися розвитком серцево-судинних ускладнень (вони переважно залежать від функції шлуночка), в основному серцевими аритміями.

Навіть при важкій трикуспідальній регургітації з серцевою недостатністю під час вагітності зазвичай можливо консервативне лікування. Якщо до або під час вагітності необхідно оперативне втручання на клапанах лівих камер серця, то при важкій трикуспідальній недостатності показано додаткове відновлення функції трикуспідального клапана. Оперативне втручання на трикуспідальному клапані можливо також у хворих з помірною трикуспідальною регургітацією, що, зокрема, супроводжується дилатацією клапанного отвору (≥ 40 мм). При важкій недостатності трикуспідального клапана, що супроводжується клінічними симптомами, реконструктивну операцію краще провести до вагітності. Практично у всіх випадках переважний шлях розродження – вагінальний [2, 8].

Механічні протези і антикоагулянтна терапія

Пацієнтки з адекватно функціонуючим протезом клапана серця зазвичай добре переносять вагітність. Але необхідність антикоагуляційної терапії призводить до появи особливих проблем, враховуючи ризик тромбозу клапана, геморагічних ускладнень і ускладнень у новонародженого. Вагітність асоціюється з підвищеним ризиком ускладнень у жінки. Цей ризик залежить від схеми антикоагуляції під час вагітності та якості контролю за антикоагуляційними препаратами. До вагітності слід оцінити клінічні симптоми та функцію шлуночків і протезованого або нативного клапанів.

Імплантація механічного протезу клапана підвищує ризик тромбоутворення, який додатково підвищується при вагітності. Будь-які схеми антикоагуляційної терапії збільшують ризик невиношування вагітності і геморагічних ускладнень, включаючи ретроплацентарну гематому, які призводять до передчасних пологів і смерті плода. Пероральні антикоагулянти проникають через плаценту, а їх застосування в першому триместрі призводить до розвитку ембріопатії в 0,6–10% випадків. НФГ і НМГ не проникають через плацентарний бар'єр і не викликають ембріопатію. Заміна пероральних антикоагулянтів на НФГ у перші 6–12 тижнів вагітності знижує ризик розвитку вроджених вад. Частота їх була низькою (2,6%) у дослідженні з невеликою кількістю жінок, коли доза варфарину

становила менше 5 мг, і сягала 8% при збільшенні дози ≥ 5 мг. Залежність ембріотоксичної ефекту від дози була нещодавно підтверджена в іншому дослідженні. При лікуванні пероральними антикоагулянтами в першому триместрі вади ЦНС розвивалися у 1% дітей. При призначенні пероральних антикоагулянтів у другому і третьому триместрах відзначається низький ризик розвитку невеликих аномалій ЦНС. Вагінальні пологи на тлі прийому цих препаратів протипоказані, враховуючи ризик внутрішньочерепної кровотечі у плода [1, 2, 6, 8].

Ведення вагітності

При виборі тактики ведення слід враховувати наявність дисфункції клапана і шлуночка, тип і локалізацію протезу (ів), а також наявність тромбозу клапана в анамнезі. Жінку слід інформувати про переваги і недоліки різних схем антикоагулянтної терапії. Жінка і її партнер повинні розуміти, що пероральні антикоагулянти сьогодні є найбільш ефективними засобами профілактики тромбозу клапанів і, відповідно, самою безпечною схемою антикоагуляції для жінки. З іншого боку, слід обговорити ризик розвитку ембріопатії та кровотечі у новонародженого, який залежить від дози перорального антикоагулянту. Слід також враховувати прихильність до попередньої антикоагулянтної терапії. Обрану схему лікування необхідно детально спланувати.

Спостереження. Ефективність антикоагуляції слід контролювати щотижня. Доцільно також проводити щомісячне клінічне обстеження, що включає ехокардіографію.

Медикаментозна терапія. Основна мета антикоагуляції – профілактика тромбозу клапана, який може закінчитися летальним результатом, як у матері, так і плода. Доцільно виконувати наступні рекомендації. До вагітності показане лікування пероральними антикоагулянтами. Введення НФГ або НМГ під час вагітності менш ефективно і, враховуючи високий ризик тромбозу клапана на фоні гепаринотерапії і низький ризик розвитку ускладнень у плода, при лікуванні пероральними антикоагулянтами у другому та третьому триместрах.

Продовження прийому пероральних антикоагулянтів протягом всієї вагітності обґрунтовано, якщо доза варфарину становить < 5 мг/добу (або фенпрокумона < 3 мг, або аценокумаролу < 2 мг), так як в цьому випадку ризик розвитку ембріопатії є низьким, а пероральні антикоагулянти у великих дослідженнях були найефективнішими засобами профілактики тромбозу клапана. При цьому ризик ембріопатії становить $< 3\%$.

Якщо пацієнтка приймає пероральні антикоагулянти в більш високих дозах, то на 6–12 тижнів вагітності вони можуть бути замінені на НФГ у дозі, підібраній під контролем АЧТЧ щотижня (воно має бути, принаймні, в 2 рази вище в порівнянні з контролем; якщо ризик тромбозу високий, проводять внутрішньовенну інфузію гепарину). Альтернативою може бути продовження терапії пероральними антикоагулянтами, якщо пацієнтка дає інформовану згоду. В європейських клініках рекомендовано проводити антикоагуляційну терапію еноксапарином. Стартова доза еноксапарину складає 1 мг/кг, а далтепарину – 100 МО/кг. Препарати вводять два рази на день підшкірно. Дозу підбирають з урахуванням збільшення маси тіла під час вагітності і анти-Ха активності. Не рекомендується додавати ацетилсаліцилову кислоту до цієї схеми, оскільки ефективність і безпе-

ка такого підходу у вагітних жінок не доведені. Використання НМГ в першому триместрі вагітності обмежені, так як даних про їх ефективність та безпеки недостатньо, оптимальні дози, що дозволяють попередити тромбоз клапана і уникнути кровотечі, залишаються невизначеними, а визначення рівня анти-Ха не завжди доступно [1, 3, 8].

Незалежно від обраної схеми анти коагуляції, необхідно ретельно контролювати її ефективність. При лікуванні пероральними антикоагулянтами МНВ вимірюють кожний тиждень. Цільовий рівень МНВ (2,2–3) обирають з урахуванням типу і локалізації протезованого клапана. При лікуванні НФГ АЧТЧ слід контролювати щотижня; цей показник повинен збільшитися, принаймні, в 2 рази в порівнянні з контролем.

Діагностика і лікування тромбозу клапана. Якщо у жінки з механічним протезом клапана розвивається задишка та/або емболія, необхідно негайно провести трансторакальну, а потім черезстраховідну ехокардіографію для виключення тромбозу клапана. Лікування тромбозу клапана у вагітних жінок включає в себе оптимізацію антикоагуляції шляхом внутрішньовенного введення гепарину та поновлення прийому пероральних антикоагулянтів у пациенток, які не перебувають у критичному стані. При неефективності антикоагуляції і обструкції кровообігу показано хірургічне втручання. Більшість фібринолітичних препаратів не проникають через плаценту, однак вони можуть викликати емболію (10%) і ретроплацентарну кровотечу. Досвід застосування фібринолітиків у вагітних жінок обмежений. Фібриноліз обґрунтований, якщо жінка перебуває у критичному стані, а негайне хірургічне втручання неможливе. Жінку (якщо вона здатна сприйняти інформацію, за своїм станом) слід інформувати про ризик, пов'язаний з фібринолітичною терапією.

Пологи. Перевагу слід надавати плановим вагінальним пологам. Перед пологами пацієнтку переводять на гепарин. Доцільно проводити плановий кесарів розтин, особливо у пацієток з високим ризиком тромбозу клапанів, з метою обмеження тривалості перерви в лікуванні пероральними антикоагулянтами. Кесарів розтин проводять, якщо пологова діяльність починається на тлі прийому препаратів цієї групи [5, 7, 8].

Узагальнені рекомендації по веденню жінок з вадами клапанів серця

Мітральний стеноз:

- при наявності симптомів серцевої недостатності або легеневої гіпертензії рекомендовано обмеження фізичної активності та застосування селективних бета1-адреноблокаторів;
- якщо симптоми застою крові зберігаються, незважаючи на лікування бета-адреноблокаторами, призначають діуретики;
- пацієнткам з важким мітральним стенозом втручання на клапані слід провести до вагітності;
- терапевтична антикоагуляційна терапія рекомендується хворим з фібриляцією передсердь, при наявності тромбу у лівому передсерді або емболіями в анамнезі;
- черезшкірна мітральна комісуротомія під час вагітності обґрунтована при наявності виражених симптомів серцевої недостатності або підвищення

систолічного тиску в легеневій артерії >50 мм рт.ст., незважаючи на медикаментозну терапію.

Аортальний стеноз:

- пацієнткам з важким аортальним стенозом втручання на клапані до вагітності показано в наступних випадках:
- наявність симптомів серцевої недостатності;
- дисфункції лівого шлуночка (фракція викиду $<50\%$).
- пацієнткам з важким безсимптомним аортальним стенозом втручання на клапані проводять до вагітності, якщо у них виникають симптоми серцевої недостатності, зниження АТ під час проби з фізичним навантаженням.

Регургітація:

- пацієнткам з важкою аортальною або мітральною регургітацією, що супроводжується симптомами або порушенням функції шлуночків, або дилатацією шлуночків, показане оперативне лікування до вагітності;
- при появі симптомів у вагітних жінок з клапанною регургітацією показане медикаментозне лікування.

Механічні протези клапанів:

- у другому і третьому триместрах вагітності (до 36-го тижню) рекомендується лікування пероральними антикоагулянтами;
- змінювати схему антикоагуляції під час вагітності слід в стаціонарі;
- якщо пологова діяльність починається на тлі прийому пероральних антикоагулянтів, рекомендується кесарів розтин;
- на 36-му тижні вагітності рекомендується скасувати пероральні антикоагулянти і призначити НФГ під контролем АЧТЧ (≥ 2 рази порівняно з контролем), або під контролем активності Анти X фактору;
- введення НФГ припиняють за 4–6 год. до пологів і відновлюють через 4–6 год. після пологів за відсутності кровотечі;
- якщо у жінок з механічним клапаном серця раптово виникає задишка та/або розвиваються емболії, необхідно негайно провести ехокардіографію;
- продовження прийому пероральних антикоагулянтів у першому триместрі можливо, якщо доза варфарину, що необхідна для терапевтичної антикоагуляції, становить <5 мг/, при наявності інформованої згоди пацієнтки;
- якщо необхідна доза варфарину перевищує 5 мг/добу (фенпрокумону – >3 мг/добу або аценокумаролу – >2 мг/добу), то на 6–12-й тижні вагітності пероральні антикоагулянти можуть бути замінені на НФГ під контролем АЧТЧ (≥ 2 раз порівняно з контролем; при наявності високого ризику – внутрішньовенно);
- якщо необхідна доза варфарину становить <5 мг/добу (фенопрокумона – <3 мг/добу або аценокумаролу – <2 мг/добу), рішення про скасування пероральних антикоагулянтів на 6–12-му тижні вагітності і заміні їх на НФГ у ретельно підібраних дозах (див. вище) приймають індивідуально [8].

Список літератури

1. Balci A, Sollie-Szarynska KM, van der Bijl AG, et al. Prospective validation and assessment of cardiovascular and offspring risk models for pregnant women with congenital heart disease. *Heart* 2014;100:1373–81.
2. Frishman WH, Elkayam U, Aronow WS. Cardiovascular drugs in pregnancy. *Cardiol Clin* 2012;30:463–91.
3. Kela M, Buddhi M. Combined mitral and aortic stenosis in parturient: Anesthesia management for labor and delivery. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol* 2017;33:114–6.
4. Nanna M, Stergiopoulos K. Pregnancy complicated by valvular heart disease: an update. *J Am Heart Assoc* 2014;3: e000712.
5. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, et al. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2014;63: e57–185.
6. Norrad RS, Salehian O. Management of severe mitral stenosis during pregnancy. *Circulation* 2011;124:2756–60.
7. Regitz-Zagrosek V, Gohlke-Ba C, Iung B, Pieper PG. Management of cardiovascular diseases during pregnancy. *Curr Prob Cardiol.* 2014;39(4):85–151.
8. 2018 ESC Guidelines for the management of cardiovascular diseases during pregnancy: The Task Force for the Management of Cardiovascular Diseases during Pregnancy of the European Society of Cardiology (ESC). Volume 39, Issue 34, 07 September 2018, Pages 3165–3241.
9. Davydova Iu, Ogorodnyk A, Butenko L. Obstetric cardiology: what's new's new in the XXI century. *Здоровье женщины.* 2014;(6):19–21.
10. Давыдова ЮВ, Задорожная ТД, Бутенко ЛП, Лиманская АЮ, Огородник АА, Мокрик АН. Профилактика гипоксических фетальных осложнений у беременных с врожденными пороками сердца и анемией. *Перинатология та педіатрія.* 2016;(2):43–8.
11. Давыдова ЮВ, Лиманская АЮ, Бутенко ЛП. Профилактика инфекционных осложнений после кесарева сечения у женщин с оперированными врожденными пороками сердца и анемией. *Перинатология та педіатрія.* 2016;(3):15–9.

Гестаційна анемія

Кирильчук М. Є., д.м.н.

Анемія – це клінічно-гематологічний синдром, який характеризується зниженням нижче норми концентрації гемоглобіну і/або еритроцитів в організмі, що призводить до зменшення здатності крові транспортувати кисень до тканин.

Епідеміологія

Поширеність анемії у вагітних безпрецедентна – від 20% до 80% жінок залежно від економічного рівня країни. За даними ВООЗ на 2014 р., на анемію страждає близько 1,62 мільярди (23,1%) населення планети [1]. З 1995 року рівень глобальної поширеності анемії серед невагітних жінок, вагітних жінок і дітей віком до 5 років знизився незначною мірою – з 33% до 29%, з 43% до 38% і з 47% до 43%, відповідно [2]. Анемія зазвичай пов'язана з дефіцитом заліза, фолієвої кислоти та вітаміну А. У світі щороку даний синдром спостерігається у 38,2% вагітних, важка анемія (визначається як анемія з рівнем гемоглобіну < 70 г/л) – у 0,8 мільйона вагітних. Найбільш висока поширеність анемії серед вагітних в регіонах Південно-Східної Азії (48,7%) і Африки (46,3%), середня поширеність відзначається в регіоні Східного Середземномор'я (38,9%), найнижча – в регіонах Західної частини Тихого океану (24,3%), Америки (24,9%) і Європейському регіоні (25,8%) [3, 4]. Обстеження 2000 жінок виявило коливання частоти анемії протягом вагітності від 28,1% до 42,7% з переважанням нормоцитарної нормохромної (65,3%) анемії [5]. В Україні на залізодефіцитну анемію припадало 1457,7 (90,35%) на 100000 населення в 2013 році та 1372,8 (90,59%) в 2014 році [6]. Серед екстрагенітальної патології у вагітних анемія займає провідну позицію та розвивається у 26–34% вагітних, а у 2018 році становила 27,97% (від 17,85% у Волинській до 38,3% у Миколаївській областях) [7, 8].

Етіологія

За даними ВООЗ, основними чинниками, що сприяють анемії, є паразитарні хвороби, такі як малярія, анкілостомідози і шистосомоз в районах ендемічних за цими захворюваннями. Крім того, розвитку анемії сприяють хронічні інфекції: туберкульоз, ВІЛ-інфекція, а також гемоглобінопатії, наприклад, серповидноклітинна анемія [3, 4]. До розвитку анемії у вагітних можуть призвести: зниження надходження в організм заліза (Fe) з їжею, порушення всмоктування його в кишечнику, кровотечі травного тракту, статевих шляхів, деякі хронічні захворювання (пієлонефрит, гепатит, автоімунні хвороби тощо), короткий інтергенетичний інтервал, ІМТ < 18,5, вік ≥ 35 років тощо [9, 10]. Досить великий вплив на кровотворення чинять статеві гормони.

Отже, анемії можуть бути викликані найрізноманітнішими причинами, а саме:

- крововтратою (постгеморагічні);
- порушенням процесу кровотворення (утворення гемоглобіну (залізодефіцитні), синтезу порфіринів, синтезу ДНК і РНК (мегалобластні анемії);
- пригніченням проліферації клітин кісткового мозку (апластичні) – спадковою і набутою;
- прискореним кроворуйнуванням (гемолітичні) – спадковим та набутих [4, 9].

За етіологією, згідно класифікації ВООЗ (1992), анемії поділяють наступним чином (в дужках наведено кодування за МКХ-10):

Анемії, пов'язані з харчуванням:

- залізодефіцитні (D50);
- B¹²-дефіцитні (D51);
- фолієводефіцитні (D52);
- інші, пов'язані з харчуванням (D53).

Гемолітичні анемії:

- внаслідок ферментних порушень (D55);
- таласемія (D56);
- серпоподібні порушення (D57);
- інші спадкові гемолітичні анемії (D58);
- набута гемолітична анемія (ізоімунна, трансімунна, гетероімунна (гаптені) (D59).

Апластичні анемії:

- набута чиста червоноклітинна аплазія (еритробластопенія) (D60);
- інші апластичні анемії (D61);
- гостра постгеморагічна анемія (D62).

Анемії при хронічних хворобах (D63):

- новоутвореннях (D63.0);
- інших хронічних хворобах (D63.8).

Інші анемії (D64).

Мієлодиспластичні синдроми (рефрактерна анемія) (D48).

Анемія, що ускладнює вагітність, пологи та післяпологовий період (O 99.0).

Ступінь тяжкості анемії визначають за концентрацією гемоглобіну:

- легкий 100–109 (104) г/л;
- середній 70–99 г/л;
- важкий <70 г/л.

У вагітних нормальним вважають Hb $\geq$ 110 (105 у II триместрі) г/л.

Понад 90% анемії у вагітних спричинені дефіцитом заліза, саме тому цій патології приділяється така велика увага. Часто залізодефіцит поєднується з дефіцитом фолієвої кислоти (вітамін B⁹) та вітаміну B¹² [3, 4]. Для профілактики та лікування залізо- та фолієводефіцитної анемії не потрібна допомога гематолога, це можуть та повинні проводити акушери-гінекологи жіночих консультацій. А решта анемії – компетенція спеціалістів гематологів.

Залізодефіцитна анемія (ЗДА) знаходиться на першому місці серед станів, асоційованих з вагітністю [3]. Латентний залізодефіцит фактично формується у 100% вагітних жінок до 40 тижнів. До кінця вагітності обов'язково настає зменшення сумарних запасів Fe в організмі матері, загальна втрата Fe до закінчення вагітності

складає 1200–1400 мг. З них 450 мг йде на приріст маси еритроцитів, близько 90 мг – на формування плаценти та пуповини, 270 мг – на забезпечення росту плода. Для повного відновлення запасів цього мікроелемента жінці потрібно не менше 2–3 років [9,11].

Патогенез

Всмоктування Fe відбувається у дванадцятипалій кишці, де воно потрапляє до цитоплазми ентероциту, мембрана якого пристосована для транспорту лише двовалентного (гемового) заліза [12]. Для всмоктування тривалентного Fe останньому потрібно відновитись до двовалентного стану за допомогою фероредуктази (цитохрома В) [13]. Кишкові ентероцити абсорбують залізо до тих пір, доки ним не насичиться депо, після чого всмоктування знижується або зовсім припиняється [9]. У цитоплазмі двовалентне Fe шляхом окислення трансформується в тривалентну форму, потім зв'язується апотрансферином й системою воротної вени транспортується до печінки, кісткового мозку та інших органів, які потребують іони Fe. Найбільша кількість рецепторів, тропних до іонів Fe, знаходиться на мембранах міоцитів та еритробластів. Процес перетворення ретикулоцита на зрілий еритроцит багатоступінчастий та складний. Для цього необхідно забезпечити кисле середовище, присутність іонів міді та інших мікроелементів (цинку, селену, нікелю, кобальту), вітамінів (групи В, С, РР та Є), гормонів (соматотропін, тироксин, паратгормон, тиреокальцитонін).

У цитоплазмі клітин (в основному печінки та селезінки) відбувається депонування Fe у вигляді білка феритину (апоферитинова оболонка та ядро з гідроксифосфату заліза). Одна молекула феритину зв'язує до 4000 атомів Fe [9].

Нестача аліментарного Fe стає сигналом до використання «стратегічного запасу». Спочатку непомітно зменшується до повного зникнення депо заліза – фери-

тин, потім організм компенсує залізодефіцит за рахунок транспортного і тканинного Fe, втрати якого жінка також не відчуває (рис. 1). За концентрацію гемоглобіну, що відповідає за забезпечення киснем плода, організм тримається до останнього і лише потім, коли всі ресурси використано, залізодефіцит з латентного стає явним і яскраво маніфестує розвитком анемії [4, 11].

Також при дефіциті Fe знижується кровотворна функція кісткового мозку, оскільки недостатньо «матеріалу» для синтезу гему (нефективний еритропоез).

ЧИ ПОТРІБНО ЗБАГАЧУВАТИ ХАРЧОВИЙ РАЦІОН ЗАЛІЗОМ, ЯКЩО ГЕМОГЛОБІН В НОРМІ?

Послідовність втрати заліза організмом при розвитку залізодефіциту (В. Медведь, 2019)



Рисунок 1. Послідовність втрати організмом заліза при розвитку залізодефіциту (Медведь В. І., Кирильчук М. Є., 2019)

У даному випадку концентрація гемоглобіну знижується, а кількість протопорфєрину в еритроцитах зростає. Оскільки функція транспортних білків не користується попитом, їм нічого переносити [9].

Крім підвищеної потреби в іонах Fe під час вагітності, певна роль у формуванні анемії належить збільшенню об'єму плазми крові зі значним відставанням пулу еритроцитів до 28–32 тижнів, що призводить до зниження кількості еритроцитів, гематокриту та гемоглобіну в межах 20% від рівня I триместру. Саме тому ВООЗ встановила нижню межу нормального гемоглобіну у II триместрі – 105 г/л.

Залізо відповідальне не тільки за синтез гемоглобіну, а й за забезпечення функцій імунокомпетентних клітин. Тканинна гіпоксія, що виникає внаслідок залізодефіциту, сприяє розвитку синдрому «метаболічної інтоксикації» і вторинної імунологічної недостатності [9].

Крім того, Fe в складі ферментних систем бере участь у багатьох біохімічних реакціях, а його нестача зміщує окисно-відновний баланс до вільно радикального та пероксидного окислення ліпідів. На цьому тлі метаболічні зміни ендометрію призводять до формування плацентарного ложа з грубими порушеннями [14]. *Порушений тканинний газообмін стимулює механізми пристосування, внаслідок чого збільшується маса плаценти, ємність капілярної сітки, прискорюється кровотік, частота серцевих скорочень та хвилинний об'єм (у матері і у плода), посилюється здатність фетального гемоглобіну швидко приєднувати та легко віддавати кисень тканинам. Навіть при легкій ЗДА в патогенезі плацентарної недостатності основне місце належить тканинній гіпоксії, у зрізах термінальних ворсин чітко видно вогнища гіперваскуляризації, що формуються [14–16]. При важкій формі анемії внаслідок зриву адаптації відбувається надлишкове проростання трофобласту (у міометрії), потовщення плацентарного бар'єру, нерівномірність дозрівання ворсин та інші аномалії, які в свою чергу посилюють гіпоксію [9, 16].*

Клініка

Незалежно від причини анемії клінічні ознаки залежать від темпів розвитку захворювання і компенсаційної здатності серцево-судинної та легеневої систем пристосуватися до гіпоксії тканин (*загальноанемічний або гіпоксичний синдром*). Більшість людей з легкою анемією не має ніяких скарг. Деякі можуть скаржитися на втоми, а також задишку і серцебиття, особливо після фізичних вправ. Пацієнти з тяжкою анемією часто мають симптоми в спокої і не в змозі переносити значні фізичні навантаження. У пацієнтів із порушеним міокардіальним резервом можуть розвинути прояви серцевої недостатності. Симптоми тяжкої анемії часто виходять за рамки серцево-судинної системи. Пацієнти іноді відчують запаморочення і головний біль, іноді непритомність, шум у вухах, запаморочення. Багато пацієнтів стають дратівливими й відчують труднощі зі сном або концентрацією уваги. Через те, що потік крові шунтується від шкіри, пацієнти можуть скаржитися на підвищену чутливість до холоду. Подібним чином шлунково-кишкові симптоми, такі як диспепсія, втрата апетиту або навіть нудота можуть бути пояснені шунтуванням крові від вісцеральної зони кровообігу [17]. Блідість шкіри не можна розглядати як специфічну ознаку, краще звертати увагу на колір шкіри на долонях, у зоні нігтьового ложа або на слизових оболонках порожнини рота і кон'юнктиви очей. Коли складки на долоні такі ж бліді, як і навколишня шкіра, пацієнт, як пра-

вило, має гемоглобін менше 70 г/л. Ознакою середньоважкої та важкої анемії може бути тахікардія та систолічний шум в перикардіальній ділянці, особливо в місці аускультатії легеневої артерії. Крім того, венозний шум може бути виявлений вздовж судин шиї. Ці дані зникають, коли пацієнт виліковується від анемії.

Сидеропенічний синдром, зумовлений порушенням роботи залізовмісних ферментів та білків при залізодефіциті. Його проявами можуть бути: м'язова слабкість (порушення тону сфінктерів), випадіння волосся, ламкість нігтів, атрофічні зміни слизових оболонок (фарингіт, гастрит), сухість шкіри, утруднення ковтання, відчуття «комка» у горлі (синдром Пламера-Вінсона), порушення нюху та смаку (бажання їсти крейду, сире тісто, сирий фарш, зубний порошок; пристрасть до запаху бензину, ацетону, фарби тощо).

Метаболічна інтоксикація настає внаслідок генералізованої гіпоксії периферичних тканин, що призводить до викиду ряду біологічно активних речовин: гістаміну, серотоніну, гепарину, пептидних гормонів. Клінічно: швидка втомлюваність, зниження пам'яті, головний біль (переважно у вечірні години); артеріальна гіпотенія, іноді субфебрилітет, клініка астеновегетативного синдрому.

Зміни функції різних органів і систем при ЗДА є не стільки наслідком недокрів'я, скільки тканинного дефіциту Fe. Доказом цього є невідповідність тяжкості клінічних проявів хвороби ступеню анемії та їхня поява вже в стадії прихованого дефіциту Fe [7, 9]. Під час вагітності анемія пов'язана з підвищеним ризиком материнської захворюваності та смертності (1В), а також з підвищеним ризиком перинатальної захворюваності та смертності, й має важливі потенційні наслідки для майбутнього нейророзвитку немовляти (2В) [4]. Дефіцит Fe з анемією або без неї пов'язують зі втомою матері, погіршенням якості життя та підвищенням ризику післяпологової депресії [4, 9].

Вплив анемії може викликати патологію матері та плода в різні періоди гестації, а також під час пологів та в післяпологовому періоді.

I. Під час вагітності:

- 1) плацентарна недостатність і гіпоксія плода;
- 3) прееклампсія та еклампсія;
- 2) невиношування та передчасні пологи.

II. Під час пологів:

- 1) слабка пологова діяльність;
- 2) гіпотонічна кровотеча;
- 3) народження маловагих дітей.

III. Після пологів:

- 1) гнійно-запальні захворювання у матері;
- 2) порушення здоров'я у дітей.

Результати проведеного недавно мета-аналізу свідчать про міцний причинно-наслідковий зв'язок між материнською ЗДА та ускладненнями пологів [18]. Дані метааналізу 18 досліджень з 1990 по 2018 рр. встановили, що між анемією матері під час вагітності та передчасними пологами існує тісний зв'язок (1,56 [95% ДІ: 1,25–1,95]), особливо збільшує частоту передчасних пологів існування анемії вже в I триместрі [19]. Це доводить, що прегравідарна підготовка – важливий засіб покращення результатів вагітності.

Материнська анемія була пов'язана зі значно більшим ризиком перинатальної (BP=1,5) та неонатальної (BP=2,7) смертності, низькою вагою (BP=1,3) та передчасними пологами (BP=1,6) в систематичному огляді та мета-аналізі досліджень, що проводились в країнах з низьким та середнім рівнем доходу [20]. Останні дослідження багатонаціонального населення в Англії (2017) та на півночі Індії (2016) підтвердили ці дані, було встановлено зв'язок між важкою антенатальною анемією, мертвнонародженням та перинатальною смертю, а також з малими для гестаційного віку немовлятами з низькою вагою при народженні та підвищеною післяпологовою крововтратою у матері [21, 22].

Крім перенесення кисню, Fe необхідне для передачі нервового імпульсу, енергетичного обміну та мієлінізації нервових волокон при формуванні мозку. Особливо це стосується ділянок мозку, пов'язаних з когнітивною обробкою, – гіпокамп і стріатум. У довгостроковому дослідженні описано порушення розвитку мовних навичок, дрібної моторики й здатності до навчання у дітей, народжених з низьким рівнем феритину в пуповинній крові [23]. Зменшення концентрації заліза у крові пуповини асоціюють зі зниженням слуху та грубими порушеннями когнітивних функцій [24]. Діти матерів із ЗДА, навіть якщо вона була скорегована до моменту пологів, схильні до ризику дефіциту заліза протягом всього дитячого віку, особливо від 6 до 12 місяців [23, 25].

Велике перспективне спостереження у 2 пологових службах у Великобританії виявило, що 60% жінок з Hb < 85 г/л мали підвищену післяпологову кровотрату, а у чверті жінок вона прогресувала до тяжкого ступеня [26]. Порушення скоротливості матки пов'язують з тканинною гіпоксією на тлі анемії. Виявлено міцний зв'язок між анемією в помірній або важкій формах при терміні вагітності 28 тижнів та важкістю кровотечі під час і після пологів [27].

Досліджено вплив низького рівня гемоглобіну у матері на імунологічні та харчові компоненти грудного молока на різних стадіях дозрівання. На відміну від контрольної групи, анемічні матері мали більш високий рівень загального білка в молоці, нижчий рівень IgA та IgG в молозиві, нижчий рівень білка C3 в молоці, нижчий рівень білка C4 в молозиві та перехідному молоці, більш високий вміст жиру в молозиві та нижчу калорійність у зрілому молоці. В обох групах ліпаза була нижчою у зрілому молоці, а концентрація Fe була однаковою. Перехідне та зріле молоко від анемічних матерів мали вищі значення залізо зв'язуючої здатності сироватки та нижчі значення індексу насиченості трансферину [28].

Діагностика

Переважає кількість ЗДА діагностується на підставі даних лабораторного обстеження. Згідно наказу МОЗ від 15.07.2011 №417, загальний клінічний аналіз крові проводиться тричі за весь період вагітності – однократно у кожному триместрі. Важливо запідозрити залізодефіцит до появи анемії. В аналізі крові слід оцінити стан кровотворення відповідно до фізіологічної норми по триместрах вагітності за рівнями: еритроцитів; гемоглобіну; кольорового показника; гематокриту; патологічних форм еритроцитів; ретикулоцитів, лейкоцитів, лейкоцитарної формули, тромбоцитів, ШОЕ [9].

Для виявлення ступеня залізодефіциту призначають додаткові біохімічні дослідження (на тлі відмови від прийому залізовмісних препаратів протягом 5–7 днів). *Критерії дефіциту заліза:*

- невелике зниження кількості еритроцитів $< 3,8 \times 10^{12}/\text{л}$;
- наявність мікроцитів у поєднанні з анізо- і поїкілоцитозом (RDW – red blood cell distribution width) $> 14\%$;
- гіпохромія еритроцитів (КП $< 0,86$);
- зниження рівня феритину ($< 30 \text{ мкг/л}$);
- зниження сироваткового заліза ($< 12,5 \text{ мкмоль/л}$);
- збільшення залізовв'язуючої здатності сироватки ($< 85 \text{ мкмоль/л}$);
- зменшення середнього об'єму еритроциту (mean corpuscular volume – MCV) $< 80 \text{ фл}$;
- зниження середнього вмісту Нв в еритроциті (mean corpuscular hemoglobin – MCH) $< 26 \text{ пг}$;
- зниження концентрації Нв в еритроциті (mean corpuscular hemoglobin concentration – MCHC) $< 320 \text{ г/л}$;
- зниження коефіцієнта насичення трансферина залізом $< 17\%$;
- збільшення концентрації розчинних трансферинових рецепторів (рТФР) $> 2,9 \text{ мкг/мл}$.

Детальне вивчення анамнезу, перебігу вагітності, історії хвороби разом з гематологічними та біохімічними показниками мають важливе значення для визначення типу анемії і в багатьох випадках для планування лікування. Як ми вже обговорили вище, анемії, які виникають внаслідок дефіциту мінералів (заліза), а також вітамінів, прогресують в кілька етапів (нормальна концентрація, негативний баланс, виснаження, явний дефіцит, анемія). Моніторинг показників раннього виснаження може запобігти прогресуванню від незначного дефіциту до відкритої анемії.

Фактори ризику дефіциту певних вітамінів і наявність відповідних симптомів часто дозволяють визначити можливу причину анемії або попередити лікаря про потенційну можливість появи анемії.

Помірний ступінь ризику ЗДА:

- тривале неповноцінне харчування;
- латентний залізодефіцит до вагітності;
- аномальні маткові кровотечі в анамнезі;
- ранній токсикоз;
- кров'янисті виділення під час вагітності (рясні або часті);
- багатоплідна вагітність.

Високий ступінь ризику ЗДА:

- якщо у вагітної є масивні тривалі або регулярні кровотечі будь-якої локалізації (носові, зі статевих шляхів, з гемороїдальних вузлів, з ясен, приховані шлунково-кишкові).

Ознаками сидеропенічного синдрому є зміни в імунній системі (зниження рівня лізоциму, В-лізину, комплементу, деяких імуноглобулінів, рівня Т- і В-лімфоцитів), функціональна недостатність печінки (гіпоальбумінемія, гіпопротромбінемія) [17].

Для уточнення характеру анемії необхідно дослідження кількості білірубину в крові, концентрації уробіліногену і жовчних пігментів в сечі, дослідження функції печінки, нирок, шлунково-кишкового тракту.

Згідно рекомендацій МОЗ України, критерієм діагностики ЗДА є: рівень гемоглобіну, мікроцитоз та знижений рівень ферритину [6, 7].

ЗДА слід диференціювати з іншими мікроцитарними анеміями (таласемії, сидеробластні анемії, отруєння свинцем та анемії, що пов'язані із хронічними захворюваннями, мієлодиспластичний синдром, гемодилуція, дефіцит міді, глютеніт хвороба). У складних випадках для проведення диференційної діагностики анемії виконується біопсія кісткового мозку.

Профілактика та лікування

Ведення пацієнтів із ЗДА необхідно починати з діагностики та корекції патології, яка призвела до розвитку дефіциту Fe. Медикаментозна терапія зводиться до зняття анемії (відновлення рівня гемоглобіну), терапії насичення (відновлення запасів заліза), підтримуючої терапії (збереження всіх депо заліза).

До цього часу рекомендована доза елементарного Fe для лікування його дефіциту становила 100–200 мг щодня, однак новітні дослідження свідчать, що нижчі дози або переривчастий прийом також може бути ефективним [3].

У разі діагностики анемії ВООЗ рекомендує 120 мг Fe до досягнення $Hb \geq 110$ г/л, потім відновлюють прийом профілактичної дози [3].

Залізовмісні лікарські засоби умовно поділяють на декілька груп:

I. Залежно від шляхів введення

- для перорального прийому;
- для парентерального введення.

II. За хімічною будовою:

- двовалентне (Fe^{2+});
- тривалентне (Fe^{3+}).

Більшості пацієнтів із ЗДА показані пероральні форми препаратів заліза, а у разі поганої переносимості його пероральних форм необхідно застосовувати парентеральні. Пероральні препарати заліза поділяються на іонні та неіонні. Серед іонних препаратів перевагу слід віддавати тим, що містять двовалентне залізо, біодоступність якого значно вища, ніж тривалентного.

З усіх доступних сьогодні варіантів солей двовалентного заліза (заліза сульфат, заліза фумарат, заліза глюконат тощо), рекомендовані добові дози наведені в таблиці 1 [4].

Таблиця 1

Вміст аліментарного заліза в пероральних препаратах заліза

Сіль заліза	Кількість у препараті	Вміст аліментарного заліза
Фумарат заліза	210 мг	65 мг
Заліза глюконат	300 мг	35 мг
Сульфат заліза	200 мг	65 мг

Серед сполук двовалентного заліза найкраще всмоктуються (у порядку зменшення): сульфат, глюконат, хлорид, фумарат. Найчастіше застосовують сульфат

заліза. Рандомізовані контрольовані випробування показали неефективність [29] та перевагу [30] орального сульфату Fe при лікуванні ЗДА під час вагітності та післяпологового періоду, що супроводжується швидким та стійким підвищенням рівня гемоглобіну.

Для покращення засвоєння Fe пацієнтам необхідно рекомендувати обмежити споживання чаю та кави, риби, солей кальцію, а також додатково вживати аскорбінову та бурштинову кислоту, фруктозу, цистеїн одночасно з препаратом.

Застосування сульфату Fe асоціюється з розвитком таких побічних явищ, як нудота, закріп або діарея, біль в ділянці живота тощо. Інші препарати солей Fe рідше спричиняють розвиток побічних явищ, оскільки містять нижчу дозу елементарного заліза. Вираженість диспептичних порушень може зменшуватись при вживанні препаратів після їжі, титруванні дози на кілька прийомів або використання засобів з пролонгованим вивільненням Fe. Оскільки близько 30% ЗДА асоційовані з дефіцитом фолатів, доцільно додатково приймати не менше 400 мкг фолієвої кислоти [3].

Препарати заліза в комбінації із фолієвою кислотою: заліза фумарат + фолієва кислота, комплекс заліза (III) гідроксиду з полімальтозою + фолієва кислота, заліза сульфат + фолієва кислота.

У випадку, коли пацієнтка жаліється на побічну дію препарату, то заміна одного лікарського засобу іншим може вирішити проблему (наприклад, на препарат двовалентного Fe з меншою дозою, на збагачене тривалентне Fe або ліпосомальне) [4, 9].

До препаратів **тривалентного заліза** належить заліза оксиду сахарат, комплекс заліза (III) гідроксиду з полімальтозою.

Для кращого засвоєння та обміну іонів Fe в деяких препаратах його поєднують з іншими мікроелементами або вітамінами. **Препарати заліза в комбінації з іншими лікарськими засобами:** заліза фумарат + фолієва кислота + ціанокобаламін; заліза амонійний цитрат + фолієва кислота + ціанокобаламін; заліза фумарат + фолієва кислота + ціанокобаламін + аскорбінова кислота + цинку сульфат; заліза сульфат + аскорбінова кислота; заліза сульфат гептагідрат + аскорбінова кислота; заліза глюконат + марганцю глюконат + міді глюконат; заліза сульфат гептагідрат + D-, L-серин.

Парентеральна терапія препаратами Fe проводиться за наступними показами:

- ЗДА важкого ступеня.
- Захворювання шлунково-кишкового тракту з порушеним всмоктуванням (ентерити, резекція тонкого кишечника).
- Непереносимість препаратів Fe при прийомі всередину (нудота, блювота, печія).
- Застосування інших препаратів, що не дозволяють продовжувати лікування.
- Необхідність швидкого насичення організму Fe (оперативні втручання, пологи).
- Лікування пацієнтки епобіокрином (наприклад, при нирковій недостатності), коли лімітуючим фактором є достатня кількість запасів та циркулюючого Fe [11].

Препарати заліза, **парентеральні форми:** заліза декстрин, заліза карбомальтоза, заліза (III) гідроксид сахарозний комплекс. Курсову дозу для пацієнтки вира-



Лінійка засобів Елевіт містить необхідні дози заліза у формі фумаратної солі

Саме фумаратну сіль
рекомендує Британське
товариство гематологів¹

Елевіт-комплекс 2* разом
зі вживанням продуктів,
багатих на залізо, призначений
для забезпечення вагітної
рекомендованою² дозою
заліза – від 30 мг

Елевіт® Пронаталь показаний
для запобігання розвитку
анемії та містить
рекомендовану для вагітних²
дозу заліза – 60 мг



Стандарти говорять: для профілактики анемії вагітним рекомендується
щоденний прийом заліза в дозі 30-60 мг у складі полівітамінно-мінеральних
комплексів²

Реклама лікарського засобу Елевіт® Пронаталь, призначена для використання на семінарах з медичної тематики. РП №UA/9996/01/01 від 05.07.2019.

Реклама дієтичної добавки Елевіт-комплекс 2, призначена для використання на семінарах з медичної тематики. Не є лікарським засобом.

1. Pavord S., Daru J. UK guidelines on the management of iron deficiency in pregnancy. British Journal of Haematology. 2020. V.188, Issue 6. P.819-830.

2. Наказ МОЗ України від 09.08.2022 № 1437 Про затвердження стандартів медичної допомоги «Нормальна вагітність».

* Дієтична добавка. Не є лікарським засобом.

СН-20230228-113

ховують за формулою: *маса тіла пацієнтки (кг) x концентрація гемоглобіна (г/100мл) x 2,5*. Важливо не порушувати технологію введення парентерального Fe, інакше залізо може виявити властивості капіляротоксичної отрути (зниження тону артерійол та венул до критичного зниження артеріального тиску).

Систематичні огляди та метааналізи виявили, що вагітні жінки, які отримували внутрішньовенно Fe, порівняно з пероральним залізом, частіше досягали цільового показника гемоглобіну, мали підвищений рівень гемоглобіну через 4 тижні і мали менше побічних ефектів [31, 32].

Також для лікування важкої анемії парентеральне Fe поєднують з рекомбінантним людським епобіокрином, при цьому важливими фактором ефективності лікування є достатня кількість запасів та циркулюючого Fe.

Про *ефективність лікування* пацієнтів із ЗДА препаратами Fe свідчить підвищення рівня гемоглобіну на ≥ 2 г/дл через 3 тижні терапії. Водночас проведений у 2015 р. аналіз результатів п'яти рандомізованих контрольованих досліджень продемонстрував, що підвищення рівня гемоглобіну на ≥ 1 г/дл через 14 днів терапії є точним предиктором її успішності в подальшому. На думку дослідників, визначення рівня гемоглобіну на 14-й день повинне допомагати клініцистам визначитися, наскільки доцільно продовжувати терапію пероральними формами препаратів заліза та чи варто перейти на їх парентеральне введення [33].

Трансфузія еритроцитів залишається методом лікування анемії, але не є патогенетично обґрунтованою тактикою терапії ЗДА, оскільки не поповнює вичерпаних запасів заліза в організмі. Цей метод є дорогим та потенційно небезпечним (біологічна безпека компонентів крові не є гарантованою), а тому може застосовуватися лише у разі виникнення станів, що загрожують життю пацієнта (за життєвими показаннями!). Означений метод слід призначати виключно у випадках необхідності надання миттєвої, цілеспрямованої допомоги хворим із анемією високого ступеня тяжкості, яка загрожує функціонуванню органів-мішеней (наприклад, при серцевій недостатності, значній гострій кровотечі, яку не вдається зупинити). Для пацієнтів, здорових в іншому плані, трансфузія еритроцитів асоціюється з несприятливими наслідками, у т.ч. гіперволемією (спостерігається приблизно у 1% осіб), паралельно з імунологічними та інфекційними загрозами [6].

Доцільність трансфузії еритроцитів розглядається у пацієнтів з рівнем гемоглобіну < 70 г/л або більш високими його показниками (< 100 г/л) за наявності тяжких симптомів, або у тих хворих, які тяжко переносять анемію (при ураженнях серцево-судинної та дихальної систем).

Профілактика

Кожен лікар знає, що процес лікування анемії тривалий і може потребувати кількох місяців, а іноді нормальний рівень гемоглобіну не вдається відновити навіть до кінця вагітності. Весь цей час страждають мати і плід, виникають ускладнення, описані вище. Ось чому так важливо проводити корекцію залізодефіциту навіть при нормальному гемоглобіні в усіх вагітних жінок. Це підтверджує ВООЗ програмним документом, який засновується на жорстких даних доказової медицини та підтверджується Кокрейнівськими оглядами [3]. Згідно з цими рекомендаціями, всі вагітні з нормальним рівнем гемоглобіну повинні отримувати 30–60 мг елементарного Fe на добу. У країнах/регіонах, де поширеність анемії серед вагітних $\geq 40\%$, щоденний прийом Fe

в дозі 60 мг ефективніший за прийом меншої дози. Слід зазначити, що рекомендації щодо щоденного прийому Fe жінками без анемії не відповідають Наказу МОЗ №417, але варто врахувати, що міністерство досі не випустило нові вітчизняні протоколи, тож рекомендації ВООЗ абсолютно легітимні.

Збагачення раціону неанемічних пацієнток з метою профілактики анемії може проводитись добавками інших сполук Fe, таких як ліпосомальне залізо, хелат бісгліцинату заліза, в яких доза заліза невелика, вони легко переносяться і мають гарну біодоступність; або застосуванням полікомпонентних вітамінних добавок, які містять Fe [11, 34]. Кокрейнівський огляд 2019 р. демонструє кращий ефект вітамінно-мінеральних комплексів із повною формулою порівняно з препаратами заліза з/без фолієвої кислоти [35].

Важливим для вчасного попередження анемії у вагітних є роз'яснення користі та важливості збалансованого харчування. З метою поліпшення всмоктування Fe до раціону харчування корисно включати фрукти, ягоди, зелені овочі, соки та морси, мед (темні сорти). Вживання м'яса та продуктів, які сприяють найповнішому всмоктуванню Fe з нього, слід розділити за часом з чаєм, кавою, консервованими продуктами, зерновими, молоком та молочними продуктами, які містять сполуки, що пригнічують абсорбцію Fe. У разі наявності анемії рекомендовані відвари або настої плодів шипшини, бузини, чорної смородини, листя суниці, череди, кропиви.

Прогноз

При усуненні причин анемії (за можливості) та правильному лікуванні зазвичай анемія гарно піддається лікуванню. Вчасна профілактика (на прегравідарному етапі) забезпечує підтримання запасів Fe (ферритин), профілактику ЗДА як у вагітних, так і в післяпологовому періоді; попередження ускладнень з боку матері та плода.

Література

1. Anemia in women remains high. F. Branca, L. Mahy, Th. Shireen Mustafa. Бюллетень Всемирной организации здравоохранения 2014;92:231. doi: <http://dx.doi.org/10.2471/BLT.14.137810>.
2. Stevens GA, Finucane MM, De-Regil LM, Paciorek CJ et al. Global, regional, and national trends in haemoglobin concentration and prevalence of total and severe anaemia in children and pregnant and non-pregnant women for 1995–2011: a systematic analysis of population-representative data. Lancet Glob Health 2013; 1: e16–25 [http://dx.doi.org/10.1016/S2214-109X\(13\)70001-9](http://dx.doi.org/10.1016/S2214-109X(13)70001-9)
3. WHO recommendations on antenatal care for a positive pregnancy experience. Geneva: WHO; 2017,175p.
4. UK guidelines on the management of iron deficiency in pregnancy / Br.J. of Haematology;2020; 188: 819–830 Available from: doi.org/10.1111/bjh.16221
5. Tunkyi K, Moodley J. Anemia and pregnancy outcomes: a longitudinal study. J. Maternal-Fetal & Neonat. Med. 2018; V.31. Available from: [doi/full/10.1080/14767058.2017.1349746](http://doi.org/10.1080/14767058.2017.1349746)
6. Наказ МОЗ, 02.11.2015 № 709.
7. Медведь В.І., Степура Н.В. Питання залізодефіциту та анемії в рекомендаціях ВООЗ, 2017. Здоровье женщины. 2019; 1:32–33.
8. Вдовиченко Ю.П., Гопчук О.М. Анемія вагітних – фактор ризику розвитку акушерської та перинатальної патології (огляд літератури). Здоровье женщины.2016; 3 (109):62–65.
9. Анемии и репродуктивное здоровье. Под ред. В. Е Радзинского. Москва «StatusPraesens», 2019;197.
10. Lin L, Wei Y, Zhu W, et al. Prevalence, risk factors and associated adverse pregnancy outcomes of anaemia in Chinese pregnant women: a multicentre retrospective study. BMC Pregnancy Childbirth. 2018;18(1):111. Published 2018 Apr 23. doi:10.1186/s12884-018-1739-8.
11. Медведь В.І., Кирильчук М.Є. Профілактика залізодефіциту та анемії у вагітних. Жіночий лікар. 2019, 4(84):64–67.
12. Eady J. J., Wormstone Y. M., Heaton S. J et al. Differential effects of basolateral and apical iron supply on iron transport in Caco-2 cells. Genes Nutr. 2015; 10 (3): 464.[PMID:25896409].

13. Lane D. J.R, Bae D.H., Meriot A.M. et al. Duodenal citochrom B (DCYTB) in iron metabolism: An update on function and regulation. *Nutrients*. 2015; 7:176 [PMID:25120486].
14. Боровкова Л. В. Роль железодефицитной анемии в генезе плацентарной недостаточности. *Мед. альманах*. 2010;4 (13):97–100.
15. Moeller SL, Schmiegelow C, Larsen LG, et al. Anemia in late pregnancy induces an adaptive response in fetoplacental vascularization. *Placenta*. 2019;80:49-58. doi:10.1016/j.placenta.2019.03.009.
16. Soares MJ, Iqbal K, Kozai K. Hypoxia and Placental Development. *Birth Defects Res*. 2017;109(17):1309-1329. doi:10.1002/bdr2.1135.
17. Клінічна гематологія. Ч. 1. Анемії. Методичні вказівки для студентів і лікарів-інтернів. Харків, 2015.– 46 с. <http://vnmed3.kharkiv.ua/wp-content/uploads/2016/01/hemato3346.pdf>.
18. Black RE, Victora CG, Walker SP, Bhutta ZA et al., Maternal and Child Nutrition Study Group, et al. Maternal and child undernutrition and overweight in low-income and middle-income countries. *Lancet* 2013; 382: 427–51. [pmid: 23746772].
19. Rahmati S., Azami M. et al. The relationship between maternal anemia during pregnancy with preterm birth: a systematic review and meta-analysis. *J. Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*; 2020:33. Available from: doi/full/10.1080/14767058.2018.1555811.
20. Rahman M. Abe S. K., Rahman M. S., Kanda M., et al Maternal anemia and risk of adverse birth and health outcomes in low- and middle-income countries: systematic review and meta-analysis. *Am. J. Clinical Nutrition*. 2016;103: 495–504.
21. Nair M., Choudhury M. K., Choudhury S. S., Kakoty S. D. et al. Association between maternal anaemia and pregnancy outcomes: a cohort study in Assam, India. *British Medical Journal Global Health*. 2016;1. Available from: doi:10.1136/bmjgh-2015-000026.
22. Nair M., Churchill D., Robinson S., Nelson-Pierc C. et al. Association between maternal haemoglobin and stillbirth: a cohort study among a multi-ethnic population in England. *British J. Haematology*. 2017;179:829–837.
23. Rao R., Georgie M. K. Iron in fetal and neonatal nutrition. National institute of health. *Semin. Fetal. Neonatal. Med*. 2007;12(1):54–63.
24. Wiegersma A. M., Dalman C., Lee B. K. et al. Association of Prenatal Maternal Anemia With Neurodevelopmental Disorders. *JAMA Psychiatry*. 2019. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2019.2309.
25. Auerbach M., Abernathy J., Juul S., Short V. Prevalence of iron deficiency in first trimester, nonanemic pregnant women. *J. Maternal-Fetal & Neonat. Med*. 2019: V.33. Available from: doi.org/10.1080/14767058.2019.1619690.
26. Briley A., Seed P. T., Tydeman G., Ballard H. Et al. Reporting errors, incidence and risk factors for postpartum haemorrhage and progression to severe PPH: a prospective observational study. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 2014;121:876–888.
27. Kavle JA, Stoltzfus RJ, Witter F, Tielsch JM et al. Association between anaemia during pregnancy and blood loss at and after delivery among women with vaginal births in Pemba Island, Zanzibar, Tanzania. *J Health Popul Nutr* 2008; 26: 232–40.
28. França E. L., Silva V. A. et al. Maternal anemia induces changes in immunological and nutritional components of breast milk. *J. Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*; 2013; V.26. Available from: doi/full/10.3109/14767058.2013.776529.
29. Breymann C, Milman N, Mezzacasa A, Bernard R, et al. Ferric carboxymaltose vs. oral iron in the treatment of pregnant women with iron deficiency anemia: an international, open-label, randomized controlled trial (FER-ASAP). *J Perinat Med*. 2017;45(4):443-453. doi:10.1515/jpm-2016-0050.
30. Khalafallah AA, Hyppa A, Chuang A, et al. A Prospective Randomised Controlled Trial of a Single Intravenous Infusion of Ferric Carboxymaltose vs Single Intravenous Iron Polymaltose or Daily Oral Ferrous Sulphate in the Treatment of Iron Deficiency Anaemia in Pregnancy. *Semin Hematol*. 2018;55(4):223-234. doi:10.1053/j.seminhematol.2018.04.006.
31. Govindappagari Sh., Burwick M. Treatment of Iron Deficiency Anemia in Pregnancy With Intravenous Versus Oral Iron: A Meta-Analysis of RCTs [10OP]. *Obstetrics Gyn*. 2018; 131: 35–45. Available from: doi: 10.1097/01.AOG.0000533298.46904.df.
32. Qassim A, Mol BW, Grivell RM, Grzeskowiak LE. Safety and efficacy of intravenous iron polymaltose, iron sucrose and ferric carboxymaltose in pregnancy: A systematic review. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 2018;58(1):22-39. doi:10.1111/ajo.12695.
33. Козловська А. Залізодефіцитна анемія: алгоритм діагностики та лікування. *Укр. Мед. часопис*. 2019;8:22. Available from: <https://www.umj.com.ua/article/161364/>
34. Parisi F., Berti S., Mando Ch., Martinelli A. et al. Effects of different regimens of iron prophylaxis on maternal iron status and pregnancy outcome: a randomized control trial. *J. Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 2017;30:15 Available from: doi.org/10.1080/14767058.2016.1224841.
35. Keats EC, Haider BA, Tam E, Bhutta ZA. Multiple-micronutrient supplementation for women during pregnancy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2019. Issue 3. Art. No.: CD004905. DOI: 10.1002/14651858.CD004905.pub6

Венозний тромбоемболізм в акушерстві: оцінка ризику і профілактика

Медведь В.І., член-кор. НАМН України, д.м.н., професор

Термін і поняття «Венозний тромбоемболізм» об'єднує три нозології – тромбоз глибоких вен, тромбофлебіт і тромбоемболія легеневої артерії. Тромбофлебіт – захворювання, що розвивається в поверхневих венах і справедливо вважається менш небезпечним, ніж глибокий венозний тромбоз, включений до узагальненого поняття венозного тромбоемболізму (ВТЕ) відносно недавно в зв'язку з тим, що і для цього захворювання доведено принципову можливість ставати причиною тромбоемболії легеневої артерії (ТЕЛА).

ВТЕ має велике клінічне значення в акушерстві, оскільки є однією з основних причин материнської захворюваності та смертності в розвинених країнах [1, 2]. Крім того, ризик ВТЕ під час вагітності зростає в 5–10 разів у порівнянні з невагітними жінками того ж віку, що веде до почастішання цих ускладнень. Так, загальне число всіх епізодів ВТЕ становить, за різними даними, від 0,5 до 2,2 на 1000 пологів [3, 4, 5], а частота ТЕЛА приблизно 3 на 1000 пологів [6]. Однак особливу небезпеку в плані розвитку венозних тромботичних подій являє післяпологовий період, під час якого ризик сягає 15–35-кратного підвищення [3, 7]. Найбільший ризик доводиться на перші 3–6 тижнів після пологів [5].

Принципово важливе значення для акушерської практики мають ще два факти. Перший: 79% померлих від ТЕЛА при вагітності або в післяпологовому періоді мали фактори ризику ВТЕ, таким чином виходить, що четверо з п'яти загиблих могли бути ідентифіковані лікарями заздалегідь і, відповідно, їм можна було проводити активну профілактику. Другий: у 50% вагітних з ВТЕ була тромбофілія або ідіопатичні тромбоемболії в анамнезі, і ці фактори ризику визнані найбільш значущими в акушерстві.

Про тромбофілії. Їх поділяють на вроджені та набуті. До *природжених* (генетичних, спадкових) належать: мутація фактора V (Лейден), мутація II фактора G20210A, дефіцит антитромбіну, дефіцит протейну С і дефіцит протейну S, а також дуже рідкісні дисфібриногенемія, дефіцит активатора плазміногену, мутація XII фактора. Інші мутації, які визначаються комерційними лабораторіями і нерідко зараховуються до вроджених тромбофілій, такими насправді не є, вони досить поширені в популяції, клінічного значення не мають, ризик ВТЕ у вагітних і породіль істотно не підвищують.

Серед *набутих* тромбофілій найбільше значення, особливо в акушерстві, має антифосфоліпідний синдром. Крім того, до них належать штучні механічні клапа-

ни серця, гепарин-індуковані тромбози, інші ятрогенні тромбози (комбіновані оральні контрацептиви, замісна або менопаузальна гормональна терапія).

Ризик ВТЕ у вагітних при різних варіантах вроджених тромбофілій достатньо вивчено (табл. 1). Як видно, найбільшим він є у жінок, гомозиготних за мутацією Лейден.

Таблиця 1. Поширеність вроджених тромбофілій і асоційований ризик ВТЕ при вагітності у жінок європейської популяції [8]

Тромбофілія	Розповсюдженість, %	Відношення шансів ВТЕ (95% ДІ)
Мутація фактора V Лейден	2,0–7,0	8,32 (5,44–12,70)
гетерозигота	0,2–0,5	34,40 (9,86–120,05)
гомозигота		
Мутація фактора II (протромбіну) G20210A	2,0	6,80 (2,46–18,77)
гетерозигота	рідко	26,36 (1,24–559,29)
гомозигота		
Дефіцит антитромбіну (<80%)	<0,1–0,6	4,76 (2,15–10,57)
Дефіцит протеїну C (<75%)	0,2–0,3	4,76 (2,15–10,57)
Дефіцит протеїну S (<65%)	<0,1–0,1	2,19 (1,48–6,00)

Основний елемент попередження ВТЕ в акушерстві – це адекватна оцінка **індивідуального ризику**. Як уже зазначалося, стратегія такої оцінки у теперішній час ґрунтується на урахуванні наявності факторів ризику в жінки. Всі без винятку сучасні керівництва містять таку рекомендацію: «У всіх вагітних або жінок, які планують вагітність, слід оцінити фактори ризику. Жінки повинні бути поінформовані про симптоми ВТЕ під час вагітності і необхідність негайно звернутися за медичною допомогою».

Найбільш відомою і найчастіше уживаною в світі є система оцінки ризику ВТЕ Королівського коледжу акушерів-гінекологів Великої Британії (RCOG), викладена в Guideline «Зниження ризику венозного тромбоемболізму під час вагітності та післяпологовому періоді (редакція 2015 року, №37а). Згідно з цією системою, всі фактори ризику поділяються на три групи:

- Передіснуючі (постійні, що не модифікуються):
 - рецидиви тромбозу/тромбоемболії в минулому;
 - тромбоемболія неспровокована або пов'язана з прийомом естрогенів;
 - тромбоемболія спровокована;
 - сімейний тромботичний анамнез;
 - встановлена тромбофілія;
 - супутні захворювання (серцево-судинні, бронхо-легеневі, системний червоний вовчак, рак, нефротичний синдром, серпоподібно-клітинна анемія, внутрішньовенне введення медикаментів);
 - вік > 35 років;
 - ожиріння (індекс маси тіла > 30);
 - вагітність ≥ 3;
 - тютюнопаління;
 - великі варикозні вени.
- Акушерські (виникають безпосередньо під час вагітності):
 - прееклампсія;

- зневоднення (блювота, синдром гіперстимуляції яєчників);
- багатоплідна вагітність після ДРТ;
- кесарів розтин;
- тривалість пологів > 24 год;
- післяпологова кровотеча (> 1л або гемотрансфузія).

3. Транзиторні:

- поточна системна інфекція;
- іммобілізація;
- хірургічні втручання під час вагітності або в перші 6 тижнів після пологів.

З урахуванням цих чинників усіх вагітних поділяють на три категорії ризику ВТЕ. До категорії **високого ризику** жінку відносять в таких випадках: попередні рецидивні тромбоемболії (>1); попередня тромбоемболія неспровокована або пов'язана з прийомом естрогенів (сюди ж входить епізод ВТЕ за попередньої вагітності або в післяпологовому періоді); тромбоемболія в минулому при встановленій тромбофілії або обтяженому тромботичному сімейному анамнезі. Як бачимо, усього три цілком явні, абсолютно очевидні клінічні ситуації дозволяють віднести жінку до категорії високого ризику, за якого активну медикаментозну профілактику експерти RCOG рекомендують проводити протягом усієї вагітності і 6 тижнів після пологів.

До категорії **помірного ризику** ВТЕ відносять жінок, які мають одночасно ≥ 3 факторів, або ≥ 2 , якщо пацієнтка перебуває в стаціонарі. Зрозуміло, що до числа цих трьох або двох факторів не може входити жоден з тих, що описані в попередньому абзаці, та наявність будь-якого з яких є критерієм віднесення пацієнтки до більш високої категорії ризику. За помірного ризику експерти рекомендують «розглянути призначення НМГ до пологів». Тобто імперативної рекомендації щодо допологового старту активної медикаментозної профілактики у вагітних категорії помірного ризику немає, проте цей варіант цілком можливий. А от післяпологова профілактика є обов'язковою, і рекомендована тривалість її на даний час не менше 10 діб.

Низьким ризик ВТЕ визнається у випадках, коли у пацієнтки налічується менше трьох чинників (0–2), причому, якщо їх два, то додатковою умовою є знаходження поза стаціонаром. При низькому ризику медикаментозна профілактика не рекомендується. Експерти в цьому випадку вважають показаними еластичну компресію нижніх кінцівок під час пологів і в післяпологовому періоді (до повного відновлення фізичної активності), ранню активізацію після пологів і достатній питний режим для уникнення зневоднення. Усі ці немедикаментозні заходи рекомендують також при помірному і високому ризику ВТЕ.

Як бачимо, стратифікація ризику за RCOG базується на урахуванні якості (тільки для категорії високого ризику) та числа факторів, наявних у пацієнтки, проте кожен фактор кількості не оцінений. D. Schoenbeck зі співавторами (2011) вирішили усунути цей недолік і запропонували шкалу кількісної оцінки індивідуального ризику ВТЕ в акушерстві (табл. 2), у якій кожен фактор оцінено певною кількістю балів, а їх сума у конкретної пацієнтки дозволяє лікарю прийняти рішення про доцільність, терміни призначення і тривалість медикаментозної тромбoproфілактики (табл. 3).

Таблиця 2. Шкала кількісної оцінки ризику ВТЕ під час вагітності [9]

Фактор ризику	Бали
Вік > 35 років	0,5
Вага > 120 кг	0,5
Епізод ВТЕ у родичів першого та другого ступеня	0,5
Неакушерський спровокований епізод ВТЕ в минулому	1,0
Неакушерський неспровокований епізод ВТЕ в минулому	2,0
Епізод ВТЕ на тлі прийому оральних контрацептивів	2,0
Акушерський епізод ВТЕ в минулому	2,0
Дефіцит антитромбіну	3,0
Дефіцит протеїну С	1,5
Дефіцит протеїну S	1,0
Мутація фактору V Лейден	1,0
Мутація протромбіну (G20210A)	1,0
Антифосфоліпідні антитіла	1,0
Сума балів	

Таблиця 3. Тактика медикаментозної тромбoproфілактики залежно від суми балів

Сума балів	Використання НМГ	
	до пологів	після пологів
< 1,0	–	–
1,0–1,5	–	6 тижнів
2,0–2,5	з 28 тижнів	6 тижнів
≥ 3,0	з першого триместру	6 тижнів

Шкала Schoenbeck містить менше факторів ризику в порівнянні з RCOG, вони багато в чому інші, а їх кількісна оцінка носить явно суб'єктивний характер, про що свідчить неприродна рівність цифр – 0,5, 1,0, 2,0 тощо. З незрозумілої причини дефіцит антитромбіну оцінений максимальною кількістю балів, що не відповідає реально розрахованому відношенню шансів (ВШ), за яким він значно поступається такому і при мутації Лейден, і при мутації фактора II (див. табл. 1). Навряд чи правильно для оцінки сімейного тромботичного анамнезу прирівнювати родичів першого та другого ступеня, у більшості джерел фігурують лише перші. І тим не менше шкала Schoenbeck широко відома в акушерстві та застосовується на практиці.

Істотним кроком вперед є поява клінічних факторів ризику ВТЕ, оцінених кількісно в реальних великих дослідженнях [10]. У таблицях 4–6 наведено фактори, що мають найбільше значення для виникнення ВТЕ під час вагітності, після пологів та в акушерстві взагалі, незалежно від періоду.

Таблиця 4. Клінічні фактори ризику дородових епізодів ВТЕ [10]

Фактор ризику	ВШ	95% ДІ
Імобілізація (суворий ліжковий режим ≥ 1 тижня до пологів) і IMT ≥ 25 до вагітності	62,3	11,5–337,0
Імобілізація (суворий ліжковий режим ≥ 1 тижня до пологів) і IMT < 25 до вагітності	7,7	3,2–19,0
ДРТ – перший триместр	4,6	2,9–7,2

Фактор ризику	ВШ	95% ДІ
Спонтанна двійня	2,6	1,1–6,2
Кровотеча до пологів	2,3	1,8–2,8
Паління (10–30 сигарет/день до або під час вагітності)	2,1	1,3–3,4
ІМТ ≥ 25 до вагітності – без іммобілізації	1,8	1,3–2,4
Надбавка маси < 7 кг	1,7	1,1–2,6

Таблиця 5. Клінічні фактори ризику ВТЕ після пологів [10]

Фактор ризику	ВШ	95% ДІ
Іммобілізація (суворий ліжковий режим ≥ 1 тижня до пологів) і ІМТ ≥ 25 до вагітності	40,1	8,0–201,5
Післяпологова інфекція (клінічні ознаки/симптоми з підвищенням температури і лейкоцитозом) після вагінальних пологів	20,2	6,4–63,5
Післяпологова кровотеча ≥ 1 л з втручанням (кюретаж, евакуація гематоми, релапаротомія після кесаревого розтину)	12,0	3,9–36,9
Іммобілізація (суворий ліжковий режим ≥ 1 тижня до пологів) і ІМТ < 25 до вагітності	10,8	4,0–28,8
Післяпологова інфекція (клінічні ознаки/симптоми з підвищенням температури і лейкоцитозом) після кесаревого розтину	6,2	2,4–16,8
Прееклампсія із затримкою росту плода	5,8	2,1–16,0
Післяпологова кровотеча ≥ 1 л без втручання	4,1	2,3–7,3
Затримка росту плода (гестаційний вік + маса тіла з урахуванням статі $< 2,5$ перцентилі)	3,8	1,4–10,2
Паління (10–30 цигарок / день до або під час вагітності)	3,4	2,0–4,4
Прееклампсія	3,1	1,8–5,3
Блювота	2,5	2,0–3,2
Паління (5–7 цигарок/день до або під час вагітності)	2,0	1,1–3,7
ІМТ > 25 до вагітності – без іммобілізації	1,8	1,3–2,4

Таблиця 6. Клінічні фактори ризику ВТЕ в акушерстві, незалежно від періоду [10]

Фактор ризику	ВШ	95% ДІ
Системний червоний вовчак	8,7	5,8–13,0
Гемотрансфузія	7,6	6,2–9,4
Хвороби серця	7,1	6,2–8,3
Серпоподібно-клітинна анемія	6,7	4,4–10,1
Багатоплідна вагітність	4,2	1,8–9,7
ІМТ ≥ 30	5,3	2,1–13,8
Допоміжні репродуктивні технології	1,8	1,4–2,3
Анемія	2,6	2,2–2,9
Діабет	2,0	1,4–2,7
Гіпертензія	1,8	1,4–2,3
Надбавка маси тіла > 21 кг (vs 7–21)	1,6	1,1–2,6

Уважне ознайомлення з цими таблицями свідчить, що представлені в них фактори ризику значною мірою відповідають RCOG, проте не на 100%. До того ж наявна кількісна оцінка кожного фактору значно підвищує їх прогностичну інформа-

тивність. Важливо відзначити, що розраховані ВШ та 95% ДІ, наведені в таблицях, базуються на великому статистичному масиві даних.

Окремого розгляду заслуговує проблема «**ВТЕ і кесарів розтин**». Частота цієї операції зростає в усьому світі, погрожуючи через деякий час перевищити частоту вагінальних пологів. В Україні спостерігається та ж тенденція (рис. 1), однак від частоти $\geq 50\%$ ми поки значно далі, ніж, наприклад, США, Китай, Бразилія.

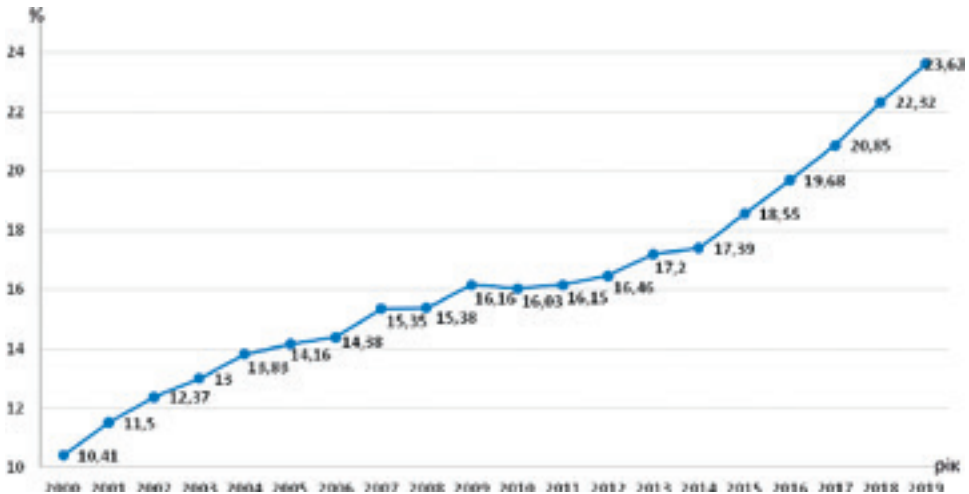


Рис. 1. Частота кесаревого розтину в Україні (на 100 пологів)

Мета-аналіз 32 досліджень, що включав у цілому 120603 випадки абдомінальних пологів, показав, що абсолютний ризик ВТЕ становить 2,6 на 1000 операцій (95% ДІ 1,7–3,5) [11]. При цьому у жінок групи низького ризику ця цифра була нижчою – 2,0 (0,2–5,2). Ще нижче виявився ризик ВТЕ після планового кесаревого розтину – 1,6 (1,2–2,2). В огляді 28 публікацій, що повідомляли про більш ніж 53000 випадків тромботичних ускладнень у післяпологовому періоді, розраховано відносний ризик (ВР) епізодів ВТЕ після кесаревого розтину в порівнянні з вагінальними пологами. Він склав 3,7 (95% ДІ 3,0–4,6), будучи трохи вищим після екстреної операції, ніж після планової. Таким чином, абсолютний ризик ВТЕ при кесаревому розтині невисокий, але істотно вищий, ніж після природних пологів. Виникає питання: чи слід проводити активну медикаментозну тромбопрофілактику за цієї операції? Виправданість будь-якого медичного втручання характеризує показник «число хворих, яких необхідно лікувати», що позначається в англомовній науковій літературі аббревіатурою NNT (number, needed to treat). Чим нижче цей показник, тим, з одного боку ефективнішим є пропонуване втручання, з іншого – доцільніше його використання на практиці. Було розраховано, що для профілактики одного епізоду ВТЕ після кесаревого розтину потрібно призначити НМГ 550 жінкам, а для запобігання одній фатальній ТЕЛА – понад 700000 жінок. З урахуванням таких високих NNT автори дослідження рекомендують: не проводити рутинну (тобто суцільну, поголовну) профілактику НМГ після кесаревого розтину; не проводити профілактику НМГ жінкам групи низького ризику. Активну тромбопрофілактику

слід пропонувати жінкам, які мають ≥ 2 факторів ризику при плановому кесаревому розтині і ≥ 1 при екстреному.

На початку нашої лекції було наведено відомості про частоту ВТЕ у акушерських пацієнток в цілому. Ця частота істотно вище, ніж у невагітних жінок того ж віку, проте абсолютні цифри за відсутності факторів ризику дуже невисокі. У Рекомендаціях Європейського товариства кардіологів-2018 наведено такі узагальнені літературні дані: якщо за наявності факторів ризику не призначати профілактично НМГ, то частота епізодів ВТЕ у вагітних і породіль складе 2,4–12,2%, а якщо призначати – 0–5,5%. Таким чином, у жінок з факторами ризику медикаментозна тромбoproфілактика усе ж таки є ефективною і доцільною. Саме тому так важливо визначати наявність ризик-факторів у кожної конкретної жінки, стратифікувати ступінь ризику і цільово проводити тромбoproфілактику. У тому ж фундаментальному документі сказано, що **препаратами вибору** серед антикоагулянтів в акушерстві є НМГ, а профілактична доза повинна визначатися виходячи з маси тіла пацієнтки (при першому візиті до акушера-гінеколога або у 8–10 тижнів).

В Україні зареєстровано чотири препарати НМГ: беміпарин, дальтепарин, надропарин і еноксапарин (табл. 7). Вони відрізняються за ступенем фракціонування (про це свідчить молекулярна маса), тривалістю періоду напіввиведення і, найголовніше, співвідношенням інгібіторної активності до факторів Ха і IIa. Чим вищим є це співвідношення, тим сильнішою є власне антикоагулянтна дія препарату і тим меншою є ймовірність геморагічних побічних ефектів. Важливо, що жоден з НМГ не проникає через плаценту, тому всі вони безпечні для плода і допустимі в будь-які терміни вагітності (категорія B).

Таблиця 7. Основні фармакологічні характеристики НМГ

Препарат	Співвідношення анти-ФХа/IIa	Молекулярна маса, Да	Період напіввиведення, год.
Беміпарин	8,0	3600	5,4
Дальтепарин	1,9–3,2	6000	2,8
Надропарин	2,5–4,0	4300	3,7
Еноксапарин	3,3–5,3	4500	4,3

Призначаючи НМГ, лікар повинен враховувати особливості фармакокінетики препаратів цієї групи під час вагітності. Вони зводяться до наступного:

- збільшується обсяг розподілу;
- знижується пікова концентрація в плазмі крові;
- зменшується ступінь зв'язування з білками плазми;
- вкорочується період напіввиведення.

З чотирьох представлених на фармацевтичному ринку України препаратів НМГ найбільш апробовані в акушерстві дальтепарин і еноксапарин. У цих препаратах є конкретні рекомендації щодо профілактичних доз у вагітних (табл. 8), а також лікувальних доз при вагітності і в післяпологовому періоді. При використанні у вагітних і породіль надропарину і беміпарину лікарю, ймовірно, слід дотримуватися загальних рекомендацій, викладених в офіційних інструкціях з їх медичного застосування.

Таблиця 8. Рекомендовані профілактичні дози НМГ у вагітних

Маса тіла, кг	Добова доза	
	еноксапарин	дальтепарин
Середня		
< 50	20 мг	2500 ЕД
50–90	40 мг	5000 ЕД
91–130	60 мг	7500 ЕД
131–170	80 мг	10000 ЕД
>170	0,6 мг/кг	75 ЕД/кг
Висока (проміжна)		
50–90	80 мг	10000 ОД

Хоча в цій лекції ми не торкаємося питань лікувального застосування НМГ (це мала б бути вже зовсім інша, більшого обсягу лекція, яка включає діагностику гострого глибокого тромбозу і ТЕЛА, акушерську тактику при цих ускладненнях), зазначимо, що терапевтична доза еноксапарину до пологів становить 2 мг / кг, після пологів – 1,5 мг / кг, дальтепарину – 200 ОД / кг і 150 ОД / кг відповідно. Терапевтичні дози НМГ вимагають обов'язкового моніторингу анти-Ха (цільовий рівень 0,6–1,2 МО / мл), причому кров для дослідження потрібно брати через 4 години після кожного підшкірного введення. Слід також пам'ятати, що тільки добові дози до 40 мг еноксапарину і 5000 ОД дальтепарину допустимо вводити одноразово, вищі потрібно розділяти на дві ін'єкції з інтервалом 12 годин.

Перед плановим кесаревим розтином або індукцією пологів остання ін'єкція профілактичної дози НМГ повинна бути виконана за 12 годин, терапевтичної – за 24 години. Відновлювати введення НМГ після вагінальних пологів можна через 6 годин після кесарева – через 8–12 годин (відомості в різних джерелах різняться з тенденцією укорочення інтервалу від закінчення операції до відновлення введення НМГ).

Слід окремо зупинитися на **антифосфоліпідному синдромі** (АФС). Це захворювання має особливе і вкрай несприятливе значення в акушерстві, призводячи до ранніх мимовільних викиднів, загибелі плода в другому і третьому триместрі, плацентарної дисфункції, прееклампсії, затримки росту плода, передчасних пологів, а також тромбозів різної локалізації в будь-які терміни вагітності.

АФС – це симптомокомплекс автоімунних порушень, при якому певні клінічні прояви поєднуються з наявністю в крові антифосфоліпідних антитіл. Ця нозологія відносно нова, уявлення про неї сформувалися лише в останні роки 20 століття, а діагностичні критерії вперше були обговорені і прийняті на спеціальній конференції у місті Саппоро в 1999 році. Надалі вони були модифіковані і в сучасному вигляді вимагають для вірогідного встановлення діагнозу наявності у пацієнта одночасно хоча б одного клінічної і одної лабораторної (серологічного) ознаки.

До клінічних **діагностичних критеріїв** АФС належать:

- судинні тромбози;
- акушерська патологія.

Судинний тромбоз, як клінічна ознака АФС, це один або більше епізод венозного або артеріального тромбозу або тромбозу дрібних судин в будь-якому органі, підтверджений об'єктивними дослідженнями.

Акушерська патологія, що дозволяє запідозрити АФС, може бути в одному з трьох варіантів: 1) три чи більше непояснених мимовільних викиднів поспіль у терміні до 10 тижнів; 2) одна чи більше незрозуміла загибель морфологічно нормального плода після повних 10 тижнів; 3) одні або більше передчасні пологи морфологічно нормальним плодом у терміні менше 34 тижнів внаслідок прееклампсії, еклампсії або плацентарної дисфункції.

До **лабораторних критеріїв** АФС відносять: вовчаковий антикоагулянт; антитіла до кардіоліпіну класу IgM або IgG ≥ 40 MPL або GPL, або ≥ 99 перцентилія; антитіла до $\beta 2$ -глікопротеїну I типу класу IgM або IgG ≥ 40 MPL або GPL, або ≥ 99 перцентилія. При цьому необхідно підтвердити персистенцію антитіл через 12 тижнів, і якщо їх знаходять повторно в значущому титрі, то діагноз АФС можна вважати встановленим. Однак, якщо первинна діагностика проводиться при вагітності, то умова повторно визначити наявність антитіл через 12 тижнів знімається, тому що починати терапію слід невідкладно, інакше вагітність з високою ймовірністю перерветься.

Таким чином, підозрювати АФС можна тільки за наявності клінічної ознаки – в даний час або в анамнезі, і тільки в цьому випадку виправданим стає лабораторне обстеження для підтвердження діагнозу. Іншими словами, якщо немає достовірної клінічної ознаки АФС, обстежувати жінку на антифосфоліпідні антитіла не слід. На жаль, лікарі часто роблять інакше, більш того ставлять діагноз АФС у першовагітних тільки на підставі результатів лабораторного обстеження. Очевидно, що це лікарська помилка. Однак, якщо діагноз вставлено правильно, то своєчасно розпочате від ранніх термінів вагітності лікування – єдина умова її успішного результату.

Лікування АФС у вагітних передбачає призначення НМГ у середній профілактичній дозі з моменту діагностики вагітності плюс малої дози аспіріну (зазвичай 100 мг / день) після повних 10 тижнів. Незважаючи на патогенетичну обґрунтованість, глюкокортикоїди при АФС у вагітних є не ефективні і тому не застосовуються.

На закінчення цієї лекції хотілося б підкреслити деякі принципово важливі положення. Від часів Рудольфа Вірхова відомо, що тромбоз відбувається при поєднанні трьох факторів: пошкодження ендотелію, гіперкоагуляція, стаз крові. Тому ототожнювати гіперкоагуляцію з ризиком тромбозу, тим більш розглядати будь-які показники коагулограми в якості показання до призначення антикоагулянтів принципово невірно. Не зайве нагадати і про те, що для вагітності, особливо в другій половині, характерний стан фізіологічної гіперкоагуляції, а гестаційні нормативи показників коагулограми дуже істотно відрізняються від таких поза вагітності.

Не можна ототожнювати гіперкоагуляцію і тромбофілію. Міжнародне товариство з тромбозів і гемостазу (ISTH) відносить до тромбофілії:

- схильність до тромбозів із раннім віковим початком;
- наявність обтяженого сімейного анамнезу;
- наявність як мінімум однієї лабораторної ознаки в поєднанні з тромбозом, що відбувся, або репродуктивної втратою.

Таким чином, *тромбофілія – поняття клінічне, а гіперкоагуляція – лабораторне.*

Генетичні мутації факторів згортання крові широко поширені в популяції і в більшості випадків не мають клінічного значення. Виняток становлять тільки

певні мутації факторів V і II, про що йшлося в лекції вище. Але навіть носійство цих релевантних мутацій без будь-якої клінічної маніфестації, тобто тромбозу або репродуктивних втрат в анамнезі, не вважається тромбофілією. Генетична схильність до тромбозів не означає їхню неминучість.

Список літератури

1. Wik HS, Jacobsen AF, Sandvik L, Sandset PM, Prevalence and predictors for post-thrombotic syndrome 3 to 16 years after pregnancy-related venous thrombosis: a population-based, crosssectional, case-control study. *J Thromb Haemost.* 2012;10:840–847
2. MAGE (2011)/ Watercone, <http://www.Watercones.com/> accessed November 30, 2011
3. Heit JA, Kobbervig CE, James AH, Petterson TM, Bailey KR, Melton LJ III. Trends in the incidence of venous thromboembolism during pregnancy or postpartum: A 30-year population-based study. *Ann Intern Med.* 2005;143:697–706.
4. James AH, Jamison MG, Biswas MS, Brancazio LR, Swamy GK, Myers ER. Acute myocardial infarction in pregnancy: A United States population-based study. *Circulation* 2006;113:1564–1571.
5. Jacobsen AF, Skjeldestad FE, Sandset PM. Incidence and risk patterns of venous thromboembolism in pregnancy and puerperium – a register-based case-control study. *Am J Obstet Gynecol.* 2008;198:233.e1–7
6. 2018 ESC Guidelines for the management of cardiovascular diseases during pregnancy. *European Heart Journal.* 2018; 39: 84
7. Anderson FA Jr, Wheeler HB, Goldberg RJ et al. A population-based perspective of the hospital incidence and casefatality rates of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. The Worcester Study. *Arch Intern Med* 1991;151:933–938
8. Elkayam U, Jalnapurkar S, Barakkat MN, Khatri N, Kealey AJ, Mehra A, Roth A. Pregnancy-associated acute myocardial infarction: A review of contemporary experience in 150 cases between 2006 and 2011. *Circulation.* 2014;129:1695–1702.
9. Schoenbeck D, Nicolle A, Newbegin K, Hanley J, Loughney A D. The use of a scoring system to guide thromboprophylaxis in a high-risk pregnant population. *Thrombosis.* 2011;2011:652796. doi: 10.1155/2011/652796. Epub 2011 Sep 8.
10. Bates Shannon M., Saskia Middeldorp, Marc Rodger, Andra H. James, Ian Greer Guidance for the treatment and prevention of obstetric-associated venous thromboembolism *J. Thromb Thrombolysis.* 2016; 41:92–128. <https://link.springer.com/article/10.1007/s11239-015-1309-0>
11. Blondon Marc, Casini Alessandro, Hoppe Kara K., Boehlen Françoise, Righini Marc, Smith Nicholas L. Risks of Venous Thromboembolism After Cesarean Sections: A Meta-Analysis. *CHEST Journal* September 2016;150(3):572–596

Профілактика залізодефіциту та анемії у вагітних

Медведь В.І., член-кор. НАМН України, д.м.н., професор

Актуальність теми

Залізодефіцитна анемія (ЗДА) посідає перше місце серед станів, асоційованих з вагітністю. Поширеність анемії безпрецедентна — від 20 до 80 % жінок залежно від економічного рівня країни. **А латентний залізодефіцит фактично формується у 100 % вагітних жінок до 40 тижнів.** В Україні анемія вагітних розвивається у 26-34 % вагітних [1-3].

До кінця вагітності обов'язково настає зменшення сумарних запасів заліза (Fe) в організмі матері, загальна втрата Fe до закінчення вагітності становить 1200-1400 мг. До розвитку анемії у вагітних можуть призвести зниження надходження Fe до організму з їжею, порушення всмоктування його в кишечнику, кровотечі з травного тракту, статевих шляхів, деякі хронічні захворювання (пієлонефрит, гепатит, аутоімунні хвороби та ін.), короткий інтергенетичний інтервал тощо. Досить великий вплив на кровотворення чинять статеві гормони. Зміни функції різних органів і систем при ЗДА є наслідком не стільки недокрів'я, скільки тканинного дефіциту Fe.

Доказом цього є невідповідність тяжкості клінічних проявів хвороби ступеню анемії та їх поява вже в стадії прихованого дефіциту Fe [1]. **Отже, залізодефіцит — це більше, ніж анемія.** Недарма у 2017 році ВООЗ затвердила основний документ, що базується виключно на жорстких умовах доказової медицини та підтверджений кокранівськими оглядами.

Згідно з цими рекомендаціями, всі вагітні з нормальним рівнем гемоглобіну повинні отримувати 30-60 мг елементарного заліза на добу. З якою метою? Не тільки для корекції дефіциту заліза і профілактики розвитку анемії, а й для попередження дуже серйозних материнських і перинатальних наслідків:

I. Під час вагітності:

- 1) **плацентарна недостатність і гіпоксія плода.** Гіпоксія плода розвивається у 63 % пацієнток з діагностованою анемією і може призводити до порушення діяльності серцево-судинної системи (тахікардія) та гіпоксичних змін головного мозку у плода [4,5];
- 2) **пreekлампсія і еклампсія;**
- 3) **невиношування і передчасні пологи.**

II. Під час пологів:

- 1) **слабка пологова діяльність;**
- 2) **гіпотонічна кровотеча.**

III. Після пологів:

- 1) **гнійно-запальні захворювання у матері та плода. Це пов'язано, зокрема, з тим, що залізо відпovídальне не лише за синтез гемоглобіну, а й за забезпечення функцій імунітету- петентних клітин.**

Тканинна гіпоксія, що виникає внаслідок залізодефіциту, сприяє розвитку синдрому «метаболічної інтоксикації» та вторинної імунітологічної недостатності [4,5];

- 2) народження маловагих дітей;

- 3) анемія у дітей до року. Діти матерів із ЗДА, навіть якщо її було скориговано до моменту пологів, схильні до ризику дефіциту заліза протягом усього дитячого віку, особливо від 6 до 12 місяців [6];

- 4) **навіть латентний дефіцит заліза чинить негативний вплив на мозок.** Це можна пояснити тим, що крім перенесення кисню, залізо необхідне для передачі нервового імпульсу, енергетичного обміну та мієлінізації нервових волокон при формуванні мозку. Особливо це стосується ділянок мозку, пов'язаних з когнітивною обробкою, таких як гіпокамп і стріатум.

У довгостроковому дослідженні описано порушення розвитку мовних навичок, дрібної моторики і здатності до навчання у дітей, народжених з низьким рівнем феритину в пуповинній крові [6].

Отже, основна мета прийому заліза—не лише профілактика анемії, а й попередження серйозних ускладнень з боку матері та дитини.

Слід зазначити, що рекомендації щодо щоденного прийому заліза жінками без анемії не відповідають Наказу МОЗ № 417, але варто врахувати, що міністерство не планує випускати нові вітчизняні протоколи і рекомендує користуватися міжнародними, тож рекомендації ВООЗ абсолютно легітимні.

Аби зрозуміти, чому так важливо збагачувати залізом харчовий раціон, навіть при нормальному рівні гемоглобіну, потрібно розглянути механізм формування залізодефіциту й анемії (рис. 1).

Спочатку непомітно зменшується аж до повного зникнення депо заліза — феритин, потім організм компенсує залізодефіцит за рахунок транспортного і тканинного заліза, втрати якого жінка також не відчуває. За концентрацію гемоглобіну, що відповідає за забезпечення киснем плода, організм тримається до останнього і лише потім, коли всі ресурси використано, залізодефіцит з латентного стає явним і яскраво маніфестує розвитком анемії.

Кожен лікар знає, що процес лікування анемії тривалий і може потребувати кількох місяців, а іноді нормальний рівень гемоглобіну не вдається відновити навіть до кінця вагітності. Весь цей час страждають мати і плід, виникають ускладнення, описані вище. Ось чому так важливо проводити корекцію залізодефіциту, навіть при нормальному гемоглобіні, в усіх вагітних жінок, і це підтверджує ВООЗ у своєму програмному документі.



Рис. 1. Послідовність втрати організмом заліза при розвитку залізодефіциту [В. І. Медведь, 2019]

Яку ж сполуку заліза обрати?

Усі препарати заліза поділяються на іонні й не іонні. Іонні (сольові препарати) Fe^{++} дисоціюють у шлунково-кишковому тракті на катіон і аніон. Катіон вільного заліза контактує зі слизовою шлунка і подразнює її, дуже часто викликаючи серйозні гастроінтестинальні побічні ефекти — нудота, біль у животі, закрепи, що стає причиною відмови від прийому препарату (рис. 2).

Крім того, більша частина вільного заліза не всмоктується і виділяється з каловими масами, забарвлюючи їх у чорний колір. Саме тому біодоступність низька — на рівні 26 %. Не іонні препарати заліза Fe^{+++} мають ще меншу біодоступність.

У лабораторії компанії Baldacci (Мілан, Італія) розроблено залізовмісний продукт нового покоління — хелат бісгліцинату заліза, що випускається під торговою назвою Текнофер. **Текнофер складається з однієї молекули двовалентного заліза і двох молекул амінокислоти гліцину. Дві молекули гліцину міцно пов'язують дві валентності заліза і захищають його від гідролізу.** Завдяки цьому хелат бісгліцинату заліза транзитом минає шлунок і всмоктується слизовою оболонкою тонкої кишки в незміненому вигляді (рис. 2, рис. 3). І тільки після всмоктування під впливом цитоплазматичних ферментів клітин кишечника відбувається вивільнення вільного заліза і надходження його в кров.

Таким чином, контакт вільного заліза зі слизовою оболонкою гастроінтестинального тракту відсутній, тому хелат бісгліцинату заліза дуже добре переноситься.

Високий рівень безпеки хелату бісгліцинату заліза підтверджено європейським (EFSA, Європейське агентство з безпеки продуктів харчування) і американським (FDA, Управління з контролю якості харчових продуктів і лікарських препаратів США) регуляторними органами. Зазначимо, що завдяки всмоктуванню хелату бісгліцинату заліза в незміненому вигляді відсутній контакт вільного заліза не тільки зі слизовою оболонкою шлунка, а і з харчовими інгібіторами абсорбції заліза (молочні продукти, чай, кава та ін.). Тому Текнофер можна застосовувати незалежно від прийому їжі. Це дуже зручно для лікаря та пацієнта і підвищує прихильність до терапії.

Іншою важливою перевагою є його дуже висока біодоступність — 91 % — практично в 4 рази більше, ніж у препаратів іонного заліза [7, 8], завдяки:

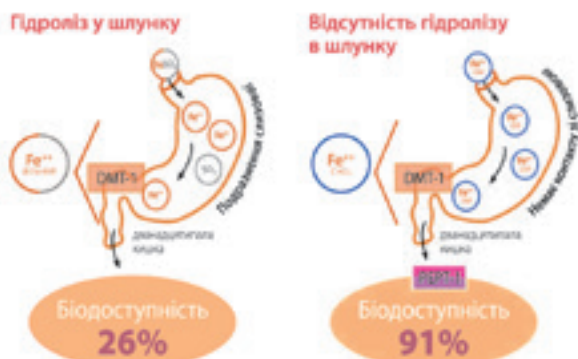


Рис. 2. Абсорбція і метаболізм хелату бісгліцинату заліза і сульфату заліза в шлунку. Fe^{++} Chel—хелат бісгліцинату заліза; FeSO_4 —сульфат заліза; DMT-1 — рецептор двовалентного заліза 1; PEPT-1 — пептидний рецептор 1



Рис. 3. Будова хелату бісгліцинату заліза

1) відсутності гідролізу в шлунку.

Оскільки Текнофер всмоктується в незмінену вигляді, відсутні втрати в шлунково-кишковому тракті, в тому числі з каловими масами;

2) наявності двох шляхів абсорбції — зв'язування з двома типами рецепторів (див. рис. 2). Перший тип рецепторів — DMT-1 — призначений для солей заліза, ці рецептори знаходяться в дванадцятипалій кишці. Другий тип — REPT-1 — призначений для зв'язування пептидів. Наявність у складі Текноферу амінокислоти гліцину дозволяє хелату бісгліцинату заліза зв'язуватися і з цим типом рецепторів. Це істотно збільшує всмоктування препарату, особливо з огляду на той факт, що рецептори REPT-1 розташовані по всій поверхні тонкої кишки.

Мета дослідження. Враховуючи дані літератури, світові тенденції та власний досвід, ми вирішили вивчити ефективність профілактики латентного залізодефіциту й анемії у вагітних.

Матеріали та методи

До дослідження було включено 60 вагітних з нормальним рівнем гемоглобіну. Жінки були розподілені на дві групи: основну та контрольну, по 30 вагітних кожна. Групи підібрані ідентично за віком та паритетом, супутньою патологією. Пацієнткам основної групи проводили профілактику залізодефіциту шляхом саплементації (збагачення раціону) залізовмісною сполукою нового покоління Текнофер (Baldacci, Італія). Одна таблетка містить 14 мг активного Fe.

Текнофер призначали після визначення в сироватці крові вагітної гемоглобіну та феритину. **Призначали по 2 таблетки Текноферу на день протягом 2 місяців.** Ефективність профілактики визначали за концентрацією гемоглобіну та феритину у сироватці крові через 1-2 тижні після закінчення прийому препарату. Групу виключення становили пацієнтки з анемією.

Результати дослідження та їх обговорення

В результаті обстеження, проведеного в усіх пацієнток на початку дослідження, рівень гемоглобіну був нормальним ($121,36 \pm 9,3$ г/л), концентрація феритину становила $26,86 \pm 2,9$ нг/мл (рис. 4). Після закінчення прийому Текноферу у пацієнток основної групи концентрація феритину не знизилась, а у деяких випадках підвищилась ($30,69 \pm 2,7$ нг/мл), тоді як у контрольній групі достовірно знизилась ($19,14 \pm 1,9$ нг/мл), $p < 0,05$.

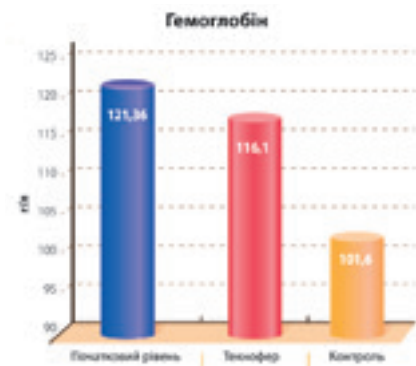


Рис. 4. Концентрація гемоглобіну у крові обстежених вагітних

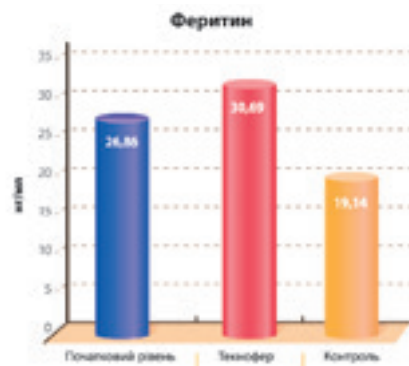


Рис. 5. Концентрація феритину у крові обстежених вагітних

Концентрація гемоглобіну зменшилась у пацієнток обох груп, але у більшості основної—в межах нормальних величин: $116,1 \pm 12,1$ г/л проти $101,6 \pm 7,2$ в контрольній (рис. 5).

Всі пацієнтки відзначили гарну переносність Текноферу, відсутність таких побічних ефектів, як біль у животі, нудота, закріп. Це дуже важливо з огляду на те, що вказані побічні ефекти часто спричиняють відмову від прийому препаратів заліза.

Клінічна ефективність профілактичного прийому препарату Текнофер полягала у зменшенні кількості пацієнток з анемією до кінця вагітності в основній групі до 6,7 % проти 30,0 % у контрольній (рис. 6).

Слід зазначити, що серед вагітних, які отримували профілактику залізодефіциту, не діагностовано анемію середнього ступеня, тоді як у вагітних групи контролю її виявлено у 6,7 % жінок.



Рис 6. Частота анемії легкого ступеня в обстежених вагітних

Таблиця. Ускладнення під час вагітності, абс. ч. (%)

Ускладнення вагітності	Група вагітних	
	Основна	Контрольна
Загроза передчасних пологів	2(6,7)*	4(13,3)
Передчасні пологи	-	1(3,3)
Прееклампсія	1 (3,3)*	3(10,0)
Плацентарна дисфункція	2(6,7)*	8(26,7)
Анемія легкого ступеня	2(6,7)*	9(30)
Анемія середнього ступеня	-	2(6,7)

*—достовірність різниці щодо показників жінок контрольної групи $p < 0,05$

Як видно з даних, наведених у таблиці, у пацієнток контрольної групи перебіг вагітності достовірно частіше ускладнюється з боку як матері, так і плода. Привертає увагу значне переважання розвитку плацентарної дисфункції у пацієнток, які не отримували профілактику залізодефіциту (26,7 проти 6,7 %, $p < 0,05$). Крім того, якщо у вагітних з основної групи судинний компонент плацентарної дисфункції діагностовано в 1 (3,3 %) пацієнтки, то у контролі — у 5 (16,7 %) жінок ($p < 0,05$).

Нормальними пологами закінчилась вагітність у 83,3 % обстежених основної групи та у 63,3 % контрольної. Маса новонароджених становила, відповідно, $3570 \pm 57,8$ проти $3280 \pm 64,4$ г ($p < 0,05$). Серед новонароджених контрольної групи діагноз затримка росту встановлено 3 (10,0 %) немовлятам, у 2 (6,7 %) — мала маса при народженні. **Стан новонароджених за шкалою Апгар також відрізнявся. В основній групі легка та помірна асфіксія (4—7 балів наприкінці 1 хв.) діагностована у 3 (10,0 %) новонароджених проти 10 (33,3 %) у контролі ($p < 0,05$). Тяжку асфіксію (1-3 бали) діагностовано лише у контрольній групі — 3,3 %.**

Середня крововтрата в основній групі становила 188 ± 54 мл, у контрольній — 202 ± 37 мл. Травми пологових шляхів, у тому числі епізіотомія, були у 26,7 та 40 %, відповідно по групах.

Також заслуговує на увагу перебіг післяпологового періоду, адже навіть фізіологічна крововтрата під час пологів у пацієнток з нестачею заліза в депо призводить до розвитку анемії. **У післяпологовому періоді анемію діагностовано у 10,0 % пацієнток основної та у 36,7 % контрольної групи.** Якщо в усіх жінок, які отримували Текнофер, виникла анемія лише легкого ступеня, у пацієнток контрольної групи анемія середнього ступеня виникла у 16,7 %, легкого—у 20 %. **Середнє перебування в стаціонарі після пологів становило 3 ліжко/дні у жінок основної та 5 ліжко/днів—контрольної групи. Це пов'язано зі сповільненим скороченням матки, необхідністю санації піхви та промежини для кращого загоєння ран (епізіотомії, розриви піхви).** Період становлення лактації у 26,7 % обстежених контрольної групи ускладнювався вираженим нагруданням молочних залоз, лактостазом, тріщинами сосків та недостатньою кількістю молока. У 3 із них (10,0 %) діагностовано сповільнену інволюцію матки.

Висновки

Відсутність збагачення харчового раціону вагітних залізом призводить до виснаження запасів заліза і, як наслідок, збільшення ускладнень з боку матері і плода.

Застосування хелату бісгліцинату заліза (Текнофер) у вагітних, з одного боку, не зумовлює розвитку побічних гастроінтестинальних ефектів, а з іншого, завдяки високій біодоступності забезпечує:

- 1) підтримання запасів заліза (феритин);
- 2) профілактику залізодефіцитної анемії у вагітних і в післяпологовому періоді;
- 3) попередження ускладнень з боку матері та плода.

Література

1. Медведь В. І. Питання залізодефіциту та анемії в рекомендаціях ВООЗ, 2017 / В. І. Медведь, Н. В. Степура // Здоровье женщины. — 2019. — № 1. — С. 32-33.
2. Вдовиченко Ю. П. Анемія вагітних — фактор ризику розвитку акушерської та перинатальної патології (огляд літератури) / Ю. П. Вдовиченко, О. М. Гопчук // Здоровье женщины. — 2016. — № 3 (109). — С. 62-65.
3. Geisser P. Safety and efficacy of iron (III) hydroxide polymaltose complex a review of over 25 years experience / Geisser P. // Arzneimittelforschung. — 2013. — Bd. 57 (6A). — S. 439-452.
4. Боровкова Л. В. Роль железодефицитной анемии в генезе плацентарной недостаточности / Л. В. Боровкова // Мед. альманах. — 2010. — № 4 (13). — С. 97-100.
5. Роль дефицита железа в репродуктивном здоровье женщины. Обзор главы «Анемия» из книги «Беременность ранних сроков. От прегравидарной подготовки к здоровой гестации» // Под ред. В. Е. Радзинского, А. А. Оразмурадова. — 3-е изд., испр и доп. — М.: редакция журнала Status Praesens, 2018. Сокращенный вариант. Адаптировано — Е. Н. Гопчук. — С. 20-25.
6. Rao R. Iron in fetal and neonatal nutrition. National institute of health IR. Rao, M. K. Georgie // Semin. Fetal. Neonatal. Med. — 2007. — V. 12(1). — P. 54-63.
7. Двухвалентное железо нового поколения для предупреждения анемии у беременных. Материалы круглого стола // Здоровье Украины. — 2018. — Тематический номер № 4 (32). — С. 9.
8. Opinion of the Scientific Panel on Food Additives, Flavourings, Processing Aids and materials in Contact with Food on a request from the Commission related to: Ferrous bisglycinate as a source of iron for use in the manufacturing of foods and in food supplements // EFSA Journal, 2006.

Інфекції сечовивідних шляхів у вагітних

Туманова Л.Є., д.м.н., професор

Інфекції сечовивідних шляхів є найбільш поширеними ускладненнями вагітності. В акушерській практиці патологія нирок зустрічається у 3–10% вагітних.

За локалізацією ІМШ поділяються на інфекції верхніх (пієлонефрит, абсцес і карбункул нирок) і нижніх (цистит, уретрит, безсимптомна бактеріурія) відділів сечової системи.

Крім цього, ІМШ традиційно поділяють на неускладнені та ускладнені. Неускладнені інфекції сечовивідних шляхів – це захворювання, що виникають у молодій жінки без попередньої урологічної патології [1].

До факторів ризику ускладнених ІМШ відносяться:

- анатомічні порушення сечової системи: вроджені аномалії розвитку та / або розташування; полікістоз нирок, стриктури сечоводів, уретри; сечокам'яна хвороба;
- функціональні порушення сечової системи: нейрогенний сечовий міхур, міхурово-сечовідний рефлюкс, сечовивідний-лоханочний рефлюкс;
- важкі супутні захворювання: цукровий діабет, серцева недостатність, ниркова недостатність, СНІД, нейтропенія різного ґенезу;
- інструментальні (інвазивні) методи обстеження або лікування;
- механічні пошкодження, травми.

Джерелом інфекції сечової системи (ІСС) є нормальна мікрофлора, яка колонізує периуретральну область і належить в більшості випадків до сімейства ентеробактерій (*E. coli*, *Kl. Pneumoniae* і ін.), а також до видів коагулазонегативних стафілококів (*S. epidermidis*, *S. saprophyticus*) [1, 2].

При ускладнених і нозокоміальних ІМП частота виділення *E. coli* дещо знижується, і частіше зустрічаються інші збудники – псевдомонади, ентеробактер, клебсієла, протей, дріжджеподібні гриби (переважно *C. albicans*).

Вагітні жінки – група підвищеного ризику ІСШ. Починаючи з 6 тижнів і досягаючи піку на 22–24 тижні, приблизно у 90 відсотків вагітних жінок розвивається дилатація сечоводів, яка зберігається до розродження (фізіологічний гідроуретер, гідронефроз вагітності).

В організмі вагітної відбувається ряд змін, які сприяють виникненню ІСШ: фізіологічна гіпергідратація; фізіологічна анемія; фізіологічна імуносупресія; фізіологічна протеїнурія (до 0,3 г / добу); глюкозурія без змін концентрації глюкози в крові; бікарбонатурія з появою стійкою лужної реакції сечі [2].

До факторів, що сприяють інфікуванню сечової системи у вагітних, належать:

- гіпотонія та гіпокінезія ниркових мисок і сечоводів як наслідок впливу прогестерону, дилатація сечоводів;
- гемодинамічні порушення в нирках, чашково-мискової системі і сечоводах (у пізні терміни);
- гіпотонія та збільшення об'єму сечового міхура, збільшення залишкового об'єму сечі, іноді міхурово-сечовидні і / або сечоводно-мискові рефлюкси;
- підвищення рН сечі;
- механічне здавлення сечоводів вагітною маткою і розширеними яєчниковими венами (у II половині вагітності, частіше справа);
- ослаблення сфінктера уретри (в кінці вагітності);
- зміни імунологічної реактивності, значне підвищення концентрації глюкокортикоїдів.

Частота різних видів ІСШ у вагітних (дані епідеміологічних досліджень): безсимптомна бактеріурія – 8%, інфекції нижніх сечових шляхів 1–4%, гострий пієлонефрит – 1–2,5%. Відомо, що гострий інфекційний процес небезпечний склерозуванням ниркової тканини, здавленням ниркових каналців і артеріальною гіпертензією [3].

Частота пієлонефриту залежить від лікування безсимптомної бактеріурії (ББ). Пієлонефрит розвивається при лікуванні безсимптомної бактеріурії у 5%; без лікування у 15–57% жінок [1].

ІСШ у вагітних можуть призводити до розвитку акушерської патології, а саме: ризик передчасних пологів (збільшується в 2 рази), низька маса дітей при народженні (в 1,5 рази). Можливі розвитку амніоніта, багатоводдя, внутрішньоутробного інфікування, плацентарної дисфункції, дистресу плода. Крім цього, може розвинути хронізація інфекції [1, 2, 4].

Варіанти ІМС у вагітних

Безсимптомна бактеріурія вагітних – це мікробіологічний діагноз, який ґрунтується на дослідженні сечі, зібраної з максимальним дотриманням стерильності і доставленої в лабораторію в гранично короткі терміни, що дозволяє найбільшою мірою обмежити зростання бактерій. Діагноз безсимптомної бактеріурії може бути встановлений при виявленні $> 10^5$ КУО / мл одного штаму бактерій в двох послідовних пробах сечі, взятих з проміжком більше 24 ч (але не більше 7 днів) за відсутності клінічних проявів інфекції сечової системи. Лейкоцитурія може спостерігатися або ні.

Крім того, відповідний критерієм ББ результат бактеріологічного дослідження (10^5 КУО / мл) повинен бути отриманий двічі при безкатетерном заборі сечі, але достатньо одноразового посіву при заборі сечі катетером. У нашій країні діє наказ МОЗ №417 від 15.07.2011 р. «Про організацію амбулаторної акушерсько-гінекологічної допомоги в Україні», в якому сказано, що скринінг на ББ є обов'язковим в I триместрі, і лікувати її необхідно навіть при одноразовому виявленні обсіменіння. Треба пам'ятати, що одноразове виявлення бактеріурії в 40% випадків не підтверджується.

Золотим стандартом для виявлення бактеріурії є культуральний метод. Безсимптомна бактеріурія спостерігається у 2–7% вагітних, але при цьому ризик виникнення пієлонефриту набагато вище, ніж у невагітних.

Нелікована безсимптомна бактеріурія сприяє розвитку циститу у 30%; пієлонефрит розвивається у 40–50% [4].

Безсимптомна бактеріурія у вагітних підлягає обов'язковій антибактеріальній терапії. У вагітних, які отримували антибактеріальну терапію, вірогідно частіше досягалася ерадикація, знижувалася частота виникнення пієлонефриту, була нижче частота передчасних пологів і народження дітей з низькою масою тіла.

Режими АБ терапії безсимптомної бактеріурії можуть бути різними і залежать від наявності патогенності збудника ІСШ в анамнезі:

- фосфоміцин трометамол 3 г ввечері після останнього сечовиділення 2 дні поспіль;
- амоксицилін / клавуланат 625 мг 2 рази на добу 3 дні;
- цефуроксима аксетил 250–500 мг 2–3 рази на добу 3 дні або цефтибутен 400 мг 1 раз на добу 3 дні;
- нитрофурантоїн 100 мг 4 рази на добу, 3 дні.

Профілактика після рецидиву інфекцій нижніх відділів сечової системи

Профілактична терапія проводиться вагітним, у яких було 2 і більше рецидиви.

Постійно до пологів і 3 тижні після: фосфоміцин трометамол 3 г кожні 10 днів або нитрофурантоїн 100 мг 1 раз перед сном щодня.

Культуральне дослідження сечі показано через тиждень після лікування і повторюється щомісяця до закінчення вагітності.

Варіанти ІСШ у вагітних

Інфекції нижніх відділів СШ

Клінічна симптоматика гострого циститу у вагітних проявляється дизурією, частими імперативними позивами до сечовипускання, болями над лоном. При проведенні лабораторних досліджень виявляється лейкоцитурія (10 лейкоцитів і більше на 1 мкл центрифуговані сечі) і бактеріурія: $\geq 10^3$ КУО / мл для коліформних мікроорганізмів і $\geq 10^5$ КУО / мл для інших уропатогенов.

Лікування гострого циститу починається емпірично до отримання результату культурального аналізу сечі. Повинні застосовуватися антибактеріальні препарати широкого спектра дії (з урахуванням регіональної резистентності).

При отриманні бакпосіва сечі терапія може коригуватися в залежності від ефективності проведеного лікування і індивідуальних даних чутливості до антибактеріальних препаратів [1, 4].

ІСШ верхніх відділів у вагітних

Гострий пієлонефрит

Для гострого пієлонефриту характерна клінічна симптоматика: лихоманка, озноб, нудота, блювота, біль у ділянці нирок, дизурія. При лабораторному обстеженні в загальному аналізі сечі піурія (> 10 лейкоцитів в 1 мкл нецентрифугованої сечі); при бактеріологічному дослідженні – бактеріурія $> 10^4$ КУО/мл. Необхідно відзначити, що приблизно у 1/3 хворих, які страждають на хронічний пієлонефрит, під час вагітності відзначається загострення [4, 5].

Лікування гострого пієлонефриту проводять в стаціонарі.

Основне лікування полягає в застосуванні антибіотиків. У I триместрі призначають напівсинтетичні пеніциліни. У II і III триместрі можна використовувати цефалоспорины, аміноглікозиди з 20 тижнів вагітності (табл. 1).

Таблиця 1. Рекомендації Європейської Асоціації урологів – 2010.

Антибіотик	Доза
Цефтріаксон	1–2 г в/в або в/м 1 раз на добу
Азтреонам	1 г в/в 2–3 рази
Піперацилін/тазобактам	3,375–4,5 в/в 4 рази на добу
Цефепім	1 г в/в двічі
Іміпенем/циластатін	500 мг в/в 4 рази на добу
Ампіцилін +	2 г в/в 4 рази на добу
Гентаміцин	3–5 мг/кг/доб. в/в, в три дози

Тривалість терапії не менше 14 днів (5 днів парентеральне введення препаратів, далі per os):

- цефтріаксон 2 г 1 раз на добу, 5 днів, цефуроксим аксетил 500 мг 3 рази на добу, до 14 днів;
- цефепім 1 г 2 рази на добу, 5 днів, цефтибутен 400 мг 1 раз на добу, до 14 днів;
- ампіцилін / сульбактам 2 г 4 рази на добу, 5 днів, амоксицилін 0,5 г 3 рази на добу, до 14 днів.

У разі відсутності ознак клінічного поліпшення протягом 48–72 годин від початку терапії потрібне уточнення діагнозу з метою виключення обструкції сечових шляхів (можлива необхідність катетеризації сечоводів або оперативного лікування сечокам'яної хвороби), стенти в сечоводах можуть залишати на 3–4 місяці.

Слід стежити за нормалізацією відтоку сечі

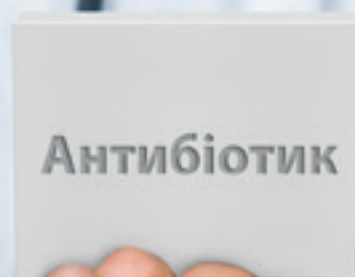
Показаний дієтичний режим з вживанням великої кількості рідини – до двох літрів в день (при відсутності набряків). Корисні рослинні сечогінні і антисептики: нирковий чай, морс з журавлини, петрушка, мучниця, польовий хвощ та ін. Обмеження вживання солі необхідно лише при підвищенні артеріального тиску.

Призначаючи протимікробні засоби, слід враховувати рН сечі. Оптимальну активність при широкому діапазоні рН (від 2,0 до 8,5) мають цефалоспорины, при лужної реакції сечі (рН від 7,5 до 8,0) проявляється активність еритроміцину, гентаміцин, при кислий реакції (рН 5,0–6,0) – ампіцилін, нитрофуранов, налідиксової кислоти, Нітроксолін.

Протимікробні засоби раціонально поєднувати з пробіотиками (йогурт, хілак і т.д.), призначати десенсибілізуючі препарати (супрастин, піпільфен, діазолін, димедрол, тавегіл), показана дезінтоксикаційна терапія, а також терапія антиагрегантами (курантил, трентал).

Доведено ефективність фітонірінгового препарату, який містить рослинні компоненти, стандартизовані за змістом ключових біологічно активних речовин лікарських рослин: траву золототисячника, корінь любистку і листя розмарину в рівних пропорціях. Такий склад забезпечує препарату комплексний ефект: спазмолітичний, діуретичний, протизапальний, антибактеріальний. Крім того, препарат покращує ниркову гемодинаміку (розширює артеріоли клубочків) і одночасно може зменшувати протеїнурію.

Дослідження III фази:
Канефрон® Н (BNO 1045)
як монотерапія в лікуванні
гострих неускладнених
циститів



Результати клінічного дослідження*: Канефрон® Н (BNO 1045) за ефективністю порівнянний з лікуванням антибіотиками

Склад **Канефрону Н** (таблетки) - спеціальний екстракт BNO 1045 з листя розмарину, трави золототисячника та кореня любистку

Для розповсюдження у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. Матеріал призначений виключно для спеціалістів у галузі скоротил здоров'я.

Канефрон® Н Таблетки, вкриті оболонкою: 1 таблетка містить порошок висушених лікарських рослин: трави золототисячника 18 мг, кореня любистку 18 мг, листя розмарину 18 мг. Кралці оральні: 100 г кралей містить 29 г водно-спиртового екстракту (1:16) з лікарських рослин: трави золототисячника 0,6 г, кореня любистку 0,6 г, листя розмарину 0,6 г.

Показання. Для комплексного лікування запальних захворювань сечовивідних шляхів. Профілактика утворення сечових каменів, у тому числі і після їх видалення.

Протипоказання. Підвищена індивідуальна чутливість до компонентів препарату. Печінкова виразка у стадії загострення. Кралці не слід застосовувати у випадках порушень функції нирок. Не слід застосовувати **Канефрон® Н** для діуретичної терапії набряків, спричинених серцевою або нирковою недостатністю. Умови відпуску: без рецепту.

*Wapenlehner et al: Неантибактеріальна рослинна терапія (BNO 1045) в порівнянні з антибактеріальною терапією (фосфоніцину тронетанол) при лікуванні гострих неускладнених інфекцій нижньої сечовивідної системи у жінок. Подвійне сліпе, в плацебо-контрольованій групі, рандомізоване багаточентрове дослідження порівнює ефективності фаз III (1): 107-136. DOI: 10.1155/2019/493368. Брїф 2018 вер.

Канефрон® Н Таблетки, вкриті оболонкою: Р.Л. № UA/4708/02/01 від 20.10.2021; **Канефрон® Н** Кралці оральні: Р.Л. № UA/4708/05/01 від 20.10.2021.

Виробник: Біонорика СЕ (Німеччина). ТОВ «Біонорика», 02093, м. Київ, вул. Киякий Заток, 9. тел.: (044) 594-66-88, e-mail: info@bionorica.ua.

Рекомендується здійснювати ретельну санацію родових шляхів. При відсутності ефекту від комплексної терапії гострого пієлонефриту (катетеризація сечоводів і терапія протягом 2–3 діб), про що свідчать триваючі озноб, висока температура, інтоксикація, необхідне оперативне лікування – нефростомія, декапсуляція нирки, дренування заочеревинного простору, в крайньому випадку – нефректомія. Слід пам'ятати, що при вагітності спочатку виконується урологічна операція і тільки потім приймається рішення про збереження або переривання вагітності.

Рецидиви пієлонефриту виникають у 6–8% вагітних жінок [2, 4]. В якості профілактики рецидиву пієлонефриту можливе застосування або профілактичної терапії, або культурального дослідження сечі кожні 2 тижні, аж до пологів і при необхідності – проведення етіотропної терапії.

Для профілактики рецидивуючих ІСШ у жінок з анамнезом частих ІСШ допускається посткоїтальне застосування пероральних цефалоспоринів (цефалексин або Цефаклор) один раз на добу.

Противорецидивуюча терапія вкрай важлива, оскільки рецидиви ІСШ і повторні курси антибактеріального лікування вкрай небажані.

Ведення пологів і післяпологового періоду. Пологи слід проводити консервативно, щадним методом. При оперативному розродженні необхідно проводити антибактеріальну терапію в лікувальному режимі.

Список літератури

1. Медведь В. И. Инфекции мочевыводящих путей у беременных в свете обновленных рекомендаций Европейской ассоциации урологов. *Здоров'я України*. 2018;5:20–21.
2. Шехтман М. М. Акушерская нефрология. М: Триада-Х., 2000; 255 с.
3. Прегаивидарная подготовка: клинический протокол. Авт. разработ. В. Е. Радзинский и др. М.: Status Praesens, 2016: 80 с.
4. Лебедь Л. А. Инфекции мочевой системы у беременных. *Український журнал нефрології та діалізу*. 2013; 2: 51–56.
5. Guidelines on The Management of Urinari and Male Genital Tract Infections / V. Grabe, M. C. Bishop, T. E. Bjerklund-Jonasen, [et al.]. European Association of Urology. 2011.

ВАГІТНІСТЬ ТА ПОЛОГИ У ЖІНОК З ПОРУШЕННЯМИ СТАНУ РЕПРОДУКТИВНОГО ЗДОРОВ'Я ТА АКУШЕРСЬКИМИ УСКЛАДНЕННЯМИ

Істміко-цервікальна недостатність: класифікація, етіопатогенез, діагностика, методи профілактики та корекції

Жабченко І. А., д.м.н., професор

Серед етіологічних чинників невиношування вагітності велике значення має істміко-цервікальна недостатність (ІЦН) як одна з головних причин переривання вагітності в терміні 16–28 тижнів. Слід зазначити, що частота цієї патології в популяції вагітних складає, за даними різних авторів, 15–20% [18], а серед жінок із звичним невиношуванням – 18–37% [4, 5, 18].

Істміко-цервікальна недостатність – це патологічний стан перешийка і шийки матки (ШМ), за якого вони нездатні протистояти внутрішньоматковому тиску і утримувати плодове яйце в порожнині матки до термінових пологів (код 034.3 за Міжнародною класифікацією хвороб 10-го перегляду).

Класифікація ІЦН:

Органічна – посттравматична, вторинна, обумовлена механічним ушкодженням перешийка і ШМ, що може стати наслідком попередніх вишкрібань слизової оболонки матки з механічною дилатацією та травматизацією ШМ або глибоких розривів ШМ при патологічних пологах (накладання акушерських щипців, плодоруйнівні операції тощо).

Вроджена – при генітальному інфантилізмі та вадах розвитку матки.

Функціональна – розвивається за відсутності пошкоджень перешийка і ШМ (порушення співвідношення між м'язовою і сполучною тканинами ШМ, а також результат змін реакції її структурних елементів на нейрогуморальні подразники).

Окрім випадків з явно вираженими клінічними ознаками ІЦН і даних анамнезу з вказівкою на наявність звичного невиношування, особливо в пізні терміни вагітності, нині зросла кількість вагітних, яких можна віднести до *групи ризику* з розвитку цієї патології. Серед них – жінки з багатоводдям (на тлі хронічного інфікування), багатопліддям (збільшення частоти успішного екстракорпорального запліднення з розвитком багатоплідної вагітності), макросомією плода, вродженою недиференційованою дисплазією сполучної тканини (НДСТ) (порушення органічної структури шийки матки за рахунок патології колагену і, як наслідок, зниження замикальної функції внутрішнього вічка), травмами шийки матки в анамнезі, гіперестрогенією та гіперандрогенією, вадами розвитку матки, генітальним інфантилізмом, порушенням вітамінно-мінерального обміну (зниження в крові рівнів Mg, Na, віт. D) [1, 5, 12].

Роль сполучної тканини (СТ) в функціонуванні репродуктивної системи та розвитку ускладнень вагітності

СТ певним чином впливає на більшість процесів функціонування репродуктивної системи жінки, серед яких:

- морфогенез і функціональна регуляція репродуктивної системи;
- овуляція;
- проникність цервікального слизу;
- транспортна функція маткових труб;
- децидуалізація ендометрію;
- імплантація (глибина і темп цитотрофобластичної інвазії);
- ремоделювання матки як вмістилища плода;
- функціональна повноцінність ШМ;
- формування плацентарного бар'єру;
- функціональна повноцінність судинного ендотелію;
- фатологічний перебіг вагітності та пологів – 87%;
- частота оперативного розродження – до 50%;
- невиношування і недоношування;
- істміко-цервікальна недостатність;
- прееклампсія;
- плацентарна дисфункція;
- передчасний розрив плодових оболонок;
- аномалії родової діяльності;
- родовий травматизм;
- кровотечі в післяпологовому періоді;
- дисфункція лобкового симфізу;
- порушення репарації тканин після акушерських операцій (неспроможність рубця на матці);
- пролапс геніталій в молодому віці [2, 3, 4, 12, 13].

За даними Липман А.Д., Козиної О.В., Мельник Е.В., (2007) [14], частота розвитку ІЦН у жінок зі сполучнотканинними дисплазіями складає 17,3%.

Вплив прогестеронової недостатності на дисбаланс мікроелементів та на сполучну тканину у вагітних з ІЦН

Дефіцит прогестерону призводить до реорганізації компонентів сполучної тканини ШМ, що сприяє посиленню процесів її вкорочення у жінок з НДСТ, водночас ці процеси супроводжуються зниженням у крові рівня Mg^{2+} . У свою чергу, в умовах зниженої концентрації Mg^{2+} порушується здатність фібробластів продукувати колаген та відбувається патологічна активація Ca -залежних контрактильних реакцій в міометрії і збільшується вираженість загрози переривання вагітності (ЗПВ) [1, 27].

Вплив мікроелементів на перебіг НДСТ

Найбільш значущими для процесів регуляції стану СТ є Mg^{2+} та Ca^{2+} та їх співвідношення в організмі.

Так, Mg^{2+} відповідає за структуру сполучної тканини (колаген, еластин, колагенові волокна). При дефіциті Mg^{2+} відбувається уповільнення синтезу структурних компонентів, посилення процесів дегградації колагенових волокон, порушення співвідно-

шення колагенових / еластичних волокон у бік збільшення останніх, синтез дефектного колагену через порушення структури і збірки колагенових волокон.

У свою чергу, Ca^{2+} визначає гнучкість волокон еластину і регулює процеси активації центрів еластаз.

Баланс між Ca^{2+} та Mg^{2+} : при дефіциті Mg^{2+} та нормальному / підвищеному рівні Ca^{2+} збільшується активність протеолітичних ферментів – металопротеїназ, які викликають деградацію колагенових волокон, що призводить до надлишкової деградації СТ [17].

Діагноз ІЦН засновується на даних анамнезу, клінічних даних (вкорочення ШМ, зміна її консистенції та розкриття ЦК), УЗД (трансвагінальна методика виявляє розкриття внутрішнього вічка ШМ та його ступінь, а також довжину ШМ).

У клінічній практиці важливо розрізняти два принципово різні стани, які часто плутають та невірно трактують. Отже, існує 2 ситуації, що супроводжуються вкороченням та розкриттям ШМ, – *ІЦН та коротка ШМ*.

Коротка ШМ:

- має ознаки загрози передчасних пологів;
- вкорочення ШМ та розширення цервікального каналу починається із зовнішнього вічка без деформації внутрішнього вічка (рис. 1);
- характерна для пізніх термінів вагітності (понад 28 тижнів).

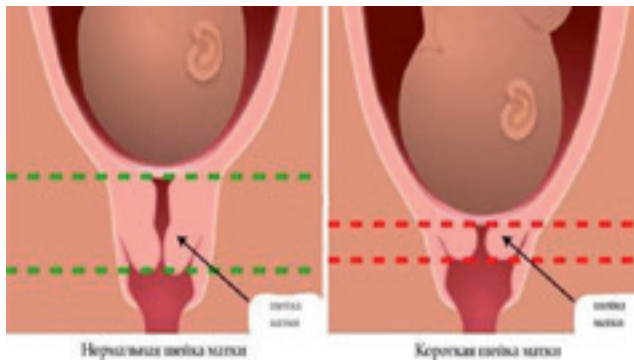


Рис. 1. Діагностика короткої шийки матки

ІЦН:

- зміни в ділянці внутрішнього вічка з подальшим вкороченням та розширенням цервікального каналу від внутрішнього вічка до зовнішнього (рис. 2);



Рис. 2. Механізм розвитку ІЦН.

- характерна для більш ранніх термінів вагітності (12–28 тижнів).

Сучасні критерії діагностики ІЦН (Наказ МОЗ України № 624 від 03.11.2008) [15]:

При огляді:

- вроджені або набуті анатомічні дефекти ектоцервіксу;
- розкриття ШМ ≥ 2 см у II триместрі вагітності за відсутності маткових скорочень та відшарування плаценти;
- пролабування плодового міхура із зовнішнього вічка ШМ.

При трансвагінальному УЗД:

- укорочення ШМ ≥ 25 мм в терміні 16–24 тижні;
- клиноподібна трансформація каналу ШМ на $\geq 40\%$ його довжини.

На сьогоднішній день трансвагінальне ультразвукове дослідження (ТВУЗД) стану ШМ є «золотим стандартом» діагностики недостатності її обтураторної функції або короткої ШМ. Так, ще у 1996 р. Липман А. Д. та співавтори [14] запропонували ультрасонографічні трансвагінальні критерії змін шийки матки при ІЦН, які впродовж наступних років доповнювались та вдосконалювались іншими фахівцями.

Ультрасонографічні (трансвагінальна методика) критерії змін шийки матки при ІЦН (Липман А. Д. та співавт., 1996р.):

- довжина шийки матки 3 см є критичною у першій повторновагітних при терміні вагітності < 20 тижнів і потребує інтенсивного спостереження за жінкою із занесенням її до групи ризику;
- довжина шийки матки 2 см та менше є абсолютним критерієм ІЦН й потребує інтенсивного лікування;
- у багатороділей на ІЦН вказує вкорочення шийки матки в 17–20 тижнів до 2,9 см;
- ширина ЦК 1 см та більше при термінах вагітності < 21 тижнів свідчить про ІЦН;
- пролабування плодового міхура з деформацією внутрішнього вічка (найбільш несприятлива – V-подібна);
- відношення довжини до діаметру шийки матки на рівні внутрішнього вічка $< 1,16 \pm 0,04$ ($N1,53 \pm 0,03$) – прогностична ознака загрози переривання вагітності;
- розширення ЦК $> 0,2$ см у поєднанні з > 4 матковими скороченнями за годину – діагностичний критерій ІЦН;
- маткові скорочення тривалістю 88–90 с часто поєднуються з розширенням внутрішнього вічка на 1,1 см у першовагітних та 1,3 см у повторно вагітних;
- зміни ехоструктури шийки матки (**дрібні рідинні включення та яскраві лінійні ехосигнали**) свідчать про гемодинамічні зміни в судинах шийки матки та можуть виступати початковими ознаками ІЦН.

Діагностика ІЦН за формою внутрішнього вічка відображено на рис. 3.

З метою раннього вияву доклінічних ознак ІЦН у жінок груп ризику запропоновано використання **цervікального стресового тесту**, суть якого полягає в наступному (рис. 4):

- **Мета** – ранній вияв пацієнток з високим ризиком розвитку ІЦН при проведенні ультрасонографії.

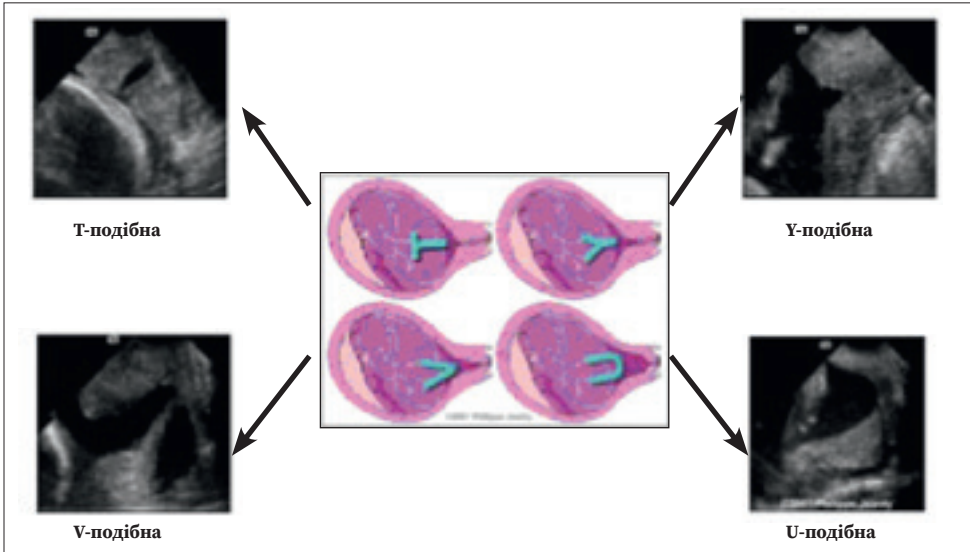
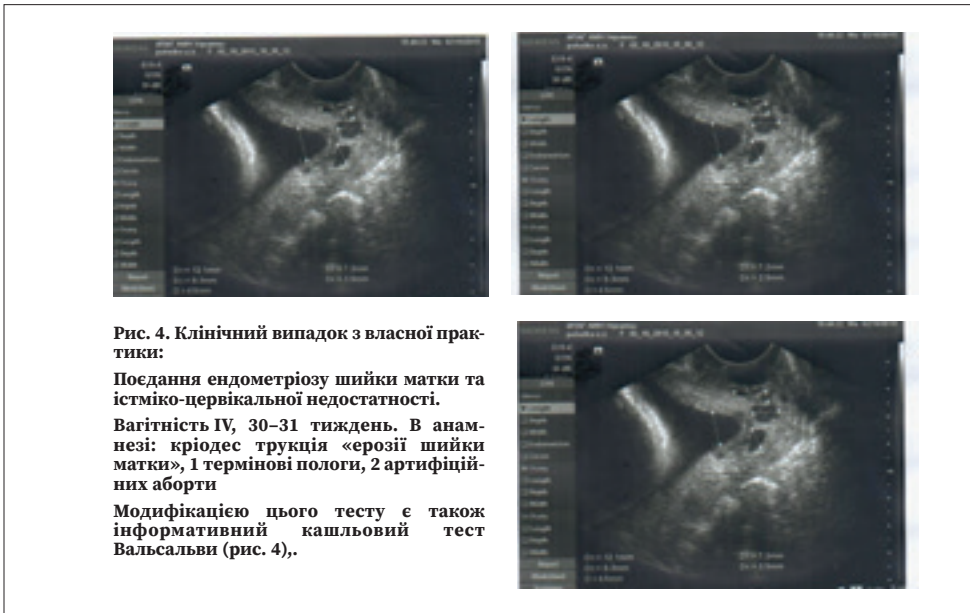


Рис. 3. Діагностика ІЦН за формою внутрішнього вічка



- **Методика проведення** – рукою спричиняється помірний тиск на передню черевну стінку за вісью матки у напрямку піхви впродовж 15–30 секунд.

Позитивний тест:

- зменшення довжини шийки матки на 2 та більше мм;
- розширення внутрішнього вічка до 5 та більше мм.

Нами було розроблено удосконалений сучасний метод ТВУЗД доклінічних ознак недостатності обтураційної функції ШМ (НОФШМ) у вагітних [19] (табл. 1).

Таблиця 1. Алгоритм діагностики НОФШМ з використанням ТВУЗД
Стандартні критерії згідно наказу МОЗ № 624
Відношення l/d ШМ

Обчислення відсотка ширини деформації до її довжини
Визначення змін в ехоструктурі ШМ та оцінка її васкуляризації в режимі КДК
Кашльовий тест Вальсальви

- Відношення l/d >1,53 - Відсутність Y-, V-, U- подібної деформації внутрішнього вічка - Відсутність розширених вен ШМ, дрібних рідинних включень та яскравих штрихових ехосигналів - Кашльовий тест негативний	- Відношення l/d 1,17–1,52 - Відсутність/наявність Y-, V-, U- подібної деформації внутрішнього вічка - Відсоток довжини деформації до довжини ШМ <40% - Відсутність розширених вен ШМ, дрібних рідинних включень та яскравих штрихових ехосигналів - Кашльовий тест негативний	- Відношення l/d <1,16 - Наявність Y-, V-, U- подібної деформації внутрішнього вічка - Відсоток довжини деформації до довжини ШМ ≥40% - Наявність розширених вен ШМ у поєднанні з дрібними рідинними включеннями та яскравими штриховими ехосигналами - Кашльовий тест позитивний
↓	↓	↓
Проведення ТВУЗД з інтервалом в 2 тижні в амбулаторних умовах	Призначення терапії, спрямованої на профілактику прогресування НОФШМ згідно алгоритму лікування	Тяжкий перебіг НОФШМ, який потребує призначення патогенетичної терапії згідно алгоритму лікування

Профілактика ІЦН:

- відновлення цілісності шийки матки при її травматизації після пологів, абортів, діагностичних вишкрібань;
- трансабдомінальний / лапароскопічний серкляж поза вагітністю;
- профілактика сексуально трансмісивних інфекцій;
- підтримка оптимального Рн статевих шляхів;
- своєчасне виявлення чинників ризику розвитку ІЦН та мінімізація їх впливу;
- прогестеронова та мікронутрієнтна (магнієва) підтримка вагітності на фоні ІЦН.

Лікування ІЦН поза вагітністю

Вперше поза вагітністю операцію на ШМ з приводу ІЦН запропонували Lash (1950). Операція полягає у висіченні овального клапота з метою видалення рубцевої тканини на місці розриву для того, щоб відновити фіброзно-м'язеву цілісність ШМ.

У 1979 р. В.І.Єльцовим-Стрелковим був запропонований метод реконструктивно-пластичної операції на ШМ, що складався з 5 етапів (розсічення ШМ, розширення ШМ, формування каналу ШМ, формування зовнішнього вічка, заключне формування ШМ).

У літературі описано випадки використання електрокоагуляції з метою звуження зовнішнього вічка та цервікального каналу.

Більшість операцій, що проводяться поза вагітністю, не знайшли широкого розповсюдження через свої недоліки: великий травматизм, значний відсоток вто-

ринного безпліддя, неможливість або обмеження розродження через природні пологові шляхи.

Саме з цих міркувань більшість фахівців вважають більш обґрунтованим **лікування ІЦН під час вагітності**.

Корекція ІЦН під час вагітності може бути хірургічною та консервативною, метою яких є запобігання розвитку (при профілактичному застосуванні) або уповільнення прогресування неспроможності шийки матки (рис. 5).



Рис. 5. Методи корекції ІЦН

Хірургічна корекція ІЦН

До методів хірургічної корекції ІЦН під час вагітності належать накладання циркулярного шва на шийку матки або серкляж, що може проводитися за трансвагінальною або трансабдомінальною (до 12 тижнів) методикою; використання медичного клею з антимікробним ефектом.

Методику трансвагінального серкляжу вперше запропонував Vithal Nagesh Shirodkar у 1955 р. [36].

У 1957 р. свою методику запропонував Ian McDonald (Мельбурн, Австралія): модифікований метод Shirodkar, що технічно був простішим та не потребував розсічення сечового міхура [32].

У сучасному акушерстві застосовують понад 20 методик хірургічного серкляжу: V. Shirodkar (1955), Hall (1956), W. Baden & E. Baden (1957), MacDonald (1957), Czendi (1961), A. I. Любимова (1969), A. I. Любимова та Н. М. Мамедалієва (1981) тощо.

Хоча обидва методи полягають у накладанні кругового / кистетного шва навкруги шийки матки, більшість хірургів за кордоном віддають перевагу техніці McDonald (рис. 6).

У 2007 г. проведено роботу, де оцінювали ефективність серкляжу Shirodkar та McDonald для профілактики передчасних пологів (ПП) у вагітних з короткою ШМ. Було включено 277 вагітних з одноплідною вагітністю: 127 вагітних з серкляжем Shirodkar та 150 вагітних з серкляжем McDonald.

Частота спонтанних ПП до 33 тижнів була однаковою в обох групах (20% Shirodkar проти 23% McDonald; OR = 0,55; 95% CI, 0,2–1,3). [34].

До іншого ретроспективного дослідження було включено 482 пацієнтки з одноплідною вагітністю з серкляжем Shirodkar та McDonald.

При порівняльній оцінці ефективності методів виявилась однаковою, але в групі жінок із серкляжем Shirodkar була вищою частота кесаревого розтину, можливо, через збільшення рубцевих змін ШМ після зняття шва (31% проти 17%, $p < 0,005$) [38].

На сьогодні, за даними світових товариств акушерів-гінекологів, існують різні підходи щодо тактики ведення жінок з ІЦН при одноплідній та багатоплідній вагітності.

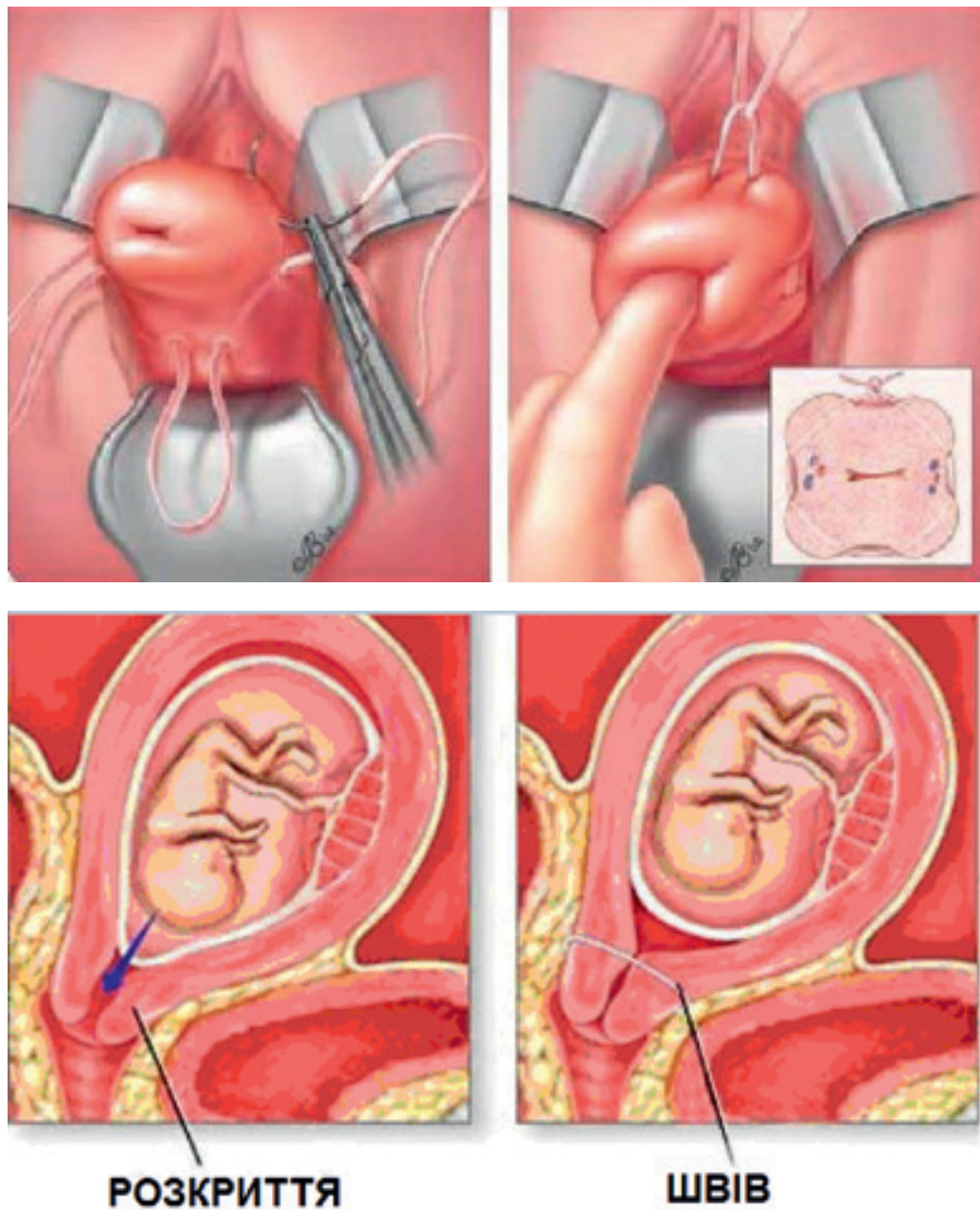


Рис. 6. Хірургічна корекція ІЦН

Так, **Товариство акушерів-гінекологів Канади (2013)** пропонує наступні дії при одноплідній вагітності:

- серкляж має бути запропонований лише жінкам з обтяженим анамнезом – за наявності ≥ 3 випадків переривання вагітності у II триместрі та/або дуже ранніх ПП, коли не було виявлено конкретних причин, окрім потенційної ІЦН, у терміні 12–14 тижнів гестації (I-A);
- рекомендовано вибір серкляжу у жінок при одноплідній вагітності зі спонтанними ПП в анамнезі та з короткою ШМ ≤ 25 мм до 24-го тижня вагітності (I-A);
- екстрений серкляж може розглядатися у жінок з розширенням внутрішнього вічка < 4 см без скорочень до 24-го тижня гестації (II-3C) [24].

Американське товариство АГ (ACOG) (2014) рекомендує розглядати накладання шва при одноплідній вагітності лише у пацієток з короткою ШМ (< 25 мм) до 22-го тижня вагітності, в яких анамнез обтяжений ПП до 34 тижнів [21].

Королівське товариство АГ Великобританії – RCOG (2011) рекомендує розглядати накладання шва при одноплідній вагітності жінкам з ≥ 3 випадками переривання вагітності у II триместрі та/або ПП (B), а також пацієнткам з наявністю в анамнезі ≥ 1 ПП та/або із загрозою переривання вагітності, якщо за даними УЗД ШМ $\leq 2,5$ см до 24-го тижня гестації (A) [35].

Згідно даних Cochrane Library (2014), накладання швів при одноплідній вагітності усім вагітним з короткою ШМ є неефективним, окрім жінок з груп високого ризику з ПП (A-Ib) [23].

Методичні рекомендації провідних країн світу щодо накладання трансвагінального серкляжу **при багатоплідній вагітності** дещо різняться підходами.

Товариство акушерів-гінекологів Канади (2013) пропонує уникати застосування серкляжу при багатоплідній вагітності навіть з ПП в анамнезі (I-D). Також необґрунтованим є накладання серкляжу при багатоплідній вагітності на підставі довжини ШМ (II-1D) [24].

Королівське товариство АГ Великобританії – RCOG (2011) зазначає, що серкляж не рекомендується при багатоплідній вагітності, оскільки може призвести до ПП або викидня (B) [35].

Американське товариство АГ – ACOG (2014) вважає, що серкляж не показаний, оскільки збільшує ризику ПП при багатоплідній вагітності (B-3a) [21].

У вітчизняних нормативних документах також регламентовано дії лікарів щодо вагітних з ІЦН. Так, у клінічному протоколі з акушерської допомоги «Невиношування вагітності» (затверджено наказом Міністерства охорони здоров'я України від 03.11.2008 № 624) наведено наступну тактику:

«Лікування істміко-цервікальної недостатності полягає в накладанні профілактичного чи лікувального шва на шийку матки.

Загальні умови застосування шва:

- живий плід без видимих вад розвитку;
- цілий плідний міхур;
- відсутність ознак хоріоамніоніту;
- відсутність пологової діяльності та/або кровотечі;
- перший або другий ступінь чистоти піхви.

Профілактичний шов на шийку матки показаний жінкам групи високого ризику, які мали в анамнезі два та більше самовільних викидні або передчасні

пологи в другому триместрі вагітності. Проводиться в терміні 13–16 тижнів вагітності за наявності вищевказаних умов.

Даних щодо переваг будь-якої з численних технік накладання шва та шовного матеріалу, застосованого при цьому, не існує (В).

Терапевтичний шов на шийку матки показаний жінкам групи ризику з УЗ даними:

- коротка шийка (менше 2,5 см) без клиноподібної трансформації цервікального каналу;
- коротка шийка (менше 2,5 см) в поєднанні з прогресуючою в динаміці клиноподібною трансформацією цервікального каналу;
- коротка шийка (менше 2,5 см) в поєднанні з прогресуючою в динаміці клиноподібною трансформацією цервікального каналу на 40% та більше при одноразовому дослідженні.

Ургентний або лікувальний шов на шийку матки пропонують жінкам з моменту встановлення діагнозу [15]»

Стосовно жінок з **багатоплідною вагітністю**, згідно з Наказом МОЗ України від 08.04.2015 № 205 «Про затвердження Порядку надання медичної допомоги жінкам з багатоплідною вагітністю» [16], зазначено, що «...шов на шийку матки або встановлення шийкового песарію не слід використовувати для профілактики передчасних пологів у всіх жінок з багатоплідною вагітністю. Ці заходи можуть бути застосовані до пацієнток за наявності відповідних клінічних показань та на підставі рішення консилиуму лікарів...».

Отже, при виборі методу серкляжу слід спиратися на наступні критерії [37] (табл. 2):

Таблиця 2. Критерії для вибору методу серкляжу

Вид серкляжу	Термін гестації	Стан шийки матки	Пролонгація вагітності	Пологи
Профілактичний	На 12–15 тижні	До початку структурних змін	На 18 тижнів	Після 36 тижнів
Лікувальний	На 16–20 тижні	Вкорочення ШМ та розширення ділянки внутрішнього вічка	На 14 тижнів	До 36 тижнів
Екстрений	На 20–24 тижні	Різде вкорочення ШМ та пролабування плодового міхура	На 10 тижнів	До 31 тижня

При підготовці до трансвагінального серкляжу слід зважити ризики можливих **ускладнень** та попередити про них пацієнтку.

До акушерських ускладнень даної операції слід віднести:

- кровотечу;
- внутрішньоутробне інфікування;
- передчасний розрив плодових оболонок (ПРПО);
- прорізання шва на ШМ або його зсув;
- неповне видалення шва;
- недостатність серкляжу;
- травми сечового міхура;
- цервіковагінальні нориці;

- хоріоамніоніт (у 2,5 рази частіше при ІСШ у жінки);
- загроза переривання вагітності;
- сепсис, розрив матки (у поодиноких випадках).

Також слід пам'ятати про можливі анестезіологічні та неонатальні ускладнення (передчасні пологи, висхідна інфекція).

Трансабдомінальний серкляж. Вперше трансабдомінальний серкляж було проведено в 1965 г. в якості альтернативи трансвагінальному серкляжу для корекції ІЦН [39]. За 50 років трансабдомінальний серкляж залишається рідкісною операцією, його використовують як «крайню» міру у жінок з вираженими анатомічними дефектами ШМ, за яких є неможливим трансвагінальний доступ та/або попередні традиційні шви були невдалими [28].

Можливими показаннями для даного серкляжу є стани після високої конізації ШМ або трахелектомії. Трансабдомінальний серкляж може проводитися 2 способами: як лапаротомічним, так і лапароскопічним, а також з використанням робота [20, 31].

Перевагою даного методу є те, що він дозволяє розмістити серкляж більш проксимально відносно внутрішнього вічка. Трансабдомінальний серкляж також може бути використаний у наступних вагітностях. Переважна кількість дослідників продемонструвала гарні результати застосування трансабдомінального серкляжу. У більшості прооперованих пацієнток (70–93%) розродження відбувалось у 34–37 тижнів шляхом кесаревого розтину, загальна виживаність новонароджених склала 93,0–96,1%.

Останніми роками все більше уваги фахівці **приділяють консервативним методам корекції ІЦН** у вагітних за допомогою **акушерських песаріїв** (акушерський розвантажувальний песарій – cerclage pessary Hamann & Jorde; цервікальний перфорований песарій – cerclage pessary Hans Arabin; песарій Ходжа – Hodge pessary, USA).

Акушерські песарії: історія питання

Історія застосування песаріїв нараховує тисячі років. Єгиптяни першими описали пролапс тазових органів та почали використовувати песарії [33]. У Стародавній Греції для підтримки ШМ у вагітних використовувались спеціальні камені. Протягом сторіч вагінальні песарії застосовували для лікування опущення та випадіння внутрішніх статевих органів. У сучасному акушерстві історія песаріїв починається з 1950 р. Згідно з першим повідомленням, для попередження ПП використовували моделі песаріїв для лікування пролапсу геніталій. Наприкінці 1970-х рр. Hans Arabin у Західній Німеччині розробив круглий конусоподібний АП з гнучкого силікону. Його дизайн вперше було опубліковано у розділі книги Kubli та Arabin (1982) з коротким коментарем: **«Песарії мають перевагу в тому, що не потребують анестезії та що їх встановлення і видалення є легким, але до сих пір немає контрольованих досліджень, щоб довести їх ефективність»** [26].

У 1991 р. було опубліковано повний опис песаріїв Н. Арабін та їх використання з лікувальною метою [22] (рис. 7, 8).

Переваги АРП/АЦПП:

- неінвазивний метод;
- не потребує спеціальної підготовки та залучення суміжних фахівців (анестезіолога);

- наносить меншу психологічну травму вагітній;
- можливість використання на етапі доклінічних проявів ІЦН (на основі даних УЗД, анамнезу, наявності факторів ризику);
- можливість використання в амбулаторних умовах.

Механізм дії АРП/АЦПП:

- зменшує навантаження на неспроможну ШМ внаслідок зміщення тиску плодового яйця;
- частковий перерозподіл внутрішньоматкового тиску на передню стінку матки внаслідок вентрально-косого розташування песарію;
- фізіологічна сакралізація ШМ завдяки фіксації у зміщеному до заду центральному отворі акушерського песарію;
- obturaція ШМ стінками центрального отвору песарію;
- збереження слизової пробки.

Протипоказання до встановлення АП:

- запальні захворювання статевих органів;
- виражена загроза переривання вагітності / передчасних пологів;
- розрив плодових оболонок;
- аномалії розвитку піхви та шийки матки (ШМ);
- рецидивуючі кров'яні виділення.

Дискутабельними щодо можливості встановлення та ефективності встановлення акушерського песарію залишаються наступні питання:

- пролабування плодового міхура;
- передлежання плаценти;
- рубець на матці;
- багатоплідна вагітність;
- різке вкорочення ШМ;
- рубцеві зміни ШМ.

Коли, кому, який?

Розвантажуючий АП: коли постає основне завдання – зменшити навантаження на ділянку внутрішнього вічка + вкорочення ШМ <15 мм (багатоводдя, багатопліддя, великий плід). Потребує індивідуального підбору в залежності від ємкості піхви та паритету (має 3 розміри) [5, 10, 11].

Цервікальний перфорований АП: коли постає основне завдання – відновити obturaційну функцію шийки матки на фоні її вкорочення (> 15мм) та розширення ЦК (ІЦН, загроза ПП). Потребує індивідуального підбору в залежності від довжини ШМ, її обсягу, ємкості піхви та паритету. Перфорована модель забезпечує гарний відтік рідини при підвищеній вагінальній секреції та більш показана при вагітності [22].

Огляд результатів сучасних рандомізованих контрольованих досліджень (РКД) щодо ефективності АП у профілактиці передчасних пологів



Рис. 7. Акушерський розвантажувальний песарій



Рис. 8. Акушерський цервікальний перфорований песарій

У 2012 р. Goya et al. (Іспанія) у проспективному відкритому РКД показали, що встановлення АП Arabin у жінок з ОВ та короткою ШМ (< 25 мм) у 18–22 тижні дозволила знизити частоту ПП у 3 рази. До РКД було включено 385 вагітних з короткою ШМ. В основній групі (n = 192) для корекції ІЦН застосовували перфорований силіконовий АП Arabin, пацієнтки не отримували додаткової терапії. Вагітним контрольної групи (n = 193) призначали лише токолітичну терапію. В результаті ПП до 34-го тижня в групі з АП відбулись у 6% порівняно з 28%, а пологи до 37-го тижня – у 22% порівняно з 59% у групі без АП [25].

Аналогічні результати було отримано при встановленні АП при багатоплідній вагітності: у 2013 р. у Нідерландах проводилось РКД, до якого було включено 813 пацієнток БВ, з них у 403 жінок було встановлено АП, а у 410 дотримувались очікувальної тактики. Було показано, що у пацієнток з дихоріальною двійнею профілактичне використання песарію знижує погані перинатальні наслідки [29].

У 2014 р. S. M. Liem et al. оцінювали економічну ефективність встановлення АП для попередження передчасних пологів у вагітних з двійнею та дійшли висновку, що у жінок з багатоплідною вагітністю та АП витрати на лікування є достовірно меншими порівняно з пацієнтками без песарію [29, 30].

Дослідження, проведені нами на базі відділення патології вагітності та пологів ДУ «Інституту педіатрії, акушерства і гінекології НАМН Україна» у 2014–2017 рр., довели, що в розвитку недостатності обтураційної функції шийки матки у вагітних відіграють суттєву роль обмінні процеси та сполучна тканина. Так, було виявлено пряму кореляційну залежність між рівнями прогестерону та іонізованого магнію у сироватці крові, що стало обґрунтуванням для призначення одночасної тривалої прогестеронової та магнієвої підтримки у жінок з ІЦН та груп ризику з її розвитку. Водночас було помічено, що низький рівень магнію в організмі вагітних може прискорювати процеси синтезу та резорбції сполучної тканини, тим самим викликати розм'якшення й передчасне розкриття внутрішнього вічка та цервікального каналу. На цьому тлі посилюється роль іонізованого кальцію, який викликає скорочувальну діяльність маткового м'язу та посилює прояви загрози переривання вагітності / передчасних пологів [6...8].

На підставі світового досвіду та результатів власних досліджень нами було розроблено та впроваджено в роботу родопомічних закладів України **Алгоритм діагностичних та лікувальних дій** у вагітних з ІЦН [5, 9], який полягає в наступному:

- діагностичні дії (огляд, пальпація ШМ, УЗД+цервікальний стресовий тест, визначення рівня Рн, прогестерону, рівнів Са та Mg в крові, тест на підтікання н/вод – за показаннями, бактеріологічне та кольпоцитологічне дослідження);
- двоетапна санація піхви з використанням селективного пробіотику (вагінальні капсули на основі штамів *Lactobacillus rhamnosus* GR-1™ та *Lactobacillus reuteri* RC-14™ 7 днів) та протизапальної місцевої терапії (бензидаміну гідрохлорид двічі на день впродовж 5–7 днів);
- прогестеронова підтримка (мікронізований прогестерон сублінгвально 100–200 мг двічі на добу);
- введення акушерського песарію (зволожуючий гель на основі молочної кислоти), або серкляж;

- тривала підтримка Рн піхви (пероральні капсули пробіотику до 1 міс.; засоби щоденної інтимної гігієни);
- при абсолютній/відносній гіпомагніємії – препарат магнію з оротовою кислотою по 500–1000 мг 2–3 рази на добу;
- прогестеронова підтримка (мікронізований прогестерон вагінально 100–200 мг двічі на добу);
- періодичний контроль ефективності (Рн піхви, за необхідності – бактеріоскопічне/бактеріологічне та кольпоцитологічне дослідження; УЗД);
- видалення песарію/зняття шву з ШМ в 37–38 тижнів з наступною санацією перед пологами за тими ж принципами.

Висновки

Вибір методу корекції ІЦН є складною задачею для акушерів-гінекологів та залежить від багатьох даних: анамнезу; даних цервікометрії (довжина ШМ, розкриття ЦК та внутрішнього вічка); гінекологічного огляду; вираженості загрози переривання вагітності; числа плодів; термінів гестації; наявності протипоказань; досвіду лікаря; вибору пацієнтки.

При цьому підхід до лікування ІЦН повинен залишатися індивідуальним та обґрунтованим!

Дотримання **Алгоритму діагностичних та лікувальних дій** у вагітних з ІЦН дозволяє нормалізувати гормональні та обмінні порушення й забезпечити сприятливий подальший перебіг вагітності.

Список літератури

1. Борис О.М. Проблема дефіциту магнію під час вагітності та можливості його корекції. Зб. наук. пр. асоц. акушерів-гінекологів України. 2015;1:66–71.
2. Грищенко О.В. Роль матрикса соединительной ткани в обеспечении функциональной активности эндотелия. Репродукт. эндокринология. 2011;1:36–41.
3. Гурбанова С.Р. Клинико-патогенетическое обоснование акушерской тактики и ведения беременных с истмико-цервикальной недостаточностью и недифференцированной дисплазией соединительной ткани: автореф. дис. на соиск. учен. степ. канд. мед. наук: спец. 14.00.01 „Акушерство и гинекология” / С.Р. Гурбанова. М. 2010: 25.
4. Дубоссарская Ю.А. Оптимизация тактики ведения беременности с целью профилактики преждевременных родов. Здоровье женщины. 2016;2:20–27.
5. Жабченко И.А. Акушерская тактика при истмико-цервикальной недостаточности: решение основных и сопутствующих проблем. Охрана материнства и детства. 2015;2:58–65.
6. Жабченко І.А., Олешко В.Ф. Нутритивний статус і особливості обміну колагену у вагітних з порушеннями обтураційної функції шийки матки. Неонатологія, хірургія і перинатальна медицина. 2016;4 (22):39–44.
7. Жабченко І.А., Олешко В.Ф., Магомедов О.М. Роль сполучної тканини та деяких мікроелементів у розвитку істміко-цервікальної недостатності. Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України.– К.: Поліграф плюс. 2016;2 (38):188–193.
8. Жабченко І.А., Олешко В.Ф. Роль гормонального та обмінного дисбалансу в розвитку порушень обтураційної функції шийки матки та способи його корекції. Медичні аспекти здоров'я жінки. 2017;2 (107):5–14.

VERIXA БЕРІКСА



- ✓ При ерозії шийки матки
- ✓ При атрофічних змінах слизової оболонки піхви
- ✓ При запальних станах піхви

5 КОМПОНЕНТІВ ДЛЯ ВІДНОВЛЕННЯ І ЗВОЛОЖЕННЯ СЛИЗОВОЇ ОБОЛОНКИ ПІХВИ ТА ШИЙКИ МАТКИ



ГІАЛУРОНОВА КИСЛОТА 5 МГ

Природний полісахарид покриває слизову оболонку піхви, створює захисний бар'єр, сприяє загоєнню.



ЕКСТРАКТ КАЛЕНДУЛИ 60 МГ

Сприяє протизапальному ефекту, пришвидшує процеси відновлення, виявляє протигрибкові, антимікробні, захисні, імуностимулюючі властивості.



ЕКСТРАКТ ЦЕНТЕЛИ АЗІАТСЬКОЇ 20 МГ

Виявляє антиоксидантні, регенеративні і антисептичні властивості, стимулює синтез колагену, сприяє епітелізації та зміцненню стінок піхви.



ЕКСТРАКТ АЛОЕ ВЕРА 60 МГ

Сприяє підсиленню місцевого імунітету, відновленню тканинного обміну речовин, завдяки чому проявляє ранозагоювальні, протимікробні і протизапальні властивості, усуває запалення та подразнення, стимулює відновлення слизової оболонки піхви.



ЕФІРНА ОЛІЯ ЧАЙНОГО ДЕРЕВА 2 МГ

Виявляє потужні протизапальні, протигрибкові, бактерицидні властивості. Біологічно активні речовини чайного дерева зволожують слизову оболонку піхви.

БЕРІКСА

КОЛИ МОЖНА ВИКОРИСТОВУВАТИ ВЕРІКСУ:

сприяє зміцненню стінок піхви після діатермокоагуляції, лазерної терапії і кріотерапії шийки матки або піхви

сприяє протизапальному ефекту, пришвидшує процеси відновлення

створює захисний бар'єр, сприяє загоєнню

проявляє зволожуючі властивості

В складі комбінованої терапії для відновлення слизової оболонки при запальних станах піхви

З метою відновлення слизової оболонки піхви у жінок, після використання агресивних методів лікування

З метою відновлення слизової оболонки піхви після вагінальних операцій

З метою відновлення слизової оболонки піхви після затяжних пологів

При вікових змінах стану слизової оболонки піхви

При сухості слизової оболонки піхви

ІНФОРМАЦІЯ ДЛЯ РОЗПОВСЮДЖЕННЯ НА СЕМІНАРАХ, КОНФЕРЕНЦІЯХ, СИМПОЗІУМАХ З МЕДИЧНОЇ ТЕМАТИКИ



+38 (044) 592 68 62
+38 (067) 547 40 99
+38 (096) 181 64 73
info@behealth.com.ua
www.behealth.com.ua

9. Жабченко І.А., Олешко В.Ф. Алгоритм акушерських дій при недостатності обтураційної функції шийки матки. Слово о здоровье. 2018;(14):12–15.
10. Журавлёв А.Ю. Применение разгружающего акушерского пессария в лечении и профилактике невынашивания беременности при истмико-цервикальной недостаточности. Охрана материнства и детства. 2000;1:89–100.
11. Занько С.Н. Инструкция по применению акушерского разгружающего пессария для профилактики невынашивания беременности у женщин с истмико-цервикальной недостаточностью. Витебск. 1999:15.
12. Козина О.В. Недифференцированная дисплазия соединительной ткани и беременность: автореф. дис. на соиск. учен. степ. д-ра мед. наук: спец.14.00.05 „Внутренние болезни”. М. 2009:46.
13. Кох Л.И. Значение дисплазии соединительной ткани в развитии истмико-цервикальной недостаточности. Бюл. сибир. медицины. 2009;4:74–76.
14. Липман А.Д. Ультразвуковые критерии истмико-цервикальной недостаточности. Акушерство и гинекология. 2006;4:5–7.
15. Наказ МОЗ України від 03.11.2008 р. № 624 «Про внесення змін до наказу МОЗ України від 15 грудня 2003 року». Клінічний протокол «Невиношування вагітності».
16. Наказ МОЗ України від 08.04.2015 № 205 «Про затвердження Порядку надання медичної допомоги жінкам з багатоплідною вагітністю».
17. Прокіп У.Є. Удосконалення діагностично-терапевтичних заходів при ідіоматичній істміко-цервікальній недостатності. Дис...канд.мед.н: 14.01.01. – Львів. 2016:165.
18. Серова О.Ф., Фарин Д., Топильская Н.И. Новые подходы к профилактике и ведению преждевременных родов. Репродукт. эндокринология. 2014; 1: 70–76.
19. Жабченко І.А., Олешко В.Ф., Магомедов О.М. Спосіб оцінки стану шийки матки у вагітних групи ризику щодо істміко-цервікальної недостатності. Патент на винахід № 115115 UA, МПК G01N33/50 (2006.01).
20. Ades A, May J, Cade TJ, et al. Laparoscopic transabdominal cervical cerclage: a 6-year experience. Aust NZ J Obstet Gynaecol. 2014; 54:117–120. doi: 10.1111/ajo.12156
21. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Practice Bulletin No 142: Cerclage for the management of cervical insufficiency. Obstet Gynecol. 2014; 123(2 Pt1):372–9. doi: 10.1097/01.AOG.0000443276.68274.cc.
22. Arabin H. Pessar therapie (Therapy with pessaries) In: Martius G, editor. Gynäkologie: Stuttgart, New York: Thieme; 1991: 263–276.
23. Berghella V, Rafael TJ, Szychowski JM, et al. Cerclage for short cervix on ultrasonography in women with singleton gestations and previous preterm birth: a meta-analysis. Obstet Gynecol. 2011; 117: 663–71. doi: 10.1097/AOG.0b013e31820ca84.
24. Brown R, Gagnon R, Delisle MF. Cervicalinsufficiencyandcervicalcerclage. J Obstet Gynaecol Can. 2013;35:1115–27. doi: 10.1016/S1701-2163(15)30764-7.
25. Goya M, Pratcorona L, MercedC, etal. Cervical pessary in pregnant women with a short cervix (PECEP): an open-label randomised controlled trial. Lancet. 2012; 379:1800–1806. doi: 10.1016/S0140-6736(12)60030-0. 69.
26. Kubli F., Arabin B. Frühgeburt (Pretermdelivery) In: Dudenhausen JW, editor. Praxis der Perinatal medizin ISSN1684-0461 168 ОБЗОРЫ 2017 ТОМ LXVI ВЫПУСК 3 (Practice of Perinatal Medicine). Stuttgart, New York: Thieme; 1982:148–184.
27. Larsen B. Progesteron Interactions with the Cervix: Translational Implication for Term and Preterm Birth. Infectious Diseases in Obstetrics and Gynecology. 2011. Article ID353297, 13 pages.
28. Lash AF, Lash SR. Habitual abortion; the incompetent internal os of the cervix. Am J Obstet Gynecol. 1950; 59:68–76. doi: 10.1016/0002-9378(50)90342-5.

29. Liem S., Schuit E., Hegeman M., et al. Cervical pessaries for prevention of preterm birth in women with a multiple pregnancy (Pro TWIN): a multicentre, open-label randomised controlled trial. *Lancet*. 2013; 382:1341–1349. doi: 10.1016/S0140–6736(13) 61408–7.
30. Liem SM, van Baaren GJ, Delemarre FM, et al. Economic analysis of use of pessary to prevent preterm birth in women with multiple pregnancy (Pro TWIN trial). *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2014; 44:338–345. doi: 10.1002/uog.13432.
31. Liddell HS, Lo C. Laparoscopic cervical cerclage: a series in women with a history of second trimester miscarriage. *J Minim Invasive Gynecol*. 2008; 15:342–345. doi: 10.1016/j.jmig.2008.01.003.
32. McDonald I.A. Suture of the cervix for inevitable miscarriage. *J Obstet Gynaecol Br Emp*. 1957; 64:346–50. doi: 10.1111/j.1471–0528.1957.tb02650. x.
33. Morice P., Josset P., Colau JC. Gynecology and obstetrics in ancient. Egypt *J Gynecol Obstet Biol Reprod*. 1994; 23:131–13.
34. Odibo A.O, Berghella V., To MS., et al. Shirodkar versus Mc Donald Cerclage for the prevention of preterm birth in women with short cervical length. *Am J Perinatol*. 2007; 24:55–60. doi: 10.1055/s-2006–958165.
35. Royal College of Obstetricians and Gynecologists (RCOG). Cervical Cerclage. Green-top Guideline No [Accessed 6th May 2011].
36. Shirodkar V.N. A new method of operative treatment for habitual abortions in the second trimester of pregnancy. *Antiseptic*. 1955; 52:299.
37. Schubert RA., Schleussner E., Hoffmann J., et al. Prevention of preterm birth by Shirodkar cerclage – clinical results of a retrospective analysis. *Z Geburtshilfe Neonatol*. 2014; 218:165–170. doi: 10.1055/s-0034–1382070.
38. Treadwell MC., Bronsteen RA., Bottoms SF. Prognostic factor and complication rates for cervical cerclage: a review of 482 cases. *Am J Obstet Gynecol*. 1991; 165:555–8. doi: 10.1016/0002–9378(91)90283-W.
39. Umstad MP., Quinn MA, Ades A. Transabdominal cervical cerclage. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 2010; 50:460–464. doi: 10.1111/j.1479–828X.2010.01212.x.

Особливості фертильності у жінок старшого репродуктивного віку: проблеми відкладеного материнства та методи їх корекції

Жабченко І. А., д.м.н., професор

Вступ

Найбільш сприятливим для народження дітей є вік жінок від 18 до 35 років, хоча загально визнаним репродуктивним віком є період 15–49 років. Періодом «фізіологічної незрілості» вважається вік молодше 18 років, коли лише формується спосіб життя, стиль поведінки, що надалі визначатиме фізичне та психічне здоров'я. Іншим, не завжди сприятливим для народження дітей, є вік понад 35 років, та, особливо, після 40 років. Цей період може характеризуватися вже певним згасанням гормональної активності, накопиченням вантажу соматичної патології та репродуктивних негараздів.

На сьогоднішній день у віковій структурі вагітних жінок відбувся значний зсув у бік збільшення частки саме жінок старшого репродуктивного віку (понад 35 років) порівняно з юними вагітними на тлі зменшення загального числа пологів. Якщо останній факт можна розцінювати як беззаперечно позитивний, то збільшення кількості вікових вагітних має декілька аспектів.

Позитивним можна вважати більшу психологічну налаштованість на материнство, свідомий підхід до планування та виношування вагітності, більш сприятливий соціально-економічний статус жінки. Свідоме відкладання народження дитини є загальносвітовою тенденцією, що пояснюється більшою зайнятістю жінки у суспільному житті, її бажанням відбутися як особистість, фахівець у своїй справі, прагненням створити певний матеріальний базис для подальшого існування родини тощо.

В умовах сьогодення тенденція до більш пізнього народження дитини спостерігається все частіше в розвинених країнах. Природні процеси старіння ендокринної системи та органів, які беруть участь у заплідненні та виношуванні вагітності, мають першочергове значення. Водночас завдяки успіхам сучасних технологій у жінок старшого репродуктивного віку з'являється можливість втілити мрію материнства за допомогою екстракорпорального запліднення. На заваді цьому може стати наявність соматичної та гінекологічної патології, яка на тлі вагітності, що настала за допомогою ДРТ, обумовлює ризик розвитку ускладнень вагітності, пологів та післяпологового періоду. Отже, незважаючи на прицільне вивчення,

проблема забезпечення неускладненого перебігу вагітності після 35 років далека від розуміння та розв'язання.

Аналіз літературних даних

Про що говорять цифри? Якщо звернутися до світової статистики з цього питання, то в США у період 1978–1998 рр. народжуваність у жінок вікової групи 35–39 років майже подвоїлася, а між 1981 та 1997 роками вона зросла на 92% серед жінок, старших 40 років. За даними Організації економічного співробітництва й розвитку, 2015 року пересічний вік жінок, які народжують уперше, становив 29 років. У країнах Європи раніше за цей вік народжують у Болгарії, Румунії, Латвії, Естонії, Польщі, РФ (25–28,5 років), пізніше – в Італії, Іспанії, Швейцарії, Люксембурзі, Греції (30–31 рік).

Фактична частка матерів, які народжують у **віці від 40 років**, в Україні становила 1,6% порівняно із 7,3% в Італії та майже 5% в Іспанії, Ірландії, Греції. Відчутно менше, ніж в інших європейських країнах, в Україні народжують і жінки віком **45–49 років** – у середньому 2 жінки на 10 тисяч, тоді як у Греції цей показник становить 15, в Ірландії – 13, в Італії – 11.

Останні 30 років продемонстрували тенденцію щодо відтермінування жінками дітонародження до віку 35 років та пізніше. Причиною такого розвитку подій можуть бути: успіхи медицини щодо лікування неплідності, зокрема все більше використання ДРТ, більш високий рівень зайнятості та освіти осіб жіночої статі; більша кількість жінок, які працюють на керівних посадах; більш пізнє досягнення фінансової незалежності, строкові трудові контракти, низький статок молодих сімей на душу населення; обмежене число неповних робочих місць та відсутність гнучкого робочого графіку, що ускладнюють поєднання роботи та сімейного життя. Ці соціальні тенденції в поєднанні з більшим діапазоном лікування безпліддя призвели до постійно зростаючого населення жінок, які завагітніли після досягнення 35 років [34].

Пізня вагітність: за та проти. Сьогодення надає нам багато прикладів пологів після 35 років, часто саме перших пологів, серед відомих медійних осіб, що безумовно, надихає й інших жінок на відкладене дітонародження. Але таке рішення, якщо воно є свідомим, а не наслідком медичних або особистих негараздів, несе цілу низку несприятливих ситуацій, що можуть стати на заваді щасливого материнства.

Узагальнюючи певний світовий досвід з питань перебігу та наслідків пізньої вагітності, можна розділити отримані дані на дві великі групи: **«За» та «Проти»**.

Отже, перш за все, що ж говорить **«За»** відкладене дітонародження?

- Жінки віком 35+ ризикують втратити дитину під час вагітності лише на 2% більше, ніж 25-річні майбутні мами;
- жінки 35+ більш відповідально підходять до народження дитини, ніж молоді батьки;
- “вікові мами” більш відповідально слідкують за своїм здоров'ям та вагітністю;
- малюки з'являються на світ більш здоровими та урівноваженими, ніж у 20-річних жінок;

- жінки 35+ більш схильні до народження близнюків (ймовірність народження близнюків природнім шляхом є найвищою у віці 35–39 років, надалі вона зменшується);
- жінки, які народжують дітей після 35 років, можуть стати довгожителами: чим довше зберігається репродуктивна функція, тим повільніше старіють інші системи організму;
- багато з тих, хто дожив до 95 років, народили останню дитину саме після 35 років. Таку ситуацію пов'язують з тим, що у вікових батьків підвищена мотивація – виростити дітей та допомогти їм стати на ноги.

А що ж говорить «**Проти**» народження дітей у більш пізньому віці?

- Після 30 років у жінок спостерігається деяке зниження здатності до зачаття;
- жінки 35+ мають підвищений ризик підвищення АТ (на 60%) та діабету (у 4 рази), вперше виявлених саме під час вагітності, порівняно з жінками у віці 20–30 р.;
- з віком жінки зростає ризик народження нею дитини з певними хромосомними порушеннями. Найбільш поширеним з них є синдром Дауна: у віковій групі 25 р. ризик народження у жінки дитини з синдромом Дауна становить 1 випадок на 1250 народжень; у 30 р. – 1 на 1000; у 35 р. – 1 на 400, у 40 р. – 1 на 100, а у 45 р. – 1 на 30;
- частота викиднів серед жінок старшого віку є значно вищою, ніж серед молодших: для жінок з підтвердженою вагітністю ризик викидню становить 9% у віковій групі 20–24 р. і сягає 25% у 35–39-річних та понад 50% – у 42-річному віці. Зростання частоти виникнення хромосомних порушень сприяє підвищенню ризику викиднів, що пов'язані з віком матері;
- у жінок віком 35+ зростає частота позаматкової вагітності, передлежання плаценти, мертвонароджень та народження дітей з малою масою тіла і в стані асфіксії, розродження шляхом кесарева розтину;
- у жінок 40+ після пологів може частіше відбутися «обвал» у стані здоров'я: швидкоплинний рак, декомпенсація захворювань серцево-судинної системи (ССС), цукрового діабету (ЦД) тощо [11, 18].

Фактори репродуктивних ризиків у жінок віком 35+

При відкладеному дітонародженні після 35 років свій негативний відбиток на стан здоров'я жінки залишають високий рівень стресових навантажень у сучасному світі (інтелектуальні та емоційні навантаження, економічна нестабільність, існування в умовах військового конфлікту); скорочення оваріального резерву; наявність хронічного ендометриту та зниження/відсутність його рецептивності; відсутність чіткої двофазності менструального циклу; наявність абортивного анамнезу, запальних захворювань органів малого тазу (ЗЗОМТ), ендометріозу, соматичної патології (ожиріння, метаболічний синдром, ЦД, гіпертензивні розлади тощо).

Зупиняючись на різновидах **психологічних стресорів**, що дестабілізують репродуктивну систему жінки, слід виділити наступні.

Психологічні: вони обумовлюють усі види дисфункціональних порушень РС (ПМС; гіпоталамічні форми аменореї) та порушення основних біоритмів (сну та

неспання, МЦ, ритму продукування гормонів), на цьому тлі формується **інформаційна стадія** розвитку репродуктивної дисфункції. При тривалій дії стресорів – переходить до **метаболічної стадії** (дистрофія та загибель частини клітин), тобто відбувається **соматизація** – психоемоційні проблеми формують захворювання фізичного тіла.

Фізичні: м'язові навантаження; хірургічні втручання (у т.ч. аборти, інвазивні методи обстеження); фізичні травми, темнота, різкі коливання температури довкілля.

Метаболічні та нейроендокринні (супроводжуються оваріальною дисфункцією): гіпер- та гіпогікемія; гіпер- та гіпотиреоз; гіпер- та гіпокортицизм; гіперандрогенізм [11, 21].

Окремим питанням постає стан **оваріального резерву** (ОР) у жінок старшого репродуктивного віку. Оваріальний резерв – функціональний запас яєчників, що визначає їх здатність до генерації здорового фолікулу з повноцінною яйцеклітиною (як і можливість адекватної відповіді на гормональну стимуляцію в циклах ДРТ).

Фізіологічні фактори впливу на ОР: примордіальний пул – ПП (кількість примордіальних фолікулів в яєчниках дівчинки на момент встановлення МФ) – близько 300 тис.; швидкість скорочення кількості примордіальних фолікулів у яєчниках – витрачення на овуляцію та атрезію: подвоюється при скороченні ПП до 25 тис. фолікулів (вік 37,5 років є критичним віком для репродукції).

Отже, вік пацієнтки визначає її ОР. Так, реалізація максимального числа яйцеклітин біологічно запрограмована на 3-є десятиріччя життя жінки. У 20–30 р. зачаття відбувається з мінімумом проблем, до 40 р. – фертильними залишається лише 50% жінок, а після 43 р. – різко знижена або відсутня здатність до самостійного зачаття [11, 18, 20].

Крім суто вікових впливів існує ще низка патологічних станів та ситуацій, що можуть негативно вплинути на ОР. Одним із таких санів є синдром передчасного виснаження яєчників, який розвивається до 33–38 років та характеризується низькою концентрацією естрогенів та високим вмістом гіпофізарних гонадотропінів (ФСГ > 40 МОд/Лб двічі), а також наявністю аменореї > 4 міс. у віці до 40 р.

Негативний вплив на ОР спричиняють і різного роду інтоксикації (інтенсивне паління, вживання токсичних речовин, професійні чинники). Не можна не враховувати й ятрогенні чинники (операції, хіміо- та променева терапія), хронічні запальні захворювання малого тазу (трубно-перітонеальний чинник безпліддя, порушення кровообігу в яєчниках, аутоімунні ушкодження тканин, порушення гормонорецепції у тканинах яєчників).

Останнім часом набувають все більшого значення субклінічні токсичні впливи (промислові токсичні естрогеноподібні речовини, що взаємодіють з рецепторами та порушують фолікулогенез: **бісфенол А** – виділяється при найменшому нагріванні з пластикового посуду та провокує проліферативні процеси, включаючи рак яєчників; заборонений в Японії, деяких штатах США тощо) [11, 18].

Хірургічні втручання на органах малого тазу також можуть негативно вплинути на стан органів малого тазу, в тому числі й на функціональний стан яєчників та їх ОР (кістектомії, лікування при СПКЯ – знижують фертильність; операції на маткових трубах, апендектомія – за рахунок порушення кровообігу в органах малого тазу та можливості розвитку злуквих процесів).

Обговорюючи проблеми відкладеного дітонародження, не можна не приділити увагу й ролі ендометрію в реалізації репродуктивних планів жінок 35+. Слід нагадати, що рецептивність ендометрію (здатність сприйняття заплідненої яйцеклітини) є максимальною під час «вікна імплантації»: на 6–8 день після овуляції. Але навіть за фізіологічних умов близько 40% бластоцист, що потрапили до матки, не знаходять необхідних умов та гинуть. Тут ключовою умовою зрілості ендометрію є чітка двофазність МЦ (здатність до регулярного оновлення слизової оболонки матки). Якщо розвивається недостатність лютеїнової фази (НЛФ), ендометрій, що виріс та адекватно розрісся в I фазу МЦ, не може піддатися секреторним змінам, необхідним для імплантації, при **недостатності прогестерону** [11, 21].

Механічні травми слизової оболонки матки (аборти, вишкрібання, діагностичні дії) запускають патогенез хронічного ендометриту (ХЕ) (рідко асептичного, частіше асоційованого з полімікробною інфекцією). У базальному та функціональному шарах ендометрію формуються **інфільтрати** (скупчення лейкоцитів та лімфоцитів) навкруги залоз та судин. У стромі прогресують фіброзні зміни, в стінках спіральних артерій – склеротичні клітини задіяних тканин втрачають прогестеронові рецептори (не реагують на прогестерон навіть при його достатній кількості), порушуються тонкі міжклітинні контакти та механізм формування піноподій (специфічних органел-виростів на поверхні епітелію у вигляді «ніжок», що є необхідними для успішної імплантації бластоцисти); при цьому можуть формуватися синехії (синдром Ашермана). При тривалому перебігу ХЕ пошкоджена слизова оболонка матки втрачає рецептивну здатність, стає витонченою, не відповідає на гормональні стимули, що призводить до безпліддя, або значного відсотку **ранніх репродуктивних втрат** [11, 12].

Іншими гормонозалежними станами матки як причинами інфертильності можуть виступати: гіперплазія ендометрію, поліпоз ендометрію, лейоміома матки, внутрішній ендометріоз. Всі ці гормонозалежні стани єднає те, що вони пов'язані з порушеною гормонорецепцією на рівні органів-мішеней.

Отже, зважаючи на велике розмаїття причин порушень фертильності у жінок віком 35+, в якості первинної профілактики порушень репродукції є попередження абортів як засобу збереження здатності до дітонародження.

Відомо, що наявність абортів в анамнезі збільшує вірогідність безпліддя в **1,6 рази**; серед безплідних пар в 53,4% спостережень причиною було саме жіноче безпліддя; 50% цих жінок мали аборти в анамнезі [9]. Отже, **найефективніший засіб профілактики абортів та їх наслідків** – широке інформування жіночого населення щодо шкідливості переривання вагітності та можливостей сучасних методів контрацепції (слід інформувати жінок, що, окрім КОК, інші методи не зупиняють витрачання ОР). При неможливості уникнути абортів має проводитися адекватна **постабортна реабілітація**, метою якої є стабілізація гормонального шторму шляхом призначення правильно підібраної гормональної контрацепції. Не менш важливим засобом є мотивація жінок віком 35+ до найскорішого планування бажаної вагітності та проведення їм **прегравідарної підготовки** за сучасними принципами [11, 21].

Підготовка жінок пізнього репродуктивного віку до вагітності
Прегравідарна (преконцепційна) підготовка (ПП) – це комплекс діагностичних, профілактичних та лікувальних заходів, спрямованих на оцінку стану здоров'я та

підготовку подружньої пари до зачаття, виношування вагітності та народження здорової дитини. Метою ПП є забезпечення оптимального рівня фізичної та психологічної готовності подружньої пари до настання вагітності на підставі оцінки чинників ризику (медичних, соціально-економічних, культурних тощо); навчання та інформування жінок з груп ризику; проведення заходів щодо зменшення або знешкодження дії негативних чинників.

Серед особливостей ПП у жінок старшого репродуктивного віку слід виділити основні напрямки:

- визначення стану соматичного та репродуктивного здоров'я та проведення лікування сумісно з профільними фахівцями (терапевт, ендокринолог, кардіолог, невролог тощо);
- визначення стану репродуктивного здоров'я та проведення відповідної корекції (лікування ЗЗОМТ, гормональна контрацепція з лікувальним ефектом, зниження маси тіла та корекція інсуліночутливості при СПКЯ, визначення стану ОР та ендометрію).

І вже на підставі результатів обстеження та корекції виявлених порушень слід проводити вирішення питання щодо перспектив настання спонтанної вагітності, або звернення до клінік ДРТ.

Отже, ПП у жінок віком 35+ має включати:

- нормалізацію МЦ із забезпеченням його двофазності (КОК, стандартизовані екстракти Прутьяку звичайного);
- лікування НЛФ (мікронізований прогестерон у вагінальній / сублінгвальній формі у II фазу МЦ впродовж 3–6 місяців);
- проведення реабілітаційних заходів при ХЕ: визначення та елімінацію збудника, відновлення морфофункціонального потенціалу ендометрію; при автоімунному ХЕ – зниження активності запалення (НПЗЗ);
- відновлення рецептивності та імунної відповіді ендометрію (естрогени/гестагени); покращення кровообігу в органах малого тазу (фізіо- та бальнеотерапія);
- сприяння настанню своєчасної овуляції (L-карнітин, міо-інозитол, препарати магнію);
- відновлення адекватного фолатного (ФК або 5-метилтетрагідрофолат в залежності від наявності/відсутності поліморфізму генів фолатного циклу) та мікроелементного статусу (Fe, I, вітаміни групи В – синергісти ФК, віт. Д);
- психологічна підтримка подружньої пари [12].

Роль мікронізованого прогестерону у підготовці, настанні та перебігу вагітності у вікових жінок

Корекцію НЛФ у жінок віком 35+ проводять шляхом рутинного призначення препаратів прогестерону у II фазу кожного МЦ до зачаття та впродовж гестації задля покращення репродуктивних результатів. Мікронізований прогестерон у вагінальній/сублінгвальній формі не пригнічує овуляцію та не перешкоджає настанню вагітності, тому він є абсолютною показаний для застосування у даного контингенту жінок. Мікронізований прогестерон під час прегравідарної підготовки у жінок 35+ призначають сублінгвально/інтравагінально по 200–300 мг/добу з 13 до 26 дня МЦ. При настанні вагітності препарат продовжують призначати інтрава-

гінально в дозі 200–400 мг/добу до 34 тижнів (після 22 тижнів – при високому ризику передчасних пологів).

Оскільки серед жінок віком 35+ досить висока частка мають зайву вагу / ожиріння, проблеми органів травлення, зокрема з боку печінки, дуже важливою є доведена метаболічна інертність та нешкідливість для печінкового обміну призначення саме препарату мікронізованого прогестерону у вагінальній/сублінгвальній формі [1, 12].

Окрім зазначених переваг саме цього мікронізованого прогестерону в контексті настання вагітності дуже важливим є ще один аспект, а саме те, що вагінальна форма препарату розроблена з урахуванням нормального pH піхви (містить підкислювальний компонент) і підтримує pH у нормі для розвитку лактофлори. Саме кисле середовище піхви (pH 3,5–4,5) виконує роль «еволюційного фільтра», тобто подолати кислотний бар'єр може тільки найбільш рухливий і здоровий сперматозоїд. Якщо ж відбувається олужнення піхви, ця функція втрачається, і яйцеклітину може запліднити і неповноцінний сперматозоїд, що неодмінно призведе до таких небажаних репродуктивних втрат.

L-карнітин як біологічний та енергетичний регулятор репродуктивних процесів

Останніми роками з'явилися нові дані щодо впливу на процеси овуляції, запліднення, розвитку плода, плаценти та новонародженого такого біологічного регулятора, як карнітин. Саме L-карнітин контролює енергетичний обмін (продукцію мітохондріями АТФ), метаболізм ліпідів та пов'язані з цим інші види обміну речовин. Зі збільшенням терміну гестації в плаценті зростає кількість мітохондрій, що призводить до збільшення вкладу електронно-транспортних ланцюгів мітохондрій плаценти в процеси генерації АФК (активних форм кисню).

Однією з проблемних категорій жінок віком 35+ з репродуктивними проблемами є жінки з синдромом полікістозних яєчників (СПКЯ), у яких спостерігається комплексне порушення стану здоров'я: поєднання, як правило, ожиріння, порушень інсуліночутливості, гіпертензивних розладів, порушень менструального циклу та порушень/відсутності овуляції.

При включенні L-карнітину до терапії жінок з СПКЯ, резистентних до кломіфену, підвищується якість овуляції і збільшується частота настання вагітності. Так, за даними Ismail A. M. et al. (2014), включення L-карнітину по 3 г на добу до терапії пацієнток з СПКЯ, резистентних до кломіфену, збільшило кількість овуляцій в 4 рази (64% проти 17%) і частоту вагітностей у 9 разів (52% проти 6%) у порівнянні з пацієнтками контрольної групи; водночас збільшилася товщина ендометрію ($10,1 \pm 0,1$ мм проти $6,8 \pm 0,4$ мм, $p < 0,0001$); відзначено достовірно більшу ($p < 0,001$) концентрацію прогестерону в сироватці крові в лютеїнову фазу; покращився профіль ліпідів: відбулося достовірне зниження вмісту загального холестерину, тригліцеридів і холестерину ЛПНЩ при достовірному підвищенні концентрації холестерину та ЛПВЩ; також зафіксовано зниження інсулінорезистентності та рівня глікованого гемоглобіну [22].

Слід також підкреслити роль L-карнітину при заплідненні: проникнувши при заплідненні з сперматозоїда до яйцеклітини, карнітин активує в ній генетичні механізми синтезу власного карнітину, по мірі накопичення якого починають пра-

цювати ферментні системи життєзабезпечення зародка, запускаючи процес його росту. У ході розвитку плода новоутворені клітини, в тому числі і нервові, мають можливість синтезувати свій карнітин, який вони виробляють (під генетичним контролем) протягом усього свого життя у кількостях, необхідних для виконання своїх функцій, підтримки метаболічних процесів на даному рівні розвитку тканини і її збереження.

Таким чином, зважаючи на численні порушення стану загального та репродуктивного здоров'я у жінок віком 35+, додавання L-карнітину до комплексу прегравідарної підготовки та впродовж перебігу вагітності є обґрунтованим та доцільним.

Роль фолатів у профілактиці перинатальних проблем

Як відомо, частота вроджених вад розвитку плода зростає пропорційно віку вагітної жінки, і одним з провокуючих факторів є наявність фолієдефіциту. Під час вагітності ФК захищає материнський організм від впливу тератогенних чинників. Недостатнє її надходження супроводжується зниженням кількості еритроцитів, лейкоцитів, тромбоцитів, збільшенням кількості незрілих клітин крові, розвитком анемії. Також відомо, що дефіцит ФК призводить до розвитку вроджених вад серця та магістральних судин, дефектів нервової трубки, гіпотрофії плода, синдрому Дауна. Збільшити споживання ФК рекомендується ще на етапі преконцепційної підготовки і в першому триместрі вагітності [4, 5, 13, 14].

Окрім цього, нестача фолієвої кислоти (ФК) в прегравідарний період та впродовж вагітності спричиняє й інші негативні впливи як на стан плода, так і на здоров'я самої жінки [2, 5, 13, 16]. При виборі препаратів ФК слід враховувати їх дозу та можливий поліморфізм генів фолатного циклу, що унеможлиблює нормальне засвоєння діючої речовини. Так, відомо, що саме цей вид генного поліморфізму у 4 рази частіше зустрічається у жінок з СПКЯ [19]. Саме тому перевагу слід надавати препаратам, що містять вже завершений продукт метаболізму ФК (5-метилтетрагідрофолат, левомефолієва кислота), який буде 100% засвоєний організмом, незважаючи на наявність / відсутність ферменту МТГФР, необхідного для перетворення неактивної форми ФК на активну [5, 13, 14].

В інформаційному листі, опублікованому в січні 2015 р. робочою групою FIGO, зазначається, що прийом фолатів у прегравідарному періоді та впродовж вагітності не обмежується лише профілактикою ВВР у плода. Додатковий прийом фолатів до та після зачаття достовірно знижує ризик передчасних пологів, народження дітей з низькою масою тіла та аутизму.

Відомо також, що щоденне вживання 100 мкг фолатів чоловіками знижують кількість аномальних сперматозоїдів на 3,6%, що зумовлює їх додавання в комплекс заходів прегравідарної підготовки у подружніх пар з проблемами репродукції [12].

Роль інозитолів у вирішенні проблем репродукції у жінок віком 35+

Ще одним сучасним напрямком корекції репродуктивної функції у жінок віком 35+, що мають зайву вагу у поєднанні з СПКЯ та неплідністю, є використання таких вітаміноподібних речовин, як інозитолі. Цікаво, що у жінок з СПКЯ резистентність до інсуліну розвивається незалежно від індексу маси тіла (ІМТ). Систематичний аналіз ефектів міо-інозитулу (MI) у пацієнток з СПКЯ показав, що його пероральний прийом в дозуванні 4 г на добу сприяє подоланню індексу інсулінорезистент-

ності, нормалізації ліпідного профілю, артеріального тиску і зниженню надлишкової секреції андрогенів [26]. Дія МІ при СПКЯ може бути пов'язана з підвищенням чутливості до інсуліну і подальшим збільшенням поглинання внутрішньоклітинної глюкози [8].

На даний час багато досліджень показують порушення чутливості до інсуліну як важливу причину багатьох симптомів СПКЯ [29]. Аномальна трансдукція сигналу інсуліну може викликати резистентність до інсуліну, що викликає аномальний стероїдогенез в яєчниках [30, 39], тому сучасна терапія намагається поліпшити чутливість до інсуліну для зменшення гіперінсулінемії, що призводить до поліпшення функції метаболізму та яєчників.

Інсуліносенситайзери, такі як метформін, являють собою першу лінію терапії, але останнім часом також інозитол та його стереоізомери набули великого значення. Міо-інозитол покращує метаболічну і ендокринну функцію у пацієнтів з СПКЯ, а саме: визначає зниження систолічного артеріального тиску і зниження співвідношення ЛГ / ФСГ; зменшує рівні циркулюючих вільних андрогенів і пролактину, збільшуючи чутливість до інсуліну і рівні білка, що зв'язує статеві гормони [40].

Відновлення реакції яєчників на ендогенні гонадотропіни зменшує гіперандрогенію, відновлює менструальну циклічність та овуляцію, збільшуючи ймовірність спонтанної вагітності. Дослідження останніх років показали, що саме міо-інозитол у терапевтичному дозуванні 4 г на добу здатен відновлювати спонтанну активність яєчників, а, відповідно, і фертильність у більшості пацієнок з СПКЯ [26]. Окрім сприятливого впливу міо-інозитулу на резистентність до інсуліну та інші метаболічні аспекти покращується дозрівання ооцитів, фолікулярне середовище та результати ДРТ у жінок з СПКЯ [24...26]. Було встановлено, що підвищення концентрації міо-інозитулу в фолікулярній рідині в передовуляторному й овуляторному періоді є необхідним для процесу повноцінного дозрівання фолікулів і є маркером хорошої якості ооцитів [10, 11]. Також виявилось, що інозитолзалежні сигнали мають важливе значення на заключних стадіях дозрівання яйцеклітини в рамках підготовки до успішної активації клітини в момент запліднення [25, 31, 34].

Таким чином, у дослідженнях було підтверджено, що у більшості безплідних пацієнок з СПКЯ прийом міо-інозитулу відновлює спонтанну овуляцію, регулярність МЦ і збільшує секрецію прогестерону. Вплив міо-інозитулу на інсулінорезистентність, надлишкову масу тіла, гіперандрогенію, гірсутизм, акне, оліго- і аменорею, підвищений рівень ЛГ, а також антиоксидантну дію дозволили включити його до комплексних програм підготовки до ЕКЗ в країнах Європи, США, Японії, Південної Кореї тощо [4, 6, 23, 28, 31].

Таким чином, можна зробити висновок, що міо-інозитол підвищує якість роботи оваріального резерву, що є вкрай важливим для жінок віком 35+, одночасно покращуючи ендокринні та метаболічні показники.

У клінічній практиці добре зарекомендував себе препарат, до складу якого входять міо-інозитол (2000 мг), активний фолат IV генерації – 5-метилтетрагідрофолат (200 мг) та вітамін В12 (2,5 мкг). При рекомендованому прийомі 2 саше на добу пацієнтки отримують терапевтично ефективну дозу міо-інозитулу 4 г та 400 мкг активного фолату зі 100% біодоступністю. Перевагою даного препарату є те, що жінки з репродуктивними проблемами на тлі СПКЯ можуть його використовувати

вати, починаючи з етапу прегравідарної підготовки впродовж 3–6 місяців у комплексі з іншими заходами, і продовжити прийом впродовж усієї вагітності. Це є превентивним методом щодо розвитку гіпертензивних розладів та гестаційного діабету у даного контингенту жінок, достовірно позитивно впливає на відновлення менструального циклу та зниження ваги в прегравідарний період і, відповідно, збільшує їх репродуктивні шанси, а також дозволяє знизити ризик фетальної макросомії плода у першовагітних, що належать до групи ризику розвитку цукрового діабету [24]. Водночас застосування даного препарату знижує ризик синдрому гіперстимуляції яєчників у пацієнток з СПКЯ при ДРТ [7, 15].

При вирішенні питань прегравідарної підготовки жінок старшого репродуктивного віку неможливо обійти увагою й питання підвищення фертильності їх статевих партнерів. Як правило, ці чоловіки також знаходяться вже в старшій віковій групі, і проблеми відкладеного дітонародження майже у половині випадків можуть бути пов'язані саме з порушеннями репродуктивної функції у чоловіків. Для підготовки чоловіків до майбутнього батьківства також велику роль відіграють інозити, що входять до складу комплексних препаратів.

Це зумовлено відомою на сьогодні роллю саме міо-інозитулу у підвищенні чоловічої фертильності, яка полягає в наступному: він впливає на функціонування та рухливість сперматозоїдів, регулюючи осмоларність та об'єм сім'яної рідини та експресію білків, необхідних для ембріогенетичного розвитку; сприяє збільшенню кількості сперматозоїдів з прогресивною рухливістю на 24%; покращує метаболічний статус чоловіків та знижує рівень інсулінорезистентності (індекс НОМА) на 43% за 3 місяці; збільшує кількість сперматозоїдів з високим мітохондріальним мембранним потенціалом. Додавання міо-інозитулу до сперми безплідних чоловіків перед кріоконсервацією **in vitro** призвело до значного збільшення виживаності після розморожування (CSR).

Таким чином, сучасні препарати з включенням до їх складу міо-інозитулу, L-карнітину, активного фолату та інших речовин (цинк, селен, залізо тощо), що позитивно впливають на соматичний та репродуктивний статус чоловіків на етапі прегравідарної підготовки, є суттєвою допомогою в процесі настання та виношування вагітності у подружніх пар старшого репродуктивного віку.

Гіперпролактинемія як проблема відкладеного дітонародження

Ще однією проблемою, що може стати на заваді настання вагітності у жінок старшого репродуктивного віку, є гіперпролактинемія. В залежності від її форми, віку жінки при первинних її проявах, а також від супутньої патології клінічними проявами цього стану можуть бути порушення статевого дозрівання та менструального циклу (олігоменорея/аменорея, аномальні маткові кровотечі, недостатність лютеїнової фази), передменструальний синдром, галакторея, зниження статевого потягу, диспареунія, розвиток фіброзно-кістозної хвороби молочних залоз, і, як наслідок, – порушення якості життя, неплідність, онкопатологія. Все це може супроводжуватися психоемоційними (депресія, порушення сну та пам'яті, емоційна лабільність, тривога, дратівливість тощо) та метаболічними розладами (дисліпідемія, ожиріння, інсулінорезистентність, остеопороз).

Тому в комплексі підготовки до вагітності після встановлення діагнозу гіперпролактинемії та виключення її органічної причини (мікроаденома гіпофізу, що

потребує хірургічного втручання) до комплексу заходів слід включати медикаментозні препарати згідно Національного консенсусу щодо ведення пацієнтів з гіперпролактинемією (2016 р.): бромкриптин, каберголін, стандартизовані екстракти плодів *Vitex agnus castus* [10]. Відомо, що плоди **Прутьяка звичайного** (*Vitex agnus castus*) застосовуються в якості лікарського засобу з давніх часів при лікуванні різноманітних порушень жіночої гормональної системи. Ефективність рослинних лікарських засобів безпосередньо залежить від якості рослинної сировини, способу екстрагування та технології виробництва. Agnuzell® – унікальний спеціально культивованій різновид **Прутьяка звичайного з** максимальним вмістом флавоноїду кастицину.

Висновки

Таким чином, підсумовуючи все викладене, можна зробити висновки, що у сучасній акушерській практиці на заваді неускладненому перебігу вагітності можуть стати:

- старший вік вагітних 35+, тенденція до збільшення кількості пологів у яких неуклінно зростає; контингент таких жінок має бути під посиленням антенатальним контролем у зв'язку зі збільшенням кількості акушерських та перинатальних ускладнень;
- порушення нутритивного статусу (ожиріння, голодування, анемія, полідефіцит основних вітамінів та мікро/макроелементів – Ca, Mg, I, фолатів, віт. Д, L-карнітин тощо);
- існування жінок в умовах довготривалого хронічного стресу (соціально-економічні негаразди, військові конфлікти, статус переміщеної особи);
- поєднання усіх чинників в різних їх комбінаціях;
- обов'язковою є прегравідарна підготовка з індивідуалізованим міждисциплінарним підходом з урахуванням проблем, пов'язаних з відкладеним дітонародженням (СПКЯ, зниження оваріального резерву, ожиріння, порушення менструального циклу тощо);
- проведення адекватної прегравідарної підготовки подружньої пари з медикаментозною, нутритивною та психологічною підтримкою напередодні та впродовж вагітності у відповідності до індивідуальних проблем жінки – гарантія мінімізації у неї акушерських ризиків та забезпечення сприятливого результату вагітності.

Список літератури

1. Булавенко О.В., Дзись Н.П., Фурман О.В. Лечение гиперпластических процесов эндометрия у женщин позднего репродуктивного возраста с избыточным весом. Репродуктивное здоровье. Восточная Европа. 2015;3 (39):121–127.
2. Булавенко О.В. Сучасний погляд акушера-гінеколога на полівітамінні комплекси для вагітних. Репродуктивна ендокринологія. 2019;3 (47): 64–66.
3. Громова О.А., Торшин И.Ю., Тетруашвили Н.К., Лисицына Е.Ю. Систематический анализ взаимосвязи дефицита витаминов и врожденных пороков развития. Consilium Medicum. 2012;6:34–40.
4. Громова, О.А., Торшин И.Ю., Лиманова О.А. Перспективы использования мио-и-нозитола у женщин с поликистозом яичников и инсулинорезистентностью

- в программах прегравидарной подготовки к экстракорпоральному оплодотворению. Эффективная фармакотерапия. Акушерство и гинекология. 2013;5 (51):45–48.
5. Жабченко І.А. Сучасний погляд на роль фолатів у профілактиці перинатальних проблем. Репродуктивна ендокринологія. 2019;2 (46):57–61.
6. Калугина Л. В., Юско Т. И. Мио-инозитол: Терапевтические возможности и пре-гравидарная подготовка при синдроме поликистозных яичников. Репродуктивная эндокринология. 2018;4 (42):40–45.
7. Дефіцитні стани в жінок під час прегравідарної підготовки до вагітності і їх корекція. Огляд міжнародних досліджень. Слово про здоров'я. 2019; Акушерство. <https://ozdorovvvvie.com.ua/category/rozdili/akusherstvo-uk>.
8. Кроче М. Л., Сулаж С. О. Потенциальная роль и терапевтический интерес мио-и-нозитола при метаболических заболеваниях. Biochimie. 2013;95(10):1811.
9. Машина М. А. Оптимизация специализированной медицинской помощи бесплод-ной паре: Дисс. ...канд. мед. наук. М. 2015:172.
10. Національний Консенсус, щодо ведення пацієнток із гіперандрогенією; 2016.
11. Овариальный резерв и фертильность: сложности XXI века. Инф. Письмо. Под ред. В. Е. Радзинского. – М.: Редакция журнала Status Praesens. 2015:24.
12. Прегравидарная подготовка: клинический протокол / В. Е. Радзинский и др. М.: Редакция журнала Status Praesens, 2016:80.
13. Пустотина О. А., Ахмедова А. Э. Роль фолатов в развитии осложнений беременно-сти. Здоровье женщины. 2017;1(117):56–61.
14. Радзинский В. Е., Рябинкина Т. С., Раевская О. А. Техногенный отбор. Status Praesens. 2017;5(42):103–110.
15. Результати міжнародної консенсусної конференції з застосування міо-інозито-лу та Д-хіро-інозитулу в акушерстві й гінекології й, зокрема, у ДРТ. Слово про здоров'я. 2019;19. Акушерство: <https://ozdorovie.com.ua/category/rozdili/akusherstvo-uk/>.
16. Рекомендации ВОЗ по оказанию дородовой помощи для формирования поло-жительного опыта беременности [WHO recommendations on antenatal care for a positive pregnancy experience]. Женева: Всемирная организация здравоохране-ния; 2017. Лицензия: CCBY-NC-SA 3.0 IGO.
17. Шестакова И. Г., Рябинкина Т. С. СПКЯ: новый взгляд на проблему. Многообразие симптомов, дифференциальная диагностика и лечение СПКЯ. Информационный бюллетень, под ред. В. Е. Радзинского. М.: Редакция журнала Status Praesens 2015:24.
18. Рябинкина Т. С., Симоновская Х. Ю., Руднева О. Д. Старший репродуктивный воз-раст: контрацепция и не только. Рациональная контрацепция женщин старшего возраста: контрацептивные и не контрацептивные аспекты. Информационный бюллетень, под ред. В. Е. Радзинского. М.: Редакция журнала Status Praesens, 2014:16.
19. Татарчук Т. Ф., Ганжий І. Ю., Педаченко Н. Ю. Сучасні можливості негормонально-го лікування синдрому полікістозних яєчників у жінок з ожирінням. Репродуктивна ендокринологія. 2013;5(13):19–21.
20. Шатковська А. С., Шиманська О. Г. Гормональна контрацепція у жінок пізнього репродуктивного віку. Медичні аспекти здоров'я жінки. 2010; 8(37):35–40.

21. Хамошина М. Б., Лебедева М. Г. Эколого-репродуктивный диссонанс XXI века: предупредить негативные последствия. Информационный бюллетень, под ред. В. Е. Радзинского. М.: Редакция журнала Status Praesens. 2015:24.
22. Ismail A. M., Hamed A. H., Saso S., Thabet H. H. Adding L-carnitine to clomiphene-resistant PCOS women improves the quality of ovulation and the pregnancy rate. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2014;180:148–152.
23. Bart C. J. M. Fauser Consensus on women's health aspects of polycystic ovary syndrome (PCOS): The Amsterdam ESHRE/ASRM-Sponsored 3rd PCOS Consensus Workshop Group *Fertil. & Steril.* 2012.
24. D'Anna R., Di Benedetto V., Rizzo P. et al. Myo-inositol may prevent gestational diabetes in PCOS women // *Gynecol. Endocrinol.* 2012;28(6): 440–442.
25. Papaleo E., Unfer V., Baillargeon J. P. Contribution of myo-inositol to reproduction. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2009;147(2): 120–123.
26. Unfer V., Carlomagno G., Dante G. Effects of myo-inositol in women with PCOS: a systematic review of randomized controlled trials. *Gynecol. Endocrinol.* 2012;28(7):509–515.
27. Eltobogen et al. Обсерваційне дослідження ефективності екстракту Ze 440 в зменшенні ПМЦ // *Journal für Gynäkologische Endokrinologie.* 2015; 25.2:10–15.
28. Thomson R. L., Buckley J. D., Brinkworth G. D. Exercise for the treatment and management of overweight women with polycystic ovary syndrome: a review of the literature. *Obes. Rev.* 2011;12: 202–210.
29. Genazzani A. D., Lanzoni C., Ricchieri F., Baraldi E., Casarosa E., Jasonni V. M. Metformin administration is more effective when non-obese patients with polycystic ovary syndrome show both hyperandrogenism and hyperinsulinemia. *Gynecological Endocrinology.* 2007; 23(3): 146–152. doi: 0.1080/09513590701214398.
30. Homburg R. Polycystic ovary syndrome – from gynaecological curiosity to multisystem endocrinopathy. *Human Reproduction (Oxford, England).* 1996; 11(1): 29–39. doi: 0.1093/oxfordjournals.humrep.a019031.
31. Goud P. T., Goud A. P., Leybaert L. Inositol 1,4,5-trisphosphate receptor function in human oocytes: calcium responses and oocyte activation-related phenomena induced by photolytic release of $Ins\ P(3)$ are blocked by a specific antibody to the type I receptor. *Mol. Hum. Reprod.* 2002;8 (10): 912–918.
32. Meier B., Berger D., Hoberg E. Pharmacological activities of *Vitex agnus-castus* extracts in vitro. *Phytomedicine.* 2000; 7(5): 373–381.
33. Papaleo T., Unfer V., Baillargeon J. R. Myo-inositol in patients with polycystic ovary syndrome: a novel method for ovulation induction. *Gynecol. Endocrinol.* 2007; 23: 700–703.
34. Papaleo T., Unfer V., Baillargeon J. R. Myo-inositol may improve oocyte quality in intracytoplasmic sperm injection cycles. A prospective, controlled, randomized trial. *Fertil. Steril.* 2009;91:1750–1754.
35. Pietrzik K. Folic Acid and L-5-Methyltetrahydrofolate: Comparison of clinical pharmacokinetic and pharmacodynamics. *Clin. Pharmacokinetic.* 2010; 49:8.
36. Pizzo A., Laganà A. S., Barbaro L. Comparison between effects of myo-inositol and D-chiro-inositol on ovarian function and metabolic factors in women with PCOS. *Gynecological Endocrinology.* 2014;30(3):205–208. doi: 10.3109/09513590.2013.860120.

37. Jahre A., Dietl S., Cupisti M. Pregnancy and Obstetrical Outcomes in Women Over 40 Years of Age. *Schwangerschaft und Geburt bei Frauen über 40. Zoller Geburtshilfe Frauenheilkd.* 2015;75(08):827–832.
38. Raffone E., Rizzo P., Benedetto V. Insulin sensitizer agents alone and in co-treatment with r-FSH for ovulation induction in PCOS women. *Gynecol. Endocrinol.* 2010;26(8):275–280.
39. Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS consensus workshop group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Human Reproduction (Oxford, England)*. 2004; 19(1): 41–47. doi: 10.1093/humrep/deh098.
40. Webster D.E., He Y., Chen S.N. Opioidergic mechanisms underlying the actions of *Vitex agnus-castus*. *Biochem. Pharmacol.* 2011;81 (1):170–177.

Внутрішньоутробне інфікування: сучасний погляд

Живецька-Денисова А.А., к.м.н.

В умовах різкого зниження народжуваності збереження кожної бажаної вагітності та народження здорової дитини є пріоритетним завданням акушерства і перинатології. Незважаючи на наукові досягнення останніх років, внутрішньоутробне інфікування (ВУІ) залишається однією з основних причин перинатальних ускладнень та репродуктивних втрат [1–4]. Внутрішньоутробне інфікування віднесено до патології, діагностика якої пов'язана з певними труднощами: з багатфакторним впливом інфекційного чинника на плід, відсутністю чіткого взаємозв'язку між виразністю клінічних проявів інфекції у матері і ступенем ураження плода, неможливістю спрогнозувати варіанти реалізації наслідків ВУІ для плода. Термін «внутрішньоутробне інфікування» не є діагнозом і, по суті, позначає лише факт утробного контакту плода з потенційним збудником інфекційного процесу антенатально (до початку пологів) або інтранатально (під час пологів) та не надає чіткої інформації щодо наявності або відсутності інфекційного захворювання у плода. Завдяки мобілізації захисних механізмів в системі «мати-плацента-плід», ВУІ не завжди призводить до розвитку інфекційного процесу, тому й не завжди має клінічні прояви. Таким чином, під внутрішньоутробним інфікуванням плода і новонародженого розуміють патологічний стан, сформований під впливом інфекційної патології у вагітної та пов'язаний з мікробним ураженням пуповини, плаценти, навколоплідних вод, плода на тлі змін імунологічної реактивності новонародженого без ознак інфекційного захворювання [1]. Внутрішньоутробне інфікування може бути реалізоване у внутрішньоутробний інфекційний процес в результаті впливу мікроорганізму (патогену) на макроорганізм (плід), при якому порушується функціонування останнього та формується морфологічний субстрат хвороби з клінічними проявами, що діагностуються пренатально або одразу після народження. Наслідком реалізації ВУІ є передчасне переривання вагітності, плацентарна недостатність, затримка росту плода, вади розвитку, антенатальна загибель плода, порушення адаптації у новонароджених з різноманітними клінічними проявами у вигляді піодермії, кон'юнктивіту, риніту, пневмонії, гепатиту, гастронтериту, менінгоенцефаліту, сепсису. Таким чином, під «вродженою інфекцією» розуміється клінічна ситуація, коли плід інфікується антенатально, і у дитини на момент народження присутні усі ознаки інфекційного захворювання [1, 5–7].

В останні роки в структурі перинатальної смертності зросла частка внутрішньоутробної інфекції, що обумовлює до 45% репродуктивних втрат; мертвонароджуваність сягає 14–18%. В структурі антенатальної смертності на вірусний чинник припадає 27,2% випадків, на мікст-інфекцію – 26,3% випадків, на бактеріаль-

ний збудник – 17,5% випадків. В структурі неонатальної смертності внутрішньоутробна інфекція займає друге місце, її частка складає 61%. В структурі перинатальної захворюваності на внутрішньоутробну інфекцію припадає 20–38% випадків. Кожний другий новонароджений, який перебуває на лікуванні у відділенні реанімації та інтенсивної терапії, має підтверджений інфекційний діагноз [1, 3, 4].

Етіопатогенез

Згідно з класифікацією збудників, розрізняють бактеріальні, вірусні та викликані найпростішими внутрішньоутробні інфекції. У 1971 році A. Namias об'єднав групу інфекцій, що викликають утробне ураження плода, під абревіатурою «TORCH», де: «Т» – Toxoplasmosis (токсоплазмоз), «О» – Other (інші інфекції, у тому числі: хламідіоз, сифіліс, вітряну віспу, парвовірус, ентеровірус), «R» – Rubella (краснуха), «С» – Cytomegalovirus (цитомегаловірус), «Н» – Herpes (герпес) [1, 7]. При наявності хоча б однієї «TORCH-інфекції» у матері та відсутності адекватної терапії під час вагітності, близько 50% дітей народжується з проявами інфекційного ураження. В разі мікст-інфекції – захворюваність новонароджених сягає 50–100% [1, 7–18]. Крім «TORCH, визначну роль у бактеріальному ВУІ відведено грам-негативним факультативним анаеробам (*Escherichia coli*, *Klebsiella*, *Proteus*) з низькою вірулентністю, які викликають розвиток інфекційного процесу лише при значній концентрації збудника в осередку інфекції. Не останню роль в розвитку патології плода і новонародженого відіграють стрептококи групи В, які є умовними патогенами, що виявляються майже у 30% вагітних. Обсіменіння цервікального каналу стрептоковою флорою, що дорівнює або перевищує 105 КУО/мл, є небезпечним для плода [17,18]. Безпосередньо під час інфікування у плода відсутні як пасивний імунітет, так і мікрофлора-антагоніст у відношенні до умовно-патогенних бактерій, що пояснює розвиток інфекційного процесу [1]. Слід відзначити, що уразлива дія бактеріального агенту реалізується або шляхом прямого тератогенного ефекту, або шляхом розвитку деструктивного запального процесу в органах з формуванням структурного та функціонального дефекту. В останні роки відмічено значне зростання (до 30%) вагінального кандидозу, який викликає важку патологію у плода на різних етапах його розвитку.

Найчастіше ВУІ відбувається за рахунок вірусів, які активно розмножуються в тканинах ембріону, наділених високим рівнем метаболізму [1,7,9,10,19,20]. Вірусна нуклеїнова кислота залучається до складу геному і в результаті прямої цитотоксичної дії або внаслідок пригнічення мітозу призводить до порушення органогенезу, формування вад розвитку або загибелі зародка. Найбільш уразлива дія вірусу відбувається саме до 12 тижнів гестації – в період інтенсивного органогенезу. Інфікування плода в пізні терміни вагітності не призводить до формування грубих дефектів розвитку, але може викликати порушення функціональних механізмів диференціації клітин і тканин органів. В цьому випадку малюки після народження мають ознаки незрілості органів, зниження резистентності та життєздатності, відставання в фізичному та розумовому розвитку. Властивість вірусів створювати асоціації між собою та іншими збудниками значно ослаблює захисні функції організму матері і дитини та ускладнює перебіг захворювання і його діагностику [1, 5, 6].

Безумовно, основним джерелом зараження плода і новонародженого є вагітна або породілля [1, 2]. Розвиток плода відбувається в складних умовах взаємовідносин з організмом матері. Тому преморбідний фон, на якому настала вагітність, та наявність у вагітної вогнищ інфекції відіграють не останню роль в механізмі розвитку акушерських та перинатальних ускладнень.

Фактори ризику, які сприяють розвитку ВУІ в антенатальному періоді:

- обтяжений акушерський анамнез – штучні аборти, викидні, позаматкова вагітність, передчасні пологи, мертвонароджуваність;
- екстракорпоральне запліднення (ЕКЗ);
- хронічні запальні захворювання репродуктивної системи;
- загострення хронічних інфекційних захворювань під час вагітності;
- наявність TORCH-інфекцій, у тому числі загострення під час вагітності;
- біопсія хоріону;
- амніоцентез;
- патологічний перебіг вагітності – загроза переривання вагітності з частковим відшаруванням хоріону, істміко-цервікальна недостатність, у тому числі її хірургічна корекція або встановлення акушерського песарія, плацентарний поліп, передчасний вилив навколоплодових вод, анемія, хронічний дистрес плода;
- патологія плаценти тощо.

Інфікування плода і новонародженого, як правило, відбувається за наявності гострої інфекції у вагітної або за рахунок активації хронічного запального процесу, що можливо при будь-якому найменшому порушенні гомеостазу в організмі вагітної [1,2,5,6]. Безпосередньо на ембріон та плід під час інфікування впливає не тільки інфекційний збудник, але й токсичні продукти материнського метаболізму, гіпертермія та гіпоксія тканин.

Важливу роль в розвитку інфекційного ураження ембріона/плода відіграє термін вагітності [1, 2, 5, 6]. Якщо інфікування відбувається одразу після запліднення (перші 6 діб) – зигота гине або регенерує. Якщо інфікування відбувається в період ембріогенезу та плацентогенезу (7-а доба – 8 тижнів вагітності) – можлива загибель ембріону, вади розвитку або формування первинної плацентарної недостатності. Інфікування в період 9–28 тижнів гестації (ранній фетальний період) викликає формування так званих «псевдо вад», склеротичні зміни в органах та тканинах, що порушує подальший розвиток вже сформованого органу. Після 28 тижнів гестації плід відповідає на інфекційне ураження лейкоцитарною інфільтрацією, гуморальними або тканинними змінами, що супроводжується виразністю клінічних проявів інфекційного процесу, невиношуванням вагітності, затримкою розвитку плода або його загибеллю. Прояви внутрішньоутробної інфекції при інфікуванні плода напередодні пологів залежать від стадії хвороби. Інфекція маніфестує в перші 3 доби після народження дитини, якщо напередодні пологів захворювання перебуває в початковій фазі. А якщо захворювання проходить кінцеву стадію розвитку, то у дитини після народження спостерігається синдром дезадаптації.

Фактори ризику, що сприяють розвитку ВУІ в інтранатальному періоді:

- багаторазове проведення піхвового дослідження;
- тривалий безводний проміжок (більше 12 годин);
- затяжні пологи;

- гострий дистрес плода з меконіальною аспірацією.
- Існує 5 шляхів проникнення патогена від матері плоду:
- гематогенний (трансплацентарно);
 - висхідний (трансервікально);
 - спадний (через маткові труби);
 - змішаний;
 - інтранатальний.

Аntenатально плід інфікується трансплацентарно або через інфіковані навколоплідні води. З кров'ю матері патоген потрапляє до плаценти, де активно розмножується та викликає запальний процес (плацентит). Подолавши матково-плацентарний бар'єр, патоген потрапляє до плода, викликає генералізацію інфекції з ураженням життєво важливих органів. Вдале завершення вагітності залежить від належного функціонування гестаційної системи «мати-плацента-плід». Саме стан бар'єрної функції плаценти в значній мірі визначає ймовірність реалізації ВУІ у плода [21–27]. Гематогенним шляхом передаються переважно вірусні «TORCH-інфекції» [1, 7].

Навколоплідні води інфікуються висхідним або спадним шляхом, а також продуктами життєдіяльності інфікованого плода. Висхідний шлях інфікування більш характерний для урогенітальної інфекції, умовно-патогенної мікрофлори та грибів роду *Candida*. Патоген трансервікальним шляхом інфікує плодові оболонки, поширюється на базальну частину плаценти, де викликає децидуїт, надалі проникає в навколоплідні води, де розмножується і накопичується. Виникає так званий «синдром інфікування навколоплідних вод», формується вогнище інфекції, в якому перебуває плід. Зараження плода відбувається внаслідок аспірації інфікованих навколоплідних вод та клінічно проявляється у новонародженого пневмонією, ентероколітом, кон'юнктивітом, омфалітом, тощо [5–7]. Хоріальна пластинка та пуповина інфікуються, контактуючи з навколоплідними водами. Подальше розповсюдження запальної реакції призводить до розвитку плацентиту, що виглядає як лейкоцитарна інфільтрація інтервілезного простору та ендоваскуліт в хоріальній пластинці. Ендоваскуліт в децидуальній оболонці, стовбурових і термінальних ворсинах викликає облітерацію судин, потужне відкладання фібриноїду, появу вогнищ інфаркту і кальцинозу, що спричиняє передчасне дозрівання плаценти [21, 22, 25–27]. До проявів «синдрому інфікування навколоплідних вод», крім хоріоамніоніту, відносять багатоводдя, яке можна спостерігати під час ультразвукового дослідження вже наприкінці триместру вагітності [28]. Багатоводдя розвивається внаслідок порушення на тлі амніоніту продукції та резорбції навколоплідних вод клітинами амніотичного епітелію. Маловоддя при ВУІ носить вторинний характер, розвивається внаслідок плацентарної недостатності та є проявом ураження нирок плода.

Послідовність висхідного інфікування схематично виглядає так: вагініт – цервіцит – інфікування навколоплідних вод – ураження амніотичного епітелію – мембраніт – хоріоамніоніт – периваскуліт пуповини – ураження дихальних шляхів, травного тракту, шкіри плода – антенатальна загибель плода.

Спадним шляхом ВУІ відбувається в разі персистенції збудника (хламідії, мікоплазми, уреаплазми) в ендометрії й маткових трубах та під час гострої хірургічної патології органів черевної порожнини [8, 11–13, 17, 18].

Інтранатально ВУІ плоду відбувається внаслідок аспірації навколоплідних вод або заковтування піхового вмісту безпосередньо в момент пологів під час проходження інфікованих пологових шляхів.

Після пологів інфекція від хворої матері передається дитині переважно контактним шляхом або з молоком.

Загальновідомо, що нормальне виконання репродуктивної функції у жінок відбувається завдяки гармонійному функціонуванню імунологічних механізмів [29–42]. Зона контакту «мати-плід» при вагітності суворо контролюється імунною системою, яка, з одного боку, сприяє імплантації, розвитку плаценти, підтримує толерантність до напівалогенного плода, а з іншого – забезпечує певний рівень захисту організму від можливих патогенів. Комплексну захисну реакцію організму формують цитокіни – диригенти імунних реакцій, низькомолекулярні білки активованих клітин імунної системи, позбавлені специфічності до антигенів, які забезпечують інформаційний взаємозв'язок в межах імунної системи між специфічним імунітетом та неспецифічною захисною реакцією організму, між гуморальним та клітинним імунітетом, між різними за своєю функцією лімфоцитами [24, 30, 31]. Цитокіни регулюють практично усі етапи гестаційного процесу: імплантацію бластоцисти, ангіогенез, апоптоз, формування плаценти, розвиток плоду, продукцію гормонів плацентою, дозрівання шийки матки та механізм пологів. До цитокінів відносять інтерлейкіни (IL), інтерферони (IFN), хемокіни, фактор некрозу пухлини (TNF- α), колонієстимулюючі фактори [29, 34, 36, 37, 39, 40]. Фізіологічний перебіг гестації забезпечують протизапальні, не цитотоксичні Th-2-цитокіни (IL-4, IL-5, IL-10, IL-15), які сприяють розвитку трофобласта, контролюють ангіогенез, підвищують продукцію хоріонічного гонадотропіну людини (ХГЛ), здійснюють імуносупресію [29–31, 33, 34, 38].

Важливою функцією цитокінів в розвитку реакції запалення є забезпечення узгодженої взаємодії між ендокринною, нервовою, кровоносною та імунною системами [30, 31], що схематично виглядає наступним чином: в місці інвазії збудника інфекції відбувається викид великої кількості прозапальних, цитотоксичних Th-1-цитокінів (TNF- α , IL-2, IL-6, IL-8, IL-12), що стимулює вивільнення кортикотропін-релізінг-гормону. Паралельно підвищується синтез адренкортикотропного гормону (АКТГ) та кортизолу, активується симпатична нервова система, підвищується викид «гормонів стресу» – адреналіну та норадреналіну. Глюкокортикоїди та катехоламіни, мішенню яких стають моноцити/макрофаги та Th1-лімфоцити, є активними регуляторами перебігу запального процесу. В результаті їхньої дії гальмується продукція макрофагами прозапальних цитокінів та стимулюється синтез протизапального IL-10. Таким чином, активація гіпоталамо-гіпофізарно-наднирникової системи знижує інтенсивність запального процесу, відмежовує інфекційне вогнище та запобігає пошкодженню органів і тканин медіаторами запалення.

Основним механізмом реалізації ВУІ є порушення імунологічного гомеостазу, а саме: інфекційний збудник активує фагоцитоз та синтез низькомолекулярних медіаторів запалення, стимулює продукцію прозапальних цитокінів, гальмує Th-2-відповідь, порушує процеси утворення антитіл і інтерлейкінів, функціональну та мітотичну активність імунокомпетентних клітин. Зараження плода й подальший розвиток інфекційного процесу є результатом активації цитотоксичного імунітету

і виснаження компенсаторних та пристосувальних реакцій усіх ланок гестаційної системи «мати-плацента-плід» [2,21,24,35,38].

Таким чином, потужність клінічних проявів реалізованої внутрішньоутробної інфекції у плода/новонародженого залежить від виду та вірулентності збудника, перебігу інфекційного процесу у матері, шляхів проникнення, терміна гестації, імунологічної реактивності організму жінки та належного функціонування гестаційної системи «мати-плацента-плід».

Діагностика

Діагностика ВУІ ґрунтується на сукупності результатів анамнестичних, клінічних, лабораторних та інструментальних досліджень; велике значення має ідентифікація збудника у матері, в навколоплідних водах, плаценті, тканинах плода і новонародженого.

Аntenатальна діагностика ВУІ можлива прямим або непрямим методом [1, 8, 10–12, 16, 18, 20, 21, 24, 26–28, 35, 36, 41, 42–44]. В основі прямого методу діагностики ВУІ – виділення збудника із тканин хоріону/плаценти, ембріону/плода, навколоплідних вод та крові плода, що відбувається за допомогою бактеріоскопічного, цитологічного, гістологічного, електронно-мікроскопічного і культурального дослідження. В основі непрямого методу діагностики ВУІ – визначення стану здоров'я вагітної, характеру інфекції, імунної відповіді та метаболічних порушень за допомогою бактеріологічного, вірусологічного, біохімічного, генетичного і ультразвукового дослідження, імуно-ферментного аналізу (виявлення специфічних IgM та IgG). Кількісний вміст популяцій лімфоцитів в периферичній крові вагітної є важливим показником при визначенні рівня ураження клітинного та гуморального імунітету, ступеня тяжкості інфекційного процесу. На пригнічення імунітету вказує загальна лімфопенія (зниження абсолютної і відносної кількості Т-лімфоцитів і В-лімфоцитів) та зниження вмісту субпопуляції Т-хелперів і Т-супресорів при високому значенні співвідношення Т-супресори/Т-хелпери.

Імуноглобуліни виконують функцію посередника в каскадному розвитку імунної відповіді і частково обумовлюють ефективність кінцевих, ефекторних реакцій клітинного імунітету з інактивації та елімінації бактеріальних, вірусних та грибкових антигенів. Дисглобулінемія відображає зміни в імунному статусі вагітних з інфекційною патологією. Так, зниження концентрації IgG при активації інфекційного процесу у вагітних свідчить на користь пригнічення імунологічної реактивності організму.

Своєчасне виявлення інфекційного збудника забезпечує система вродженого імунітету – перша лінія імунологічного захисту ембріону/плода від патогену, яка реалізує свою захисну функцію за допомогою Toll-like рецепторів (TLRs) шляхом відокремлення власних неінфекційних та чужорідних інфекційних молекул. TLRs – об'єднуюча ланка між вродженою та адаптивною імунною системою [30, 31, 43]. Висока експресія TLRs під час вагітності відбувається в цервікальному каналі, міометрії, трофобласті, плаценті, навколоплідних оболонках, де вони рахуються високоспеціалізованим бар'єром захисту плода від інфекції. Toll-подібні рецептори здатні розпізнати ліпополісахарид (ЛПС) – патоген-асоційовану молекулу грам-негативних бактерій та пептидоглікан і ліпотьєхоеву кислоту – патоген-асоційовані молекули грам-позитивних бактерій, активувати каскад прозапальних

цитокінів, сформувати колонізаційну резистентність. Конкретний TLR розпізнає конкретний специфічний мікробний компонент. Так, TLR2 ідентифікує пептидоглікан та ліпoteйхоєву кислоту грам-позитивних бактерій, компоненти грибів, *Nisseria*. TLR4 визначає ліпополісахарид грам-від'ємних бактерій, білкову оболонку вірусів, ліпополісахарид *Chlamydia trachomatis* і є важливим посередником прозапальних імунних реакцій в шийці матки в I триместрі гестації, особливо при наявності бактеріального вагінозу. TLR9 впізнає ДНК бактерій та одноланцюгову РНК деяких вірусів, серед яких вірус простого герпесу людини [30, 31, 43].

Поліморфізм TLR передбачає копіювання з одного гену декілька структурно відмінних копій одного й того ж білка, що порушує ідентифікацію інфекційного агенту, сприяє розбалансуванню системи вродженого імунітету, підвищенню сприйняття інфекції та активації хронічного запального процесу [30, 31, 43]. На сьогоднішній день добре відомим є поліморфізм TLR2 G753A, який асоціюють з ВУІ грам-позитивною флорою, розвитком стафілококового сепсису, передчасних пологів, з підвищеною чутливістю до мікоплазми, грибів роду *Albicans*, цитомегаловірусу, вірусу простого герпесу людини. Поліморфізм гена TLR9 G2848A асоціюють з наявністю урогенітальної інфекції та інфікуванням вірусом герпесу I типу. Маркером передчасних пологів інфекційного генезу є алель A та генотип AA поліморфного маркера G2848A гена TLR9. Вкрай чутливими до інфікування грам-негативною флорою є носії мутації гена TLR4 [30, 31, 43].

Слід відзначити, що імунна система плода починає своє існування з процесу утворення клітин-попередників у кістковому мозку та печінці. Маркери та антигени гістосумісності, типові для T- і B-лімфоцитів, виявляються вже на 8–10 тижні гестації. Повне дозрівання імунних клітин завершується через 2 роки після народження дитини. Починаючи з другої половини вагітності, плід реагує на первинне проникнення будь-якого інфекційного збудника утворенням імуноглобулінів (Ig) класу M, які активують систему комплементу, що сприяє опсонізації і цитолізу антигену. Про початкову стадію розвитку інфекції свідчить висока концентрація в крові IgM, які першими утворюються при зустрічі з антигеном. IgM не проникають крізь плацентарний бар'єр, тому наявність в крові новонародженого IgM свідчить саме про внутрішньоматкове інфікування [1, 2, 5, 7]. Основним джерелом імунітету у плода є материнські IgG антитіла, які проникають крізь плаценту після 20 тижнів вагітності.

Реалізація ВУІ у новонародженого відбувається на тлі зниження його імунологічної реактивності. ВУІ підтверджується шляхом виділення та ідентифікації збудника з біологічних середовищ у матері та новонародженого в динаміці серологічного обстеження. Оскільки IgM не передаються трансплацентарно, то наявність у новонародженого специфічних IgM відображає його власну імунну відповідь на ВУІ. IgG, отримані від матері, швидко руйнуються, що вказує на відсутність ВУІ у новонародженого. Високий рівень специфічних IgG в крові новонародженого, який перевищує материнський показник та зберігається понад 8 місяців життя, свідчить про перенесене інфекційне захворювання в минулому [1, 2, 5, 7].

Акушерські прояви ВУІ

З інфекцією під час вагітності асоціюють передчасне переривання вагітності, плацентарну недостатність (ПН), синдром затримки росту плода (СЗРП) тощо.

Типовим проявом ВУІ є невиношування вагітності [9, 5–17, 19, 23, 42, 43]. Особливістю переривання вагітності інфекційного генезу в ранні терміни є припинення розвитку ембріону; в пізні терміни – передчасний розрив плодових оболонок (70% випадків). Механізм втрати вагітності при ВУІ пов'язаний з дисбалансом цитотоксичного/проліферативного імунітету. Інфекційний чинник стимулює продукцію Th-1-цитокінів, гальмуючи Th-2-відповідь. Надмірна кількість прозапальних цитокінів активує каскад коагуляції, що обумовлює тромбози, інфаркти трофобласту, його відшарування і, насамкінець, – викидень в I триместрі. Не остання роль в генезі передчасного переривання вагітності відведена рецепторам вродженого імунітету (TLRs), які забезпечують первинну запальну реакцію організму на патоген. Проникаючи в цервікальний канал, інфекційний агент зв'язується з TLRs, які входять до складу клітинної мембрани лейкоцитів, в результаті чого відбувається активація фагоцитозу, синтез низькомолекулярних медіаторів запалення і Th-1-цитокінів. Водночас відбувається викид матриксних металопротеїназ, здатних спричиняти літичний ефект як на мікроорганізми, так і на сполучнотканинну тканину. Результатом вказаних процесів на органному рівні є розм'якшення і вкорочення шийки матки, передчасний вилив навколоплодових вод. Крім того, бактерії продукують фосфоліпази, які сприяють звільненню з ліпідів клітинних мембран арахідонової кислоти, яка під впливом циклооксигеназ послідовно перетворюється в простаглієлін, тромбоксан A2, простагландини (F2 α , E2). Останні, в свою чергу, впливають на гладкі м'язеві клітки шийки і тіла матки – сприяють дозріванню шийки матки, підсилюють скоротливу активність матки, викликають спазм судин і локальну ішемію тканин, що обумовлює загрозу та ймовірний розвиток передчасних пологів [30, 31, 43].

В основі плацентарної недостатності (ПН) – порушення компенсаторно-приспосовувальних механізмів фетоплацентарного комплексу (ФПК) на молекулярному, клітинному і тканинному рівнях [24–27]. В формуванні ПН при ВУІ провідна роль належить судинним розладам васкуліту і тромбозу судин плодової частини плаценти, а також змінам морфофункціонального стану клітинних мембран внаслідок активації перекисного окиснення ліпідів на тлі хоріоніту/плацентиту. В результаті залучення до запального процесу плаценти порушується її транспортна, трофічна, ендокринна, метаболічна та захисна функції, що сприяє реалізації інфекції у плода і новонародженого [21, 22, 25–27]. ПН має під собою певну патоморфологічну основу, що проявляється звуженням спіральних артерій у плацентарній ділянці, їх звивистістю та неоднорідністю калібрів, зменшенням щільності артеріальної мережі, звуженням капілярів, в яких з'являються ділянки стазу, агрегації та адгезії формених елементів [25–27]. Автори спостерігали дистрофічні зміни в плаценті внаслідок масивного міжворсинчастого відкладення фібрину, набряку та фіброзу ворсин хоріона. Автори підтвердили можливість вторинних змін у великих судинах плаценти, які проявляються зменшенням товщини судинної стінки внаслідок зменшення об'єму та площі середніх та термінальних ворсин хоріона в процесі формування та розвитку плаценти. Порушення транспорту кисню з міжворсинчастого простору до судин пуповини погіршує інтраплацентарну оксигенацію, показники кровотоку в артеріях пуповини, що вважається основною причиною розвитку дистресу плода [28, 45].

Первинна ПН при ВУІ формується ще на етапі імплантації, раннього ембріогенезу і плацентації, тобто до 16 тижнів гестації; вторинна ПН виникає вже при сформованій плаценті після 16 тижнів вагітності. За умов збереження компенсаторних реакцій в плаценті – ПН піддається лікуванню; вагітність завершується своєчасними пологами здоровою дитиною. За інших обставин, можлива утробна затримка росту плода і розвиток дистресу плода. До антенатальної загибелі плода призводить метаболічна неспроможність плаценти – найбільш тяжка форма ПН, яка свідчить про виснаження її компенсаторних механізмів [24, 30, 31].

Лікування

Дотримання принципів доказової медицини в призначенні медикаментозної терапії у випадку реалізації ВУІ з урахуванням співвідношення користь/ризик та ефективність/безпека є основою правильної лікарської тактики. Терапія ВУІ спрямована на придушення розмноження збудника і тактично схожа на терапію при звичайному інфекційному захворюванні. Лікування ВУІ необхідно проводити за фактом виявлення, негайно, не звертаючи уваги на термін гестації [9, 12, 18, 20, 46–49].

Етіотропна терапія гострого інфекційного захворювання верхніх дихальних шляхів включає цефалоспорины III покоління та макроліди. Аналогічним є стратегічний вибір антибактеріальної терапії у вагітних з інфекцією сечовидільної системи (рівень доказовості 2, сила рекомендацій В) [46, 50–52].

Лікування вагітних з генітальними інфекціями, що передаються статевим шляхом, відбувається за допомогою макролідів. Препаратом вибору є джозаміцин, який призначають по 500 мг 3 рази на добу протягом 10 діб (рівень доказовості 2, сила рекомендацій В) [8, 11, 13, 18, 46, 50–52]. Паралельно проводять лікування контактних осіб.

Урогенітальний трихомоніаз асоціюють з несприятливим завершенням вагітності. Препаратом вибору для лікування вагітних з трихомоніазом є метронідазол, безпеку якого досі не доказано, але не підтверджено і тератогенний ризик від його вживання. Тому, в I триместрі вагітності призначають антипротозойні препарати виключно інтравагінального застосування з послідовним проведенням системної терапії метронідазолом після завершення періоду плацентації (16–17 тижнів). У разі крайньої необхідності метронідазол призначають з ранніх термінів гестації, але при цьому не використовують високі дози препарату. У відповідності з європейськими рекомендаціями та клінічними рекомендаціям CDC (USA, Atlanta), для лікування трихомоніазу у вагітних метронідазол слід призначати у дозі 2,0 г одноразово, внутрішньо або по 500 мг 2 рази на добу протягом 7 діб (рівень доказовості 2, сила рекомендацій В) [12, 46–50, 52]. Обов'язковою умовою є лікування контактних осіб.

У випадку порушення мікробіоценозу піхви внаслідок мікст- та моноінфекції вагітним призначають місцеві препарати. При бактеріальному вагінозі – кліндаміцин-крем 2% 5,0 г на ніч №8 / метранідазол крем 0,75% 5,0 г на ніч №6; при генітальному кандидозі – еконазол, натаміцин, кетоконазол тощо за загальними схемами (рівень доказовості 2, сила рекомендацій В) [50, 52]. Без гострої потреби кліндаміцин та метранідазол призначають, починаючи з II триместру вагітності.

Для лікування генітального герпесу використовують ацикловір у дозі 200 мг 5 разів на добу впродовж 7–10 діб. Терапію поєднують з внутрішньовенним введен-

ням імуноглобуліну людського нормального 5% 50,0 мл тричі кожні 48 годин (рівень доказовості 2, сила рекомендацій В) [9, 10, 19, 50, 52]. Своєчасне призначення терапії імуноглобуліном сприяє частковій або повній нейтралізації цитопатогенної дії вірусів/бактерій, а також реалізації компенсаторно-приспосувальних реакцій плаценти.

У разі гострого первинного загострення латентної цитомегаловірусної інфекції (ЦМВІ) з метою попередження вертикальної трансмісії вагітним з будь-якого терміну гестації призначають внутрішньовенно або імуноглобулін людський нормальний 5% 50,0 мл тричі – кожні 48 годин, або імуноглобулін специфічний антицитомегаловірусний (цитотект) 10% 100,0 мл 4 рази – кожні 48 годин (рівень доказовості 2, сила рекомендацій С) [20, 50, 52]. Терапію поєднують з призначенням валінового ефіру ацикловіру валцикловіру у дозі 500 мг 2 рази на добу протягом 7–10 діб (рівень доказовості 2, сила рекомендацій В). Згідно з рекомендаціями міжнародної групи з ЦМВІ рутинне лікування не показано [50, 52].

Антибактеріальну терапію вагітним при наявності токсоплазмозу проводять у разі двократного підвищення IgG-антитіл в парних сироватках. Призначають спіраміцин у дозі 3 млн. ОД 2 рази на добу впродовж 10 діб або джозаміцин у дозі 500 мг 3 рази на добу протягом 10 діб (рівень доказовості 2, сила рекомендацій В). Використання спіроміцину в 3 триместрі вагітності зменшує ризик передачі токсоплазмозу плоду з 25% до 8%, в 2 триместрі – з 54% до 19%, в 1 триместрі – з 65% до 44% [50, 52].

Інтерферони (IFN- α , IFN- β , IFN- γ) є універсальним білковим фактором неспецифічної резистентності, що забезпечують захист організму від чужорідної інформації. Так, IFN- α підтримує фагоцитоз та антитіло-залежну цитотоксичність. IFN- β є потужним інгібітором Т-супресорів, а IFN- γ ініціює синтез розчинного фактору супресії імунної відповіді. IFN- α та IFN- γ є модуляторами природньої цитотоксичності, які впливають на активність натуральних кілерів. Під впливом IFN- α та IFN- β підвищується експресія на поверхні клітин антигенів гістосумісності 1 класу. Під впливом IFN- γ підвищується експресія антигенів гістосумісності 2 класу, що сприяє підвищенню функціональної активності антиген-презентуючих клітин, підсиленню сенсibilізації Т-хелперів, підвищенню цитотоксичності моноцитів, підвищенню секреції інтерлейкінів [1, 30, 31].

З метою підвищення ефективності лікування при змішаній формі ВУІ призначають комплексну терапію із залученням імуномодуляторів під контролем показників імунітету. Препаратом вибору є віферон – людський рекомбінантний IFN- α -2b, який виконує інтерферонстабілізуючу, імуномодулюючу та антиоксидантну дію. Віферон призначають двома курсами після 14 тижнів гестації, за схемою курсу: віферон – ректальна супозиторія (500 000 МО) 2 рази на день протягом 10 днів; надалі – 1 супозиторія (500 000 МО) 2 рази на день через добу, – №5 (рівень доказовості 2, сила рекомендацій В) [50, 52].

Профілактика

В основі профілактики ВУІ – статевая культура, здоровий образ життя, екологічне та економічне благополуччя, якісна прегравідарна підготовка подружжя.

Список літератури

1. Ткаченко А. К., Романова О. Н. К понятию «внутриутробное инфицирование и внутриутробная инфекция». Журнал Гродненского государственного медицинского университета. 2017; 1: 103–109.
2. Боровкова Е. И. Взаимодействие возбудителей инфекции с организмом беременной как фактор риска внутриутробного инфицирования плода. Здоровье женщины. 2013; 2: 95–98.
3. Лехан В. М., Гінзбург В. Г. Перинатальна смертність в Україні: досягнення та проблеми. Україна. Здоров'я нації. 2012; 1: 15–25.
4. Дарьина М. Г., Техова И. Г., Мовчан К. Н. Нерешенные задачи статистического учета данных о внутриутробных инфекциях. Медицинский альманах. 2015; 5: 71–74.
5. Remington, J., Klein, J. O. Wilson, C. B. Infectious Disease of the Fetus and Newborn Infant. WB Elsevier Saunders Company, PA, USA. 2011: 918–1041.
6. Long, S.S, Pickering, L.K., Prober Ch.G. Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases. 4th ed.; 2012: 1744 p.
7. Лихачева А. С., Редько И. И., Лихачева Н. В. Внутриутробные микст-TORCH-инфекции новорожденных, ассоциированные с острыми вирусными и передающимися половым путем инфекциями. Таврический медико-биологический вестник. 2013; 2: 121–124.
8. Ueno, T., Niimi, H., Yoneda, N. Eukaryote-Made Thermostable DNA Polymerase Enables Rapid PCR-Based Detection of Mycoplasma, Ureaplasma and Other Bacteria in the Amniotic Fluid of Preterm Labor Cases. PLOS One. 2015; 10: e0129032. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0129032>
9. Li, D.K., Raebel, M.A., Cheetham T.C. Genital herpes and its treatment in relation to preterm delivery. Am. J. Epidemiol. 2014; 180 (11): 1109–1117. <http://dx.doi.org/10.1093/aje/kwu242>
10. Guerra, B., Puccetti, C., Cervi, F. The genital herpes problem in pregnancy. 2012; 147 (5): 455–66.
11. Keegan, M.B., Diedrich, J.T., Peipert J.F. Chlamydia trachomatis Infection: Screening and Management. J. Clin. Outcomes. Manag. 2014; 21 (1): 30–38.
12. Lamont, R.F., Taylor-Robinson, D., Bassett, P. Rescreening for abnormal vaginal flora in pregnancy and re-treating with clindamycin vaginal cream significantly increases cure and improvement rates. Int. J. STD AIDS. 2012; 23 (8): 565–569. <http://dx.doi.org/10.1258/ijsa.2011.011229>
13. Qayum, M., Khalid bin-Saleem, M. Prevalence of Chlamydia trachomatis among asymptomatic women. J. Ayub. Med. Coll. Abbottabad. 2013; 25 (1–2): 28–30.
14. Leshem, E., Maayan-Metzger, A., Rahav, G. Transmission of Staphylococcus aureus from mothers to newborns. Pediatr. Infect. Dis. J. 2012; 31 (4): 360–363. <http://dx.doi.org/10.1097/INF.0b013e318244020e>
15. Воробйова І. І., Скрипченко Н. Я., Черненко Т. С., Срібна В. Є., Толстанов Г. О., Свята О. П. Профілактика утробного інфікування та збереження вагітності у жінок з репродуктивними втратами в анамнезі. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. 2014; Т. IV, 2(12): 137–140.
16. Воробйова І. І. Могілевська С. І., Живецька-Денисова А. А. Стан імунітету та особливості мікробіоценозу пологових шляхів у жінок із загрозою передчасних пологів. Здоровье женщины. 2011; 9: 91–95.
17. McQueen, D.B., Perfetto, C.O., Hazard, F.K., Lathi, R. B. Pregnancy outcomes in women with chronic endometritis and recurrent pregnancy loss. Fertil. Steril. 2015; 104 (4): 927–931. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2015.06.044>

18. Клинические рекомендации по диагностике и лечению заболеваний, сопровождающихся патологическими выделениями из половых путей женщин. М., 2019. 53 с.
19. Westhoff, G.L., Little, S.E., Caughey, A.B. Herpes simplex virus and pregnancy: a review of the management of antenatal and peripartum herpes infections. *Obstet. Gynecol. Surv.* 2011; 66 (10): 629–638. <http://dx.doi.org/10.1097/OGX.0b013e31823983ec>
20. Клинические рекомендации «Врожденная цитомегаловирусная инфекция». М., 2019. 49 с.
21. Івахнюк Ю.П. Плацентарна дисфункція при внутрішньоутробному інфікуванні: діагностика та тактика ведення вагітності [автореф. дис. ... канд. мед. наук]. Сум. держ. ун-т МОН України, Нац. мед. акад. післядиплом. освіти ім. П.Л. Шупика. 2014. 20 с.
22. Булавенко О.В. Морфологічні особливості фетоплацентарної недостатності при герпетичній інфекції у вагітних. *Biomedical and biosocial anthropology.* 2013; 20: 31–36.
23. Перетятко Л.П., Фатеева Н.В., Кузнецов Р.А., Малышкина А.И. Васкуляризация ворсин хориона в первом триместре беременности при физиологическом течении и привычном невынашивании на фоне хронического эндометрита. *Рос. медико-биологический вестник им. акад. И.П. Павлова.* 2017; Т. 25, 4: 612–620. <https://doi.org/10.23888/PAVLOVJ20174612-620>
24. Живецька-Денисова А.А., Воробйова І.І., Ткаченко В.Б., Подольський Вол.В., Тиха В.Г. Плацента як дзеркало вагітності (Огляд літератури). *Здоровье женщины.* 2019; 3: 101–106. http://nbuv.gov.ua/UJRN/Zdzh_2019_3_20
25. Патология плаценты (современные аспекты) [под ред. Ю.Г. Антипкина, Т.Д. Задорожной, О.И. Парницкой]. Киев: ООО «Атопол»; 2016. 127 с.
26. Щеголев А.И. Современная морфологическая классификация повреждений плаценты. *Акушерство и гинекология.* 2016; 4: 16–23. <https://doi.org/10.18565/aig.2016.4.16-23>
27. *Pathology of the Placenta: A Practical Guide* [Eds. T.Y. Khong, E.E. Mooney, Peter G. J. Nikkels, T.K. Morgan, S.J. Gordijn] Switzerland: Springer Nature; 2019. 395 p. <https://doi.org/10.1007/978-3-319-97214-5>
28. Abramowicz, J.S. Ultrasound imaging in obstetrics. *Clin. Obstet. Gynecol.* 2012; 55 (1): 185–187.
29. Gomez-Lopez, N., StLouis, D., Lehr, M.A. Immune cells in term and preterm labor. *Cell. Mol. Immunol.* 2014; 11 (6): 571–581. <https://doi.org/10.1038/cmi.2014.46>
30. Живецька-Денисова А.А., Воробйова І.І., Ткаченко В.Б., Рудакова Н.В. Невиношування вагітності: сучасні підходи до діагностики, профілактики та лікування. *Перинатологія та педіатрія.* 2017; 2 (70): 91–98. <https://doi.org/10.15574/pp.2017.70.91>
31. Воробйова І.І., Живецька-Денисова А.А., Ткаченко В.Б., Рудакова Н.В., Толкач С.М. Невиношування вагітності: сучасні погляди на проблему. *Здоровье женщины.* 2017; №3 (119): 113–117. http://nbuv.gov.ua/UJRN/Zdzh_2017_3_24
32. Лебедева О.П., Пахомов С.П., Ивашова О.Н., Старцева Н.Ю., Чурновосов М.И. Сигнальные рецепторы врожденного иммунитета в индукции апоптоза при невынашивании беременности ранних сроков. *Акушерство и гинекология.* 2015; 2: 39–43.
33. Alijotas-Reig, J., Llurba, E., Gris, J.M. Potentiating maternal immune tolerance in pregnancy: a new challenging role for regulatory T cells. *Placenta.* 2014; 35: 241–248. <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2014.02.004>
34. Батрак Н.В., Малышкина А.И., Крошкина Н.В. Иммунологические аспекты привычного невынашивания беременности. *Акушерство и гинекология.* 2014. 12: 10–14.
35. Jones, N. M., Holzman, C., Friderici, K. H., Jernigan, K., Chung, H., Wirth, J. Interplay of cytokine polymorphisms and bacterial vaginosis in the etiology of preterm delivery.

- American Journal of Reproductive Immunology. 2010; 87 (1-2): 82-89. <https://doi.org/10.1016/j.jri.2010.06.158>
36. Чернобай Л. В., Тищенко А. Н., Лазуренко В. В., Мурызина И. Ю., Юркова О. В. Роль нарушения цитокинового профиля в снижении фертильности. Міжнародний медичний журнал. 2016; 2: 38-43. http://nbuv.gov.ua/UJRN/Mmzh_2016_22_2_10
37. Yuan, J., Li, J., Huang, S.Y., Sun, X. Characterization of the subsets of human NK T-like cells and the expression of Th1/Th2 cytokines in patients with unexplained recurrent spontaneous abortion. J. Reprod. Immunol. 2015; 110: 81-88. <https://doi.org/10.1016/j.jri.2015.05.001>
38. Доброхотова Ю. Э., Ганковская Л. В., Бахарева И. В., Свитич О. А., Малушенко С. В., Магомедова А. М. Роль иммунных механизмов в патогенезе невынашивания беременности. Акушерство и гинекология. 2016; 7: 5-10. <http://doi.org/10.18565/aig.2016.7.5-10>
39. Azizieh, F.Y., Raghupathy, R.G. Tumor necrosis factor- α and pregnancy complications: a prospective study. Med. Princ. Pract. 2015; 24: 165-170. <https://doi.org/10.1159/000369363>
40. Brogin Moreli, J., Cirino Ruocco, A.M., Vernini, J.M., Rudge, M.V., Calderon, I.M. Interleukin 10 and tumor necrosis factor-alpha in pregnancy: aspects of interest in clinical obstetrics. Obstet. Gynecol. 2012; 23: 72-74. <https://doi.org/10.5402/2012/230742>
41. Ashford, K., Chavan, N.R., Wiggins, A.T., Sayre, M.M., McCubbin, A., Critchfield, A.S., O'Brien, J. Comparison of Serum and Cervical Cytokine Levels throughout Pregnancy between Preterm and Term Births. AJP Rep. 2018; 8(2): 113-120. <https://doi.org/10.1055/s-0038-1656534>
42. Воробйова І. І., Живецька-Денисова А. А., Рудакова Н. В., Ткаченко В. Б., Толкач С. М., Наквасюк Т. С. Особливості місцевого імунітету у жінок з невиношуванням. Перинатологія та педіатрія. 2017. № 4 (72). С. 49-53. http://nbuv.gov.ua/UJRN/perynatology_2017_4_9
43. Стрижаков А. Н., Белоусова В. С., Свитич О. А. Клиническое значение Toll-подобных рецепторов в патогенезе преждевременных родов. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2016; Т. 15, 1: 35-40. <https://doi.org/10.20953/1726-1678-2016-1-35-40>
44. Воробйова І. І., Скрипченко Н. Я., Ткаченко В. Б., Живецька-Денисова А. А., Рудакова Н. В., Толкач С. М. Визначення ролі поліморфізму генів-кандидатів у передчасному перериванні вагітності різних термінів. Перинатологія та педіатрія. 2016; 3: 61-65. http://nbuv.gov.ua/UJRN/perynatology_2016_3_16
45. Каліновська К. М., Захарчук Т. В. Оцінка стану матково-плацентарного та плодового кровообігу у вагітних з фетоплацентарною недостатністю за допомогою доплерометрії. Хист. 2014; 16: 20.
46. Аганезов С. С., Аганезова Н. В. Возможности снижения риска преждевременных родов с позиции доказательной медицины. Акушерство и гинекология. 2015; 4: 62-68.
47. Sheehy, O., Santos, F., Ferreira, E., Berard, A. The use of metronidazole during pregnancy, a review of evidence. Curr Drug Saf. 2015; 10 (2): 170-179.
48. Савоськина В. А. Современная проблематика трихомониаза: эпидемиология, клиника, течение, диагностика и терапия. Дерматологія та венерологія. 2017; 3 (77): 18-26.
49. Клинические рекомендации по ведению больных урогенитальным трихомониазом. Алматы, 2014. 16 с.
50. European (IUSTI/WHO) Guideline on the Management of Vaginal Discharge. 2018. <http://www.iusti.org/regions/europe/pdf/2018/IUSTIvaginalDischargeGuidelines2018.pdf>
51. Jensen, J.S., Cusini, M., Gomberg, M., Moi, H. European guideline on Mycoplasma genitalium infections. 2016. 7 p. DOI: 10.1111/jdv.13849
52. Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines. Recommendations and Reports [Department of health and human services Centers for Disease Control and Prevention]. 2015. 137 p.

Особливості перебігу вагітності, пологів, післяпологового періоду у жінок з різними видами безплідності в анамнезі

Коломієць О. В., к.м.н.

Вагітні, які мали безплідність ендокринного і запального генезу в анамнезі, на сьогодні становлять значний сегмент в загальній кількості вагітних, крім того, простежується чітка тенденція щодо їх збільшення. Частота безплідності подружніх пар з кожним роком зростає, негативно впливає на генофонд України і продовжує залишатися однією з найбільш вагомих медичних, соціальних та державних проблем.

Підраховано, що кожен рік у світі з'являється близько 10 мільйонів нових безплідних шлюбних пар. Щодо загальної популяції, нараховується близько 50–80 мільйонів осіб, для яких безплідність є причиною особистих страждань і розпаду сім'ї. Проблема безплідності завжди розглядається в ракурсі соціальних аспектів цього стану на рівні окремого індивідуума (психологічні, релігійні), сім'ї (міжособистісні стосунки) або суспільства в цілому (демографічні показники, екологічні втрати, юридичні проблеми). Тому проблема безплідності в шлюбі є актуальною в усьому світі, оскільки має не лише медико-психологічне, соціально-демографічне та економічне значення, а й в останні десятиріччя вже набуває глобального характеру.

Частота безплідних шлюбів коливається в межах від 8% до 29% і не має тенденції до зниження в жодній країні світу. Щодо країн Європи – в середньому безплідними є близько 10% подружніх пар, у США – від 8% до 15%, в Канаді – близько 17%, в Австралії – 15,4%. В Україні частота безплідного шлюбу серед подружніх пар репродуктивного віку становить більше 15%, в окремих регіонах цей показник наближається до 20%-рівня, який визначається як критичний і чинить негативний вплив на демографічні показники. Серед країн світу Україна займає 211-е місце з 222-х за показником фертильності.

Нездатність зрілого організму в репродуктивному віці народжувати потомство визначається як **безплідність** та є важким станом, що порушує соціальну і психологічну адаптацію людини, впливає на її здоров'я та якість життя.

За визначенням Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), **безплідним** вважається **шлюб**, в якому у дружини протягом одного року не виникає вагітності при регулярному статевому житті без застосування будь-яких засобів контрацепції за умови, що подружжя знаходиться в дітородному віці.

Відомо, що причиною безплідного шлюбу практично з однаковою частотою можуть бути як чоловічі, так і жіночі фактори, а у значної частини подружніх пар спостерігається поєднання цих чинників.

Згідно з рекомендаціями ВООЗ, обстеження з приводу безпліддя слід починати:

- за відсутності вагітності у жінок до 35 років протягом 1 року регулярного статевого життя без застосування контрацепції,
- у жінок старших за 35 років протягом 6 місяців регулярного статевого життя без контрацепції.

За даними міжнародних наукових досліджень, лікування безпліддя слід проводити в межах 2–3 років після встановлення діагнозу.

У людини розрізняють: **абсолютну безплідність**, яка визначається невиліковними змінами в статевому апараті чоловіка або жінки (дефекти розвитку, оперативне видалення статевих залоз, травми та інше), і **відносну**, причини якої можуть бути усунені.

Безплідність називають **первинною**, якщо вагітності ніколи не було, **вторинною**, – якщо раніше у жінки була хоча б одна вагітність, чим би вона не закінчилась (пологами, позаматковою вагітністю, викиднем тощо), але на даний момент вагітність не настає протягом року статевого життя без засобів контрацепції.

За класифікацією ВООЗ, виділено 22 чинники жіночої та 16 чинників чоловічої безплідності.

За статистикою жіноча безплідність є причиною 45% безплідних шлюбів. Жіноча безплідність більш багатогранна, ніж чоловіча. Адже жіночий організм має не тільки продукувати повноцінну яйцеклітину, а й створювати умови для зачаття і перебігу нормальної вагітності. Будь-який навіть незначний збій в роботі репродуктивних органів жінки може суттєво ускладнити зачаття. Такі збої можуть бути викликані різними запальними захворюваннями репродуктивної системи жінки або гормональними порушеннями.

Щоб вилікувати безпліддя, дуже важливо швидко і правильно визначити його причину.

Причиною безплідного шлюбу в 40–50% є патологія репродуктивної системи в одного з подружжя, в 25–30% – у обох, 15–20% випадків припадає на безплідність неясного ґенезу. У 50–82% випадків у жінок має місце поєднана безплідність. При поєднаній безплідності на першому місці серед жіночих факторів стоїть трубно-перитонеальний – 43%, на другому – ендокринний – до 30%, на третьому – ендометріоз – 25%.

Тільки у 25% пацієнток з безплідністю трубного походження гормональна функція відповідає нормі, а у переважної більшості – до 75% вона порушена. Менструальні цикли перебігають за типом недостатності обох фаз (32%) або другої фази (44%). Відмічаються зміни циркадних ритмів та фолікулогенезу. Розбалансованість циркадних ритмів гормонів спостерігається частіше у жінок з тривалою безплідністю понад 5 років.

Існують наступні методи діагностики безплідності у жінок:

- гінекологічний огляд під контролем УЗД;
- обстеження на інфекції, які передаються статевим шляхом (ІПСШ);
- аналіз крові на: гіпоталамо-гіпофізарні, статеві гормони та гормони щитоподібної залози;
- кольпоцитологія;
- гістероскопія;
- метросальпінгографія (рентгенологічна) та ехогістеросальпінгоскопія;
- графік базальної температури;

- ультразвуковий моніторинг процесу дозрівання фолікула та овуляції;
- поскоїтальний тест, антиспермальні антитіла;
- лапароскопія.

Жіноча **безплідність лікується** консервативними та оперативними методами. До перших відносять: стимуляцію овуляції, заплановані зносини, лікування ІПСШ, гормональну терапію. До других: гістероскопію (видалення: поліпів, субмукозних вузлів, перетинки порожнини матки; роз'єднання внутрішньоматкових синехій), лапароскопію (всі види пластичних операцій на додатках матки, видалення та коагуляцію вогнищ ендометріозу, видалення невеликих субсерозних лейоміом), лапаротомну консервативну міомектомію при великих розмірах лейоміом.

Ефективність консервативного та оперативного лікування трубно-перитонеальної безплідності досягає 21–47%, тому більшості пацієнток показано застосування програм допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ).

Найбільш ефективними сучасними методами лікування практично всіх видів жіночої і чоловічої безплідності на сьогодні є методи ДРТ [3].

Перелік сучасних **методик ДРТ**:

- інсемінація (спермою чоловіка або кріоконсервованою спермою донора);
- IVF – In Vitro Fertilization або ЗІВ – запліднення ін вітро;
- ICSI–\$ntacytoplasmic Sperm Injection або ІКІ – ін'єкція одного спермія в цитоплазму ооцита;
- OD – oocyte donation або ДО – донація ооцитів;
- ED – embryo donation або ДЕ – донація ембріонів;
- SM – surrogate mother або СМ – сурогатне материнство;
- ET – Embryo Transfer або ЕТ – ембріотрансфер (перенос ембріонів до порожнини матки), в тому числі кріоконсервованих ембріонів;
- AH – Assisted Hatching (Zona Cuttin; Zona Drilling; Partial Zona Dessection) або ДХ – допоміжний хетчинг (розсічення блискучої оболонки);
- PGD – Preimplantation Genetic Diagnosis або ПГД – преімплантаційна генетична діагностика.

Можливі наступні **ускладнення** при проведенні **ЗІВ**:

- синдром гіперстимуляції яєчників (ГСЯ);
- алергійні реакції, пов'язані з введенням препаратів для контрольованої суперовуляції і підтримки лютеїнової фази стимульованого менструального циклу;
- зовнішня та внутрішня кровотеча;
- гостре запалення або загострення хронічного запалення органів жіночої статеві сфери;
- багатоплідна маткова вагітність;
- гетеротопічна вагітність.
- Ефективність ДРТ становить:
- середня ефективність ДРТ на один цикл – 30–55%;
- сприятливий перебіг вагітності після ДРТ – 77,4%;
- у 21% жінок вагітність переривається до 18–20 тижнів.

У країнах Європи і Північної Америки на 1 млн. населення припадає 1,5–2 млн. циклів ЗІВ, в той час як в Україні ця цифра становить всього 357 циклів. Ізраїль посідає перше місце в світі за кількістю проведених циклів ДРТ [2].

Відновлення репродуктивної функції у жінок, які страждають на безпліддя, є актуальною медичною та соціальною проблемою, у вирішенні якої настання зачаття є лише першим кроком, за яким постають завдання забезпечення виношування і народження здорової дитини.

Так, на сьогоднішній день залишаються недостатньо вивченими питання: перебігу вагітності, пологів, післяпологового періоду та стану новонароджених у жінок з безплідністю запального, ендокринного та поєданого генезу, а також своєчасної діагностики та лікування невиношування вагітності у цієї категорії пацієнток. Саме висвітленню перелічених питань і присвячено дану лекцію.

Загальновідомо, що будь-яка вагітність навіть у здорової жінки супроводжується значними гормональними перетвореннями. А вагітність, яка настала після лікування безплідності як ендокринного, так і запального генезу, відрізняється великим відсотком акушерських і перинатальних ускладнень, зокрема: ранніми та пізніми викиднями, істміко-цервікальною недостатністю, передчасними пологами, багато- та маловоддям, передчасним розривом плодових оболонок, внутрішньоутробним інфікуванням плода, низькою плацентацією та передлежанням плаценти, плацентарною дисфункцією, затримкою внутрішньоутробного росту та дистресом плода, слабкістю пологової діяльності, які розвиваються у 21–55% пацієнток [6].

Невиношування вагітності після лікування безплідності має місце у 55% жінок і показник не має тенденції до зниження, незважаючи на наявність численних методів діагностики та лікування [8]. А однією із основних **причин безплідності та невиношування** вагітності є **інфекції**, що передаються статевим шляхом (ІПСШ).

За останні десятиліття відмічається неухильне зростання частоти урогенітальних інфекцій, які відрізняються поліетіологічністю, нетиповою клінічною симптоматикою, формуванням хронічних форм захворювання.

Спектр збудників урогенітальних інфекцій надзвичайно великий – від специфічних патогенних мікроорганізмів TORCH-комплексу до умовно-патогенної флори. Досить розповсюдженими стають ІПСШ: гонорея, хламідіоз, уреаплазмоз, генітальний мікоплазмоз, гарднерельоз, трихомоніаз, герпес-вірусна (HSV, CMV) та папіломовірусна (HPV) інфекція, кандидоз. У певних соціально-економічних групах поширеність ІПСШ може сягати 90%. Саме ІПСШ і є причиною безплідності запального генезу: гострих та хронічних сальпінгоофоритів, хронічних метритів; а потім і ранніх та пізніх викиднів, ускладнень післяабортного періоду. Не завжди існує прямий специфічний вплив інфекційних агентів на плід; часто попередня їх персистенція в ендометрії, що призводить до розвитку хронічного ендометриту, а також супутні ендокринопатії і аутоімунні порушення, ведуть до порушення розвитку ембріона\плода і до переривання вагітності.

При зміні гормонального фону і зниженні імунного захисту при вагітності в мікроекосистемі піхви складаються умови для кількісних та якісних мікробних відхилень і, чим значніші гормональні та імунні порушення, тим більш виражені порушення дисбіотичні. Хронічні інфекції, що існують тривалий час, здатні викликати соматичні мутації клітин, пригнічення Т-клітинної ланки імунітету, дефекти формування первинної імунної відповіді, зменшення фагоцитарної активності нейтрофілів і макрофагів.

Для невиношування вагітності після лікування безплідності запального генезу характерна наявність в організмі матері персистентних форм бактеріальної та вірусної інфекції. В анамнезі таких жінок відмічається переривання вагітності

з різними проявами інфекції: високою температурою, передчасним розривом плодових оболонок, ендометритом після викидня або пологів; гострими або хронічними запальними процесами геніталій.

Вірусні (HSV, CMV) захворювання під час вагітності можуть призводити до: анембріонії, замерлої вагітності, самовільного викидня, антенатальної загибелі плода, вад розвитку плода (сумісних і несумісних з життям), внутрішньоутробної інфекції, яка проявляється в постнатальному періоді. Важливе значення в характері порушень, викликаних вірусною інфекцією, має термін вагітності, в якому відбулось внутрішньоутробне інфікування. Чим меншим є термін вагітності, тим більша ймовірність зупинки розвитку плода і формування у нього вад розвитку. Інфікування плода в більш пізні терміни не призводить, як правило, до формування грубих вад розвитку, але може порушити функціональні механізми диференціювання клітин і тканин.

На сьогоднішній час встановлено, що віруси можуть передаватись плоду декількома шляхами, але найбільше значення має трансплацентарний шлях передачі інфекції. На ранніх етапах вагітності, коли формується трофобласт і його клітини, що швидко діляться та мають високий рівень обмінних процесів, саме і є чудовим середовищем для реплікації вірусів.

Крім вірусної, в перериванні вагітності грає суттєву роль бактеріальна інфекція і бактеріально-вірусні асоціації; вони є одним із основних факторів звичного невиношування у вагітних із запальною та поєднаною безплідністю в анамнезі.

Все більшого значення у формуванні хронічної урогенітальної інфекції набувають і такі групи мікроорганізмів, як: умовно-патогенна мікрофлора та найпростіші. Зміни в мікробній екосистемі нижніх пологових шляхів часто приводять до розвитку бактеріального вагінозу і аеробного вагініту, які також є факторами ризику спонтанних абортів та передчасних пологів, внутрішньоамніотичної інфекції, післяпологового ендометриту і несприятливих перинатальних наслідків. При спорадичному перериванні така інфекція є провідною причиною втрат, особливо в II і III триместрах вагітності. Зазвичай хоріонамніоніт є результатом висхідної інфекції, що більш характерно для II триместру вагітності. Інфекція напряму уражає плід, що можливо за рахунок активації прозапальних цитокінів, які мають цитотоксичний ефект. Втрата вагітності проявляється гіпертермією, підвищеним рівнем простагландинів, передчасним розривом плідного міхура за рахунок мікробних протеаз. Бактеріальний вагіноз знаходять у половини жінок зі звичним невиношуванням інфекційного генезу.

Хламідійна інфекція виявлена у 7,1–15,1% жінок з невиношуванням вагітності, які мали в анамнезі безплідність запального генезу.

Інфікування стрептококом групи В часто пов'язано із затримкою росту плода; збудник періодично визначається у засівах із шийки матки у 15–40% вагітних. При інфікуванні можливий передчасний вилив навколоплідних вод, передчасні пологи, хоріонамніоніт, бактеріальний післяпологовий ендометрит. Захворювання новонароджених зустрічаються у 1–2% інфікованих матерів. У новонародженого особливо недоношеного захворювання, викликані стрептококом групи В (пневмонія, менінгіт, сепсис), перебігають дуже тяжко.

Особливо звертають на себе увагу питання персистуючої інфекції при невиношуванні вагітності, яке досить часто зустрічається після лікування безплідності, та

потребують подальшого всебічного вивчення. Частота морфологічно верифікованого безсимптомного запального процесу в ендометрії у пацієток зі звичним невиношуванням складає 64% незалежно від клінічної картини переривання вагітності. Частота безсимптомного персистування умовно-патогенних мікроорганізмів в ендометрії жінок із запальним генезом викидня в анамнезі складає 67,7%.

При невиношуванні вагітності після лікування безплідності, яке супроводжується передчасним вилиттям навколоплідних вод, частіше всього виділяють умовно-патогенні мікроорганізми: уреаплазму, уреалітікум, мікоплазми, фузобактерії. Ймовірно, що саме ці мікроорганізми можуть бути тригером 1/3 передчасних пологів і передчасного розриву плідних оболонок при недоношеній вагітності. При цьому клінічний або субклінічний хоріоамніоніт присутній у 50% передчасних пологів в терміні вагітності до 30 тижнів. Умовно-патогенні мікроорганізми, в тому числі уреаплазма, уреалітікум і мікоплазми, – це мікроорганізми, реалізація патогенних властивостей яких відбувається за певних умов: високому рівні бактеріальної заселеності та імуносупресії макроорганізму. Інфекційний процес може бути підтверджений наявністю активованих макрофагів і лейкоцитів з підвищеним рівнем прозапальних цитокінів (ІЛ-1, ІЛ-6, ФНП-а та інші).

Для невиношування вагітності після лікування безплідності запального генезу не є характерною моноінфекція, частіше виявляються асоціації патогенних та умовно-патогенних мікроорганізмів, і така поєднана урогенітальна інфекція часто перебігає в субклінічній формі, що утруднює її виявлення.

Рекомендоване обстеження вагітних із запальним безпліддям в анамнезі:

- 1) загальноклінічні обстеження в динаміці вагітності.
- 2) Бактеріологічне і бактеріоскопічне дослідження виділень із піхви та шийки матки один раз на три місяці.
- 3) Бактеріологічне дослідження сечі з антибіотикограмою один раз на три місяці.
- 4) Цитологічне дослідження із шийки матки (а при наявності ознак атипії епітелію – ПЛР на ВПЛ ВКР) при першій явці.
- 5) Визначення у крові антитіл до вірусу простого герпесу і цитомегаловірусу, токсоплазми, хламідій (Ig G та Ig M) двічі з інтервалом у два тижні.
- 6) Для виявлення генітальних мікоплазм (*M. hominis*, *M. Genitalium* і *Ureaplasma urealyticum*) рекомендується проводити дослідження не тільки з цервікального каналу, а із уретри і в першій порції вільно випущеної сечі. Для виявлення *M. hominis* застосовуються тільки молекулярно-біологічні методи (ПЛР в реальному часі); для виявлення інших мікоплазм проводять культуральні дослідження з можливістю кількісної оцінки. При вмісті в матеріалі *M. hominis* і *U. Urealyticum* більше 104 ГЕК/мл. (ПЛР в реальному часі) або більше 104 КОЕ/мл (культуральним методом) можна думати про діагностичну значимість цих мікроорганізмів в розвитку запального процесу. Серологічні й імуофлюоресцентні методи діагностики для цього виду мікроорганізмів неінформативні і не повинні використовуватися.
- 7) Імунограма (рекомендовано):
 - а) оцінка імунного статусу – визначення субпопуляцій Т-клітинного імунітету; рівні Ig G, Ig M, Ig A;
 - б) оцінка інтерферонового статусу.
- 8) Моніторинг стану плода: УЗД з доплерометрією, БПП, КТГ.

Щодо **терапії невиношування вагітності після лікування безплідності запального генезу**, то в такі схеми разом із прогестероном обов'язково включають безпечні антибіотики (згідно з мікробною чутливістю) терміном не менше 10-ти днів і пробіотики. При необхідності курс антибіотикотерапії можна повторити через деякий час іншими препаратами після контролю засівів сечі та вагінальних виділень.

У післяпологовому періоді є обов'язковими:

- термометрія двічі на день у перші 7 діб;
- загальний аналіз крові, загальний аналіз сечі, аналіз вагінальних виділень на 3-ю добу;
- одноразове введення 2 грамів антибіотику в перші дві години після пологів з метою профілактики гнійно-септичних ускладнень;
- санація піхви та швів на промежині.

Тепер розглянемо перебіг **вагітності**, яка настала **після лікування ендокринної безплідності**. Серед розмаїття ендокринних порушень, які зустрічаються у вагітних, найбільше наукове і практичне значення мають синдроми: гіперпролактинемії (ГП) і гіперандрогенії (ГА) яєчникового та наднирникового генезу.

Причиною останнього найчастіше бувають: синдром полікістозних яєчників (СПКЯ), гіперпролактинемія (ГП), рідше – неklasична форма вродженої гіперплазії кори наднирників (ВДКН), акромегалія та інше. Зупинимось на особливостях вагітності на фоні гіперандрогенії та ГП або їх поєднанні [1].

Загальновідомо, що найчастіше причиною ендокринної безплідності у жінок є **синдром полікістозних яєчників (СПКЯ)**. СПКЯ – дуже поширене ендокринне порушення серед жінок репродуктивного віку. Згідно з даними різних авторів, СПКЯ у загальній популяції спостерігається у 6–15% жінок [4]. В 30% СПКЯ поєднується із гіперпролактинемією (ГП).

Синдром полікістозних яєчників (СПКЯ) як ендокринопатія, асоційована з гіперандрогенією, ановуляторним безпліддям, метаболічними порушеннями, впливає на всі вікові періоди життя жінки від пубертату до менопаузи, залишаючись однією з найактуальніших проблем сучасної гінекології. У жінок з СПКЯ гормональні та обмінно-метаболічні порушення є досить вагомими. Серед них чільне місце посідають порушення центральної регуляції функції яєчників, гіперандрогенія, гіпопрогестеронемія, інсулінорезистентність та дисліпідемія на тлі порушеної адреналової реакції на зміни. Саме СПКЯ є причиною понад половини випадків безплідності ендокринного генезу (50–75%) і втрати вагітності у жінок із цією патологією є вищими за середньопопуляційні.

Національний консенсус [4] щодо ведення пацієнток із гіперандрогенією (ГА) (2016 р.) визначив, що зазвичай **СПКЯ** виявляється вже в ранньому репродуктивному періоді та його **клінічні прояви** вкрай варіабельні й можуть включати:

- порушення менструального циклу (МЦ) на тлі оліго-/ановуляції;
- безплідність;
- полікістозні яєчники за даними УЗД;
- дерматопатії (акне, гірсутизм, зменшення росту волосся на голові в ділянці «скальпа»);
- метаболічні порушення: ожиріння, інсулінорезистентність (ІР) і, як наслідок – метаболічний синдром (МС).

Більшість провідних наукових гінекологічних товариств рекомендує дотримуватись Роттердамських критеріїв для діагностики СПКЯ. Робочою групою експертів Національного інституту здоров'я США (National Institute of Health, NIH), яка базувалась на методології даних доказової медицини (NIH Evidence-based Methodology Workshop), було рекомендовано виділяти **4 фенотипи СПКЯ (клінічні варіанти)**, що включають такі прояви [4]:

- фенотип А (класичний): гіперандрогенія + ановуляція + полікістозні яєчники (за даними УЗД);
- фенотип В (неповний класичний): гіперандрогенія + ановуляція;
- фенотип С (овуляторний): гіперандрогенія + полікістозні яєчники (за даними УЗД);
- фенотип D (неандрогенний): ановуляція + полікістозні яєчники (за даними УЗД).

Згідно з критеріями, запропонованими NIH у 2012 році, діагноз СПКЯ вважають повним лише тоді, коли вказаний його клінічний варіант лежить в основі вибору індивідуального лікування пацієнтки. Такий розподіл СПКЯ за фенотипом може допомогти лікарю оцінити рівень ризиків і профіль можливих супутніх порушень. Таким чином, ГА частіше корелює з метаболічними порушеннями, тоді як порушення МЦ і полікістозні яєчники за даними УЗД – з безпліддям [1, 4].

Жінки з СПКЯ являють собою групу ризику щодо розвитку несприятливих результатів вагітності. Ризик ускладненого перебігу вагітності є вищим у жінок із класичним фенотипом СПКЯ (гіперандрогенія + ановуляція + полікістозні яєчники за УЗД) [6, 7].

Прегравідарна підготовка жінок із СПКЯ повинна включати: модифікацію способу життя та зниження маси тіла при метаболічному синдромі, відмову від паління, прийом фолієвої кислоти. Усім жінкам із СПКЯ при плануванні вагітності або зверненні з приводу лікування безпліддя, з огляду на високий ризик гіперглікемії та пов'язаних супутніх захворювань при вагітності, рекомендовано пройти ПТТГ із 75 г глюкози.

Спостереження під час вагітності має важливе значення для жінок із СПКЯ, враховуючи підвищений ризик несприятливих чинників для матері та внутрішньоутробного розвитку плода.

На сьогоднішній день залишаються відкритими питання: етіопатогенезу, своєчасної діагностики і лікування невиношування вагітності при гіперандрогенії. У зв'язку з великою частотою у цих жінок низького розташування або передлежання хоріону, а потім і плаценти, значний інтерес представляє вивчення можливостей та термінів їх міграції. Також цікавою є взаємозалежність локалізації плаценти та розвитку різноманітних гестаційних ускладнень: загрози переривання вагітності, плацентарної дисфункції, істміко-цервікальної недостатності [6].

При настанні вагітності, зазвичай після стимуляції овуляції або в результаті ЕКЗ [2], спостерігається цілий ряд ускладнень:

- загроза переривання вагітності в різних термінах обумовлена формуванням НЛФ у поєднанні з гіперандрогенією та розвитком функціональної істміко-цервікальної недостатності у кожної третьої вагітної;
- ранній розвиток гестаційної гіпертензії та прееклампсії за рахунок дисфункції ендотелію та оксидантного стресу;
- тромбофілічні ускладнення;
- гестаційний діабет.



Лінійка засобів Елевіт дає можливість диференційованого підходу до нутритивної підтримки вагітності



ДЛЯ ВАГІТНИХ З ВИЩИМ РИЗИКОМ УСКЛАДНЕНЬ¹

- Лікарський засіб з потужною доказовою базою
- **800 мкг ФК²**
- **60 мг заліза³**
- Вітаміни А⁴ та D⁵

ДЛЯ ВАГІТНИХ З НИЖЧИМ РИЗИКОМ УСКЛАДНЕНЬ¹

- **400 мкг Метафолін®**
- Мінерали, в т.ч. залізо² та йод⁶
- Вітаміни А⁴ та D⁵
- **Омега-3⁷**
- Йод⁶
- **Залізо³**
- Вітаміни А⁴ та D⁵

ДЛЯ ГРУДНОГО ВИГОДОВУВАННЯ

- **Омега-3⁷**
- Йод⁶
- **Лютенін⁸**
- Вітаміни А⁴ та D⁵

Реклама лікарського засобу Елевіт® Пронаталь, призначена для використання на семінарах з медичної тематики, РП №UA/9996/01/01 від 05.07.2019.
1. Адаптовано з: Романенко Т.Г. Вагітність і мікроелементна підтримка: індивідуальний підхід і менеджмент ризиків. Алгоритм дій практикуючого лікаря. Київ, 2021. 36 с.
2. Oregon State University, Linus Pauling Institute, Micronutrient Information Center, Folate, <https://lpi.oregonstate.edu/mic/trace/minerals/iron>.
3. Oregon State University, Linus Pauling Institute, Micronutrient Information Center, Iron, <https://lpi.oregonstate.edu/mic/trace/minerals/iron>.
4. Oregon State University, Linus Pauling Institute, Micronutrient Information Center, Vitamin A, <https://lpi.oregonstate.edu/mic/trace/minerals/iron>.
5. Oregon State University, Linus Pauling Institute, Micronutrient Information Center, Vitamin D, <https://lpi.oregonstate.edu/mic/trace/minerals/iron>.
6. Oregon State University, Linus Pauling Institute, Micronutrient Information Center, Iodine, <https://lpi.oregonstate.edu/mic/trace/minerals/iron>.
7. Oregon State University, Linus Pauling Institute, Micronutrient Information Center, Essential Fatty Acids, <https://lpi.oregonstate.edu/mic/trace/minerals/iron>.
8. Oregon State University, Linus Pauling Institute, Micronutrient Information Center, Carotenoids, <https://lpi.oregonstate.edu/mic/trace/minerals/iron>.

* Дієтичні добавки. Не є лікарськими засобами.

CH-20230228-113

Ці порушення визначають стан плода: фетальну макросомію або затримку внутрішньоутробного розвитку та появу дистресу плода під час вагітності, які потребують дострокового оперативного розродження. З іншого боку, внутрішньоутробний вплив андрогенів на ембріон має довгострокові наслідки, особливо у плодів жіночої статі, в яких існує ймовірність порушення епігенетичних програм, що регулюють репродукцію та метаболізм. Саме тому діти, народжені від матерів із СПКЯ, мають вищий ризик захворюваності та смертності. Небажаними наслідками гіперандрогенії під час вагітності можуть бути поведінкові та нейроендокринні прояви порушень статевої диференціації мозку потомства жіночої статі.

Усім жінкам із СПКЯ за відсутності проведеного тесту на толерантність до глюкози на етапі планування вагітності рекомендовано пройти його у термін до 20 тижнів вагітності (при першій явці в жіночу консультацію) та у період з 24-го по 28-й тиждень вагітності [3].

Проведені в динаміці вагітності гормональні дослідження показали наступні результати: пік рівня хоріонічного гонадотропіну людини (ХГЛ) відмічається в 10–11 тижнів вагітності; більш пізня поява піку ХГЛ вказує на деяку гормональну недостатність трофобласту.

Рівень естрогенів і прогестерону в ранні терміни вагітності був вищий, ніж у контрольній групі, що обумовлено стимуляцією овуляції на етапі підготовки до вагітності. Рівень 17-кетостероїдів (17-КС) був підвищений у всіх пацієнток.

При змішаній формі гіперандрогенії призначається дексаметазон у дозі 0,125–0,5 мг індивідуально з урахуванням рівня 17-КС. Якщо точно відомо, що у пацієнтки джерелом андрогенів є яєчники, то дексаметазон призначати не потрібно, оскільки він не знизить продукцію андрогенів у вагітної. Андрогени матері руйнуються здебільшого в плаценті і до плода потрапляє лише невелика частина.

Питання про те, чи впливає надлишок тестостерону на плід і його подальше життя, поки що залишається відкритим, хоча ця проблема широко обговорюється в літературі. Дексаметазон може знизити ту частину андрогенів, яка продукується наднирниками. При змішаній формі гіперандрогенії дексаметазон слід відмінити при визначенні плода чоловічої статі або при відсутності генетичних маркерів ВГКН плода.

З перших тижнів вагітності призначається дідрогестерон по 10 мг 2 рази на день до 16–20 тижнів вагітності. Слід застосовувати спазмолітики, препарати магнію, проводити профілактику плацентарної дисфункції та преєклампсії (ацетилсаліцилова кислота 100–150 мг на добу, препарати кальцію).

Контроль артеріального тиску (АТ) потрібно здійснювати в процесі всієї вагітності. Враховуючи, що інгібітори АПФ (препарати вибору для лікування гіпертензії при метаболічному синдромі) не дозволені до застосування в акушерській практиці, рекомендується використання блокторів кальцієвих каналів тривалої дії в індивідуальних дозах під контролем АТ.

Нормалізація ліпідного обміну при вагітності можлива з другого триместру з призначенням кардіо Омега-3 по 1 капсулі 3 рази на день по 3–4 тижні повторними курсами через місяць.

У кожної третьої вагітної з СПКЯ відмічається розвиток істміко-цервікальної недостатності (ІЦН) за рахунок гіперандрогенії. Необхідно здійснювати контроль (УЗ вагінальна цервікометрія) за станом шийки матки і сучасна хірургічна корекція

ІЦН (накладання цервікального серкляжу мерсиленовою ниткою) або установка акушерського песарію.

Протягом вагітності проводиться моніторинг рівня глюкози та ліпідного профілю. При виявленні гестаційного діабету, який не піддається лікуванню дієтою і помірним фізичним навантаженням, підбирається доза інсуліну разом із ендокринологом.

Контроль за станом плода проводиться за допомогою УЗД з доплерометрією, кардіотокографією (КТГ).

Питання про розродження вирішується індивідуально, але у більшості пацієнток у зв'язку з безплідністю і невиношуванням в анамнезі, гестаційною гіпертензією і преєклампсією, яка рано приєднується, затримкою росту плода, розродження проводять шляхом операції кесаревого розтину.

Також серед різних нейроендокринних порушень, що зустрічаються у вагітних, велике наукове й практичне значення має синдром гіперпролактинемії.

Загальновідомо, що **гіперпролактинемія (ГП)** – це стійке підвищення рівня пролактину в сироватці крові, найбільш характерним проявом якого є погіршення функції репродуктивної системи, а в тяжких випадках при існуванні пролактинсекретуючих пухлин гіпофізу призводить до неврологічних та нейроофтальмічних порушень [5]. ГП – найпоширеніший гіпофізарний гормональний розлад, який у 25–30% є причиною порушень менструальної та генеративної функції, може бути причиною безплідності та в цілому негативно впливає на якість життя жінок. Частота цієї патології в популяції за даними різних авторів складає від 0,5 до 1,0%. Крім того, майже у 20,0% пацієнток з безплідністю спостерігається підвищений рівень пролактину (ПРЛ), а серед хворих з аменореєю гіперпролактинемія зустрічається у 25,0% жінок.

Вагітні з ГП мають великий відсоток перинатальних ускладнень, а саме: загроза переривання вагітності у жінок з ГП відмічається у 48,4% пацієнток і у 16,1% закінчується викиднями.

У нормі гіперпролактинемія спостерігається у жінок під час вагітності. Лінійне зростання рівня ПРЛ під час вагітності пояснюється стимулюючою дією на гіпофіз естрогенів і прогестерону (ПГ), внаслідок чого відбувається гіперплазія і гіпертрофія лактотрофів. Основна функція цього гормону під час вагітності – сумісно з естрогенами, ПГ, плацентарним лактогеном (ПЛ) і кортизолом – стимулювати розвиток секреторного апарату молочної залози. Високі концентрації ПГ, естрогену і ПЛ в період гестації інгібують секрецію молока. Видалення джерела плацентарних стероїдів під час пологів призводить до відновлення розмірів гіпофізу і падіння концентрації ПРЛ. Різне зниження рівня естрогену після пологів сприяє «розблокуванню» в молочних залозах рецепторів до ПРЛ. Накопичений під час вагітності гормон ініціює лактацію.

Секреція ПРЛ під час пологів має багатофазний характер. У подальші 5 годин післяпологового періоду вміст гормону в крові прогресивно зменшується і потім стабілізується. Таким чином, спостерігається різке зменшення вмісту ПРЛ протягом першого тижня післяпологового періоду і зниження базальної секреції до рівня, передуючого вагітності, в подальші 2–3 тижні. Акт смоктання є фізіологічним стимулом, що індукує секрецію ПРЛ під час кожного годування грудьми.

Протягом гестаційного періоду інтенсивний синтез ПРЛ здійснюється не тільки лактотрофами аденогіпофізу, але і децидуальною тканиною. Доведено, що ПРЛ, який міститься в навколоплідних водах, не пов'язаний з його надходженням з крові жінки. Концентрація гормону в амніотичній рідині в 5–10 разів перевищує його вміст в сироватці крові вагітної. ПРЛ, що синтезується децидуальною тканиною, ідентичний за своїми хімічними та імунологічними властивостями гіпофізарному, але, на відміну від останнього, не схильний до дії, що інгібує його агоністів. Екстрагіпофізарний ПРЛ, мабуть, бере участь в осморегуляції амніотичної порожнини і спільно з децидуальним релаксином впливає на скоротливу активність матки в пологах. Поза вагітністю ПРЛ синтезується в ендометрії. Основною ізоформою гормону є глікований ПРЛ, продукований головним чином у пізню лютеїнову фазу менструального циклу. Ймовірно, ПРЛ ендометрії відіграє імуномодуючу роль в процесах імплантації.

Прийнято виділяти наступні **клініко-патогенетичні форми захворювання**:

1. Гіперпролактинемія, обумовлена наявністю пролактиноми.
2. Ідіопатична (функціональна) гіперпролактинемія.

Основними формами гіперпролактинемічного гіпогонадізму як самостійного захворювання є **мікропролактиноми** гіпофізу (діаметр пухлини менше 1 см) і **макропролактиноми** (діаметр понад 1 см).

Ідіопатична гіперпролактинемія характеризується підвищеним рівнем ПРЛ за відсутності патології з боку турецького сідла і параселлярної ділянки, а також інших захворювань і станів, що впливають на секрецію гормону.

Під час вагітності може спостерігатись збільшення розмірів пролактиноми менш ніж у 3% пацієток із мікропролактиномами, але до 30% жінок із макроаденомами. З іншого боку, під час вагітності відбувається фізіологічне збільшення секреції пролактину, тому немає ніякої кореляції між концентраціями пролактину і збільшенням розміру пухлини [5].

Найбільш сприятливим фоном для зачаття є повна нормалізація рівня пролактину та зменшення розмірів пухлини менше за 10 мм.

Крім того, препарати, що використовуються для лікування ГП, проникають через плацентарний бар'єр, тому повинні бути розглянуті потенційні несприятливі наслідки для плода.

Агоністи дофаміну не схвалюються для використання під час вагітності у жінок з функціональною ГП і мікропролактиномами. Таким чином, як тільки вагітність підтверджується, рекомендується припинити лікування [5].

Для пацієток із макроаденомами, особливо, якщо пухлина є інвазивною або розташована дуже близько до зорової хіазми, пропонується **продовжити дофамінергічну терапію під час вагітності**.

Водночас вже є інформація про використання карбеголіну під час вагітності. Всі ці вагітності пройшли без порушень розвитку плода, що розширює доказову базу безпеки застосування карбеголіну у вагітних.

І, хоча карбеголін не є тератогенним й непов'язаним зі збільшенням ускладнень під час гестації у вагітних, у яких відбувається симптоматичне збільшення пролактиноми, пропонується застосовувати саме бромкриптин через наявність більшої кількості опублікованих досліджень щодо безпеки цього препарату.

Не рекомендується вимірювати сироватковий рівень пролактину під час вагітності, в цей період проводиться динамічний клінічний моніторинг із особливим акцентом на неврологічні та нейроофтальмологічні симптоми, такі як головний біль або зміни полів зору. При наявності пролактином консультації ендокринолога та окуліста з проведенням комп'ютерної периметрії рекомендовано проводити 1 раз у кожному триместрі вагітності, а консультації нейрохірурга – за показаннями [5].

Проведення МРТ гіпофізу без гадолінію рекомендується під час вагітності тільки у хворих із клінічними ознаками росту пухлини.

Пацієнткам, які, незважаючи на лікування агоністами дофаміну, демонструють поступове зменшення полів зору, виконується транссфеноїдальна хірургічна операція. Проведення транссфеноїдальної аденомектомії за відсутності відповіді на медикаментозне лікування та при прогресивному погіршенні зору доцільно у II триместрі вагітності [5].

Пацієнткам із ГП пухлинного походження доцільно обмежити період годування груддю до 6–12 місяців, а в деяких випадках (при швидкому прогресуванні розмірів пролактиноми) – відмовитись від нього.

В деяких випадках після вагітності спостерігається спонтанна ремісія захворювання. Поновлення лікування такі пацієнтки не потребують, однак подальше спостереження слід проводити впродовж щонайменше 5-ти років.

Отже, ми розглянули основні особливості ведення вагітності, пологів і післяпологового періоду у жінок із ендокринною (СПКЯ, ГП) та запальною безплідністю в анамнезі.

Важливим чинником досягнення позитивних результатів у вирішенні проблеми репродукції та збереження здорового потомства є удосконалення методів організації лікувального процесу та вивчення епідеміології безплідності й подальшої вагітності після неї. Відтак існує нагальна потреба у розробці спеціального комплексу медичних заходів, спрямованих на поліпшення перинатальних наслідків вагітності саме у цього контингенту жінок.

Список літератури

1. Калугіна Л.В., Татарчук Т.Ф. Нові можливості корекції метаболічних порушень у жінок з СПКЯ. Репродуктивна ендокринологія. 2018;1(39):27–32.
2. Лесовська С.Г. Стан впровадження допоміжних репродуктивних технологій в Україні. Слово про здоров'я. 2017;8:12–16.
3. Молчанова О.В. Профілактика акушерських та перинатальних ускладнень у жінок після екстракорпорального запліднення методом інтрацитоплазматичного введення сперматозоїдів у яйцеклітину: автореф. дис. канд. мед. наук. К., 2015:18 с.
4. Національний консенсус щодо ведення пацієнток з гіперандрогенією. Репродуктивна ендокринологія. К., 2016;4(30):15с.
5. Національний консенсус щодо ведення пацієнтів з гіперпролактинемією 2016. Медичні аспекти здоров'я жінки 2017;1(106):32–42.
6. Нові рекомендації з менеджменту пацієнток із синдромом полікістозних яєчників (СПКЯ) (Міжнародні рекомендації з оцінювання та управління СПКЯ- 2018). Слово про здоров'я. 2018; 16.
7. Пирогова В.І. Сучасні тренди в лікуванні синдрому полікістозних яєчників. Газета «Здоров'я України». 2019;2(34):28–29.
8. Guideline on the management of recurrent pregnancy loss) / ESHRE Early Pregnancy Guideline Development Group). Version 2. April – 20

Лейоміома матки та вагітність

Скрипченко Н. Я., д.м.н., професор

Лейоміома матки (ЛМ) – це доброякісне гормонозалежне пухлинне захворювання, яке розвивається з фенотипово змінених клітин міометрію та має код за міжнародною класифікацією хвороб X перегляду (МКХ-10) D25.

Епідеміологія

У структурі гінекологічної захворюваності ЛМ займає друге місце після запальних захворювань матки та додатків [1, 2, 7].

Частота виявлення ЛМ у жінок репродуктивного віку складає 20–50%. Частота лейоміом збільшується з віком та під час вагітності. Найчастіше міому матки виявляють у жінок віком більше 35 років, а пік захворювання припадає на 35–45 років [3, 7, 10, 14].

ЛМ зустрічається також і у молодих жінок (22–25 років), причому у даного контингенту захворювання має агресивний характер (швидкий ріст міом у поєднанні з вираженою клінічною симптоматикою). На думку дослідників, це пов'язано з спадковим характером захворювання [4, 16].

В 23,5% випадків ЛМ виявляється при неплідді, а первинне непліддя діагностується у кожній четвертій-п'ятій хворій з цим діагнозом [3, 14, 15, 16].

Поєднання ЛМ та вагітності, за даними різних авторів, складає від 0,5 до 7% [1, 2, 5, 9, 12]. ЛМ зустрічається у кожній другій-третьій вагітній у віці старше 35 років [3, 7, 17, 18].

У першороділь пізнього репродуктивного віку з обтяженим акушерсько-гінекологічним і соматичним анамнезом, як правило, діагностується ЛМ. Від початку статевого життя і до першої вагітності у цих жінок нерідко проходить 15–20 років [3, 7, 16, 17, 18].

Етіологія і патогенез

Сучасні уявлення про етіологію і патогенез ЛМ, на думку багатьох авторів, засновані на досягненнях цитогенетики, молекулярної біології, ендокринології, імунології, сфери міжклітинних взаємодій [1, 7, 10, 11].

Епідеміологічні дослідження виявили ряд факторів ризику розвитку ЛМ – генетичні, антропометричні, расові, судинні і гормональні. Так, у жінок негроїдної раси ЛМ зустрічається найчастіше, причому міоми виникають в більш молодому віці й досягають великих розмірів. У разі ожиріння – підвищується рівень естрогенів, що циркулюють в крові. Наявність при гіпертензії загальної патології гладком'язової тканини сприяє проліферації гладком'язових клітин матки і судин [7, 16].

До факторів ризику, що сприяють виникненню лейоміоми належать: раннє чи пізнє менархе, рясні менструації, висока частота медичних абортів, наявність екстрагенітальної патології (особливо серцево-судинної), ендокринопатії, гіперестрогенії, гінекологічні захворювання (ендометріоз, аденоміоз, запальні захворювання статевих органів), тривала антибіотикотерапія, використання різних гормональних препаратів, внутрішньоматкова контрацепція, зниження імунітету [7, 8, 10, 16].

Серед теорій патогенезу виділяють наступні:

1. Мезенхімальна теорія Fujii полягає в тому, що мезенхімальні клітини за своєю структурою є незрілими і тому, підпадаючи під вплив несприятливих факторів і речовин, можуть мутувати. Такі змінені клітини після статевого дозрівання стають попередниками міоми [7, 10, 11].

2. Інфекційна теорія А.Л. Тихомирова заснована на впливі мікробної контамінації організму, що провокує формування «зон росту» в міометрії, на що вказує накопичення мікробної флори та моноклеарів в міоматозних вузлах [7].

3. Г.А. Савицький провідну роль відводить гіперестрогенії. В результаті дії пошкоджуючих екзо- та ендогенних факторів відбувається порушення локального кровообігу та ішемія, що призводить до розвитку дистрофічних змін у вегетативній нервовій системі та мікроциркуляторному руслі матки, появи гіперестрогенних станів. Міогенні елементи денервованих ділянок судинної стінки під впливом гіперестрогенії починають проліферувати, утворюючи зачаток міоматозного вузла [7, 13, 21].

4. Ряд авторів (Burroughs, Fuchs-Young, Rein, Вихляєва Е. М.) вказують на провідну роль прогестерону, а не естрадіолу як ініціатора ряду молекулярно-генетичних порушень, що призводить до розвитку лейоміоми матки. Доказом цього є найбільш активний ріст міоматозних вузлів саме в секреторній фазі менструального циклу (збільшується мітотична активність клітин пухлини і збільшується кількість рецепторів прогестерону в порівнянні з незміненим міометрієм), а також збільшення експресії Ki- 67 (антиген клітинної проліферації) в нормальному міометрії в тій самій фазі [4, 7, 10, 11, 15, 16].

З часом стало зрозуміло, що дія естрогену і прогестерону в розвитку міоми матки є взаємодоповнюючою. Естрадіол стимулює ріст клітин міоми прямо або опосередковано шляхом впливу на фактори росту, наприклад, епідермальний фактор росту (EGF) та інсуліноподібний фактор росту I (IGF-I). А прогестерон діє опосередковано через EGF і IGF-I, а також через рецептори естрадіолу. Прогестерон також інгібує апоптоз в клітинах лейоміоми, тим самим сприяє росту пухлини [13, 15, 21].

У патогенезі ЛМ ключову роль грають наступні фактори росту: стимулятори неопангіогенезу – судинно-ендотеліальний фактор росту (VEGF), епідермальний фактор росту (EGF), фактор росту фібробластів, ангіогенін, трансформуючий фактор росту (TGF- β 1), тромбоцитарний фактор росту, інсуліноподібний фактор росту 1, NO, інтерлейкін-8, і такі неспецифічні фактори, як матриксні металопротеїнази (MMPs), які беруть участь в ремоделюванні тканин, ангіогенезі, проліферації, міграції і диференціюванні клітин. Інгібіторами неопангіогенезу є розчинні рецептори VEGF (VEGFR), ендостатин, тромбоспондин, вазостатин, ангіостатин (фрагмент плазміногену). Білки, що належать до сімейства bcl-2, контролюють етапи

біологічних реакцій, що призводять до апоптозу. Одночасно в міоматозних тканинах в порівнянні з нормальним міометрієм відмічається також підвищення експресії антигена Ki-67, який відповідає за клітинну проліферацію [7, 10, 15].

Перспективним є вивчення ролі імунних механізмів у патогенезі росту пухлини. Імунна система контролює процеси регенерації, диференціювання і росту тканин. В організмі діє рівновага між двома основними процесами життєдіяльності клітин: проліферацією і апоптозом. Ріст міоматозних вузлів складається з динамічного балансу між проліферацією і загибеллю клітин. Таким чином, ріст пов'язаний як з надлишковою проліферацією, так і низьким індексом апоптозу клітин [7, 15].

Згідно з сучасними уявленнями, одним з фундаментальних імунопатологічних механізмів є дисбаланс між активністю різних субпопуляцій Т-хелперів (CD4+), які визначають як Th1-тип (клітинна) та Th2-тип (гуморальна) відповіді клітин і продукують різні цитокіни. Встановлено, що імунна клітинна відповідь Th1-типу в процесі росту лейоміоми матки відіграє стимулюючу роль. Проліферативний процес, що тривало існує в міометрії, викликає активацію імунної системи переважно по клітинному шляху (Th1-типу), про що свідчить збільшення вмісту IL-6 та TNF у пацієнток з лейоміомою матки. Відзначали достовірно підвищені рівні IL-6 та TNF у пацієнток з тривалістю перебігу захворювання більше 5 років в порівнянні з пацієнтками з лейоміомою матки менше 5 років [19, 20]. При дослідженнях на тваринах TNF проявив себе як промотор пухлинних уражень, які свідчать про можливу роль ФНП у патогенезі міоми матки. Інтерлейкіни 1, 6, фактор некрозу пухлин (ФНП) були підвищені в перитонеальній рідині жінок з пухлинними ураженнями матки [20]. ФНП секретується як активованими макрофагами, так і багатьма типами клітин жіночого репродуктивного тракту, інгібує проліферацію та стимулює апоптоз багатьох клітин. Експресія ФНП в тканині міоми матки вища, ніж в навколишньому міометрії з максимальними значеннями в проліферативну фазу циклу [19].

Класифікація

За МКХ-10:

- D25 Лейоміома матки;
- D25.0 Підслизова лейоміома матки;
- D25.1 Інтрамуральна лейоміома матки;
- D25.2 Субсерозна лейоміома матки;
- D25.9 Лейоміома матки, не уточнена.

Класифікація лейоміоми матки за локалізацією вузлів [Г. Б. Безнощенко, 2001]:

- міжм'язові (інтрамуральні);
- підчеревинні (субсерозні);
- підслизові (субмукозні).

Розрізняють атипові форми за локалізацією: зашийкова, передшийкова, заочеревинна, надочеревинна, парацервікальна, міжзв'язкова.

Ріст вузла може бути: центрипетальним (всередину), експансивним (розмежування тканин), ексцентричним (назовні), інтралігаментарним (у листках широкої зв'язки).

Клініко-ультразвукова класифікація лейоміоми матки [D. Wildemeersch, E. Schacht, 2002]:

Тип I – один або множинні дрібні інтрамуральні вузли чи субсерозні вузли (менше 3 см). Відсутність субмукозних вузлів.

Тип II – один або множинні інтрамуральні або субсерозні вузли (3–6 см). Відсутність субмукозних вузлів.

Тип III – один або множинні інтрамуральні або субсерозні вузли (більше 6 см). Відсутність субмукозних вузлів.

Тип IV – один або множинні інтрамуральні або субсерозні вузли. Підозра або наявність доведеного субмукозного вузла.

Клініка

Прояви лейоміоми матки під час вагітності залежать від локалізації міоматозних вузлів, а також супутньої патології органів малого тазу (гіперплазія ендометрія, аденоміоз, пухлиноподібні утворення яєчників) [9, 12, 17, 18].

Основні клінічні симптоми:

- патологічні маткові кровотечі – менометрорагії, міжменструальні кров'янисті виділення;
- больовий синдром – біль внизу живота і в попереку, різний за характером і силою;
- порушення функції сусідніх органів – дизуричні явища, закрепи;
- симптоми «гострого живота» виникають у разі порушення кровообігу в міоматозному вузлі – ознаки подразнення очеревини, підвищення температури тіла, диспептичні явища.

Можливий безсимптомний перебіг ЛМ, коли відсутні порушення менструального циклу та будь-які інші скарги.

Вплив вагітності на ЛМ

Прийнято вважати, що ЛМ росте під час вагітності, проте є думка, що цей ріст не справжній, а пов'язаний з ростом матки в цілому. В основному збільшення розмірів міоми спостерігається в першому та другому триместрах у відповідь на підвищення рівня естрогенів в крові, а в третьому – всі міоми не змінюються або зменшуються в розмірах [2, 5, 9]. При вагітності відмічено підвищення вмісту в тканинах міоми епідермального фактору росту, кількості рецепторів до естрадіолу, прогестерону, це теж може стимулювати ріст пухлини [17, 18].

Вміст рецепторів до статевих гормонів у вузлах міоми залежить від віку пацієнтки, розмірів міоми і морфологічної структури пухлини і не залежить від кількості і локалізації вузлів [13, 21].

Іншим явищем під час вагітності у жінок з ЛМ є дегенерація лейоматозних вузлів (руйнування). Руйнування міоми пов'язане з процесом некрозу тканин міоми, набряком, утворенням кіст, кровотечею тощо. Дегенерація може відбутися в будь-якому терміні вагітності, а також в післяпологовому періоді, це залежить від розташування лейоматозного вузла. Причини дегенерації до кінця не вивчені: можливо, має значення і гормональні, і судинні, і механічні зміни [2,9].

Вплив ЛМ на вагітність

Жінки з ЛМ потребують прегравідарної підготовки, а в подальшому, у разі настання вагітності, повинні складати групу ризику для диференційного підходу до ведення вагітності, пологів та післяпологового періоду.

У вагітних частіше виявляються субсерозні або інтрамуральні вузли, оскільки при наявності субмукозних вузлів, якщо вагітність і настала, то вона, як правило, переривається в ранньому терміні.

Обтяжливими факторами перебігу вагітності у жінок з ЛМ є: локалізація плаценти в ділянці міоматозних вузлів, наявність великих вузлів, субмукозних вузлів, центрипетальний, інтенсивний їх ріст, локалізація в дні і нижньому сегменті матки [5, 9, 12].

Ускладнення вагітності у жінок з ЛМ в I триместрі:

загроза переривання вагітності (до 80% випадків), що виникає внаслідок недостатнього розвитку децидуальної тканини, хоріону, деформації порожнини матки, а також первинної недостатності гормональної функції яєчників;

порушення кровопостачання вузла (досить рідко).

Порушення скоротливої функції матки у жінок з ЛМ в ранні терміни вагітності виникає внаслідок значних змін капілярного кровообігу, дегенеративних процесів у нервових структурах, які порушують мікроциркуляцію в міометрії, а також підвищення рівня активності скоротливих білків матки. Підвищення скоротливої активності та збільшення збудливості матки призводить до недостатнього розслаблення міометрія і, як наслідок, до загрози переривання вагітності [2, 12].

Порушення кровопостачання (живлення) міоматозного вузла при його розмірі більше 5 см в діаметрі спостерігаються в I триместрі у 85–95% жінок, в II – у 15–25%. Проте істинний некроз вузла виникає не частіше, ніж у 1,5–2,0% вагітних [2, 6, 9]. Причинами больового симптому, що виникає при цьому є: подразнення парієнтальної очеревини, яка покриває підочеревинні вузли, напруга капсули пухлини, порушення крово- і лімфообігу при стисненні пухлини або перекруті ніжки вузла, виникнення лімфостазу і порушення капілярного кровообігу, що може вести до збільшення розмірів пухлини [2, 9].

Причини порушення кровопостачання в міоматозних вузлах під час вагітності: механічні (перекручення, перегин, стиснення пухлини); особливості гемодинаміки в матці під час вагітності; висока частота вегетативно-судинних і гемодинамічних змін в області малого тазу у цих пацієнток поза вагітністю; збільшення розмірів вузлів в процесі збільшення матки під час вагітності; у всіх міоматозних вузлах, незалежно від їх локалізації, виявляються зміни, обумовлені гормональними впливами (гіпертрофія м'язових елементів, розпушування і набряк проміжної тканини) [2, 9].

Ускладнення вагітності у жінок в II триместрі:

- плацентарна дисфункція (до 45%);
- СЗВУР плода;
- загроза переривання вагітності (у 20%),
- порушення кровопостачання вузла.

Механізм загрози переривання вагітності у жінок з ЛМ в другому триместрі вагітності пов'язаний зі зменшенням вільного місця для плода в порожнині матки

за рахунок міоматозних вузлів, а також з підвищенням скоротливої активності матки [12, 17, 18].

Ускладнення вагітності у жінок з ЛМ в III триместрі:

- СЗВУР плода (до 20%);
- передчасне відшарування плаценти (10–13%);
- загроза передчасних пологів (до 35%);
- передчасні пологи (до 10%);
- прееклампсія (до 30%).

Діагностика

Діагноз лейоміоми під час вагітності не простий і неоднозначний. Тільки 42% великих вузлів (>5 см) і 12,5% більш дрібних міоматозних вузлів (3–5 см) можна діагностувати під час фізикального огляду. На допомогу приходить ультразвукова діагностика (УЗД).

Терміни обстеження вагітних з ЛМ:

- I триместр – 10–12 тижнів вагітності;
- II триместр – 16–19 та 21–24 тижні вагітності;
- III триместр – 32–34 та 37–38 тижні вагітності.

У процесі спостереження за вагітними з ЛМ необхідно проводити комплексне клінічне і лабораторне обстеження з використанням ультразвукових, доплеро-метричних, гормональних методів обстеження, визначення синтетичної функції плаценти, динамічної оцінки фетоплацентарного комплексу, стану системи гемостазу. Після пологів плаценту обстежують морфологічно, а у разі проведення консервативної міомектомії – і видалених вузлів.

Під час ехографічного обстеження визначають кількість, локалізацію, структуру лейоматозних вузлів, наявність деформації порожнини матки, характер кровотоку у вузлі, а також визначають положення і передлежання плода, проводять фетометрію, визначають стан плаценти, її розташування по відношенню до вузлів, кількість навколоплодових вод. Допплерометрію проводять для оцінки кровотоку в судинах міоматозних вузлів, а також плодово-маткового кровотоку в різні терміни вагітності.

Діагностика загрози переривання вагітності включає:

1. Скарги на ниючий біль внизу живота і попереку, скудні або помірні кров'яністі виділення.
2. Пальпаторно періодичний гіпертонус матки.
3. Гормональна кольпоцитологія – помірна або виражена прогестеронова недостатність.
4. Дослідження рівня гормонів крові: прогестерон, плацентарний лактоген, естрадіол, пролактин.
5. УЗД: встановлюємо стан ембріона, локалізацію і стан трофобласта, локалізацію і стан міоматозних вузлів, стан тіла матки.

Діагностика порушення кровопостачання вузла під час вагітності у жінок з ЛМ включає:

1. Скарги на біль в ділянці розташування міоматозного вузла.
2. Пальпаторно – підвищення тонуусу матки.
3. Підвищення температури тіла.

4. В загальному аналізі крові – збільшення кількості лейкоцитів, зростання ШОЕ.
5. За УЗД – набряк, кістозна дегенерація вузла, крововилив у вузол.

Діагностика плацентарної дисфункції у вагітних з ЛМ:

- у 18–22 тижні вагітності рекомендоване УЗД кровообігу плода (зниження діастолічного кровообігу в матковій артерії, артерії пуповини і аорті плода);
- знижені рівні плацентарного лактогену, естрадіолу крові та естріолу сечі;
- підвищені показники згортання крові.

Диференційна діагностика

Лейоміому матки слід диференціювати з пухлинами яєчників, аденоміозом, трофобластичною хворобою.

Лікування

Мета лікування:

- зниження тону матки;
- пролонгація вагітності;
- народження здорової дитини.

Лікування загрози переривання вагітності у жінок з ЛМ включає:

I. Немедикаментозні заходи:

- фізичний спокій, психотерапія, повноцінний сон, режим харчування, дієта збагачена білками, вітамінами, морепродуктами.

II. Медикаментозна терапія:

- препарати прогестерону;
- спазмолітики (дротаверин, папаверин);
- венотоніки (діосмін);
- вітамінотерапія (вітамін Д, Е, препарати магнію);
- санація піхви з урахуванням збудників, пробіотики.

Лікування порушення кровопостачання вузла включає застосування зберігаючої, спазмолітичної, антибактеріальної терапії.

Лікування плацентарної дисфункції у вагітних з ЛМ включає:

- терапію, направлену на покращення матково-плацентарного кровотоку (L-аргініна аспартат, аргініна глутамат);
- антиагрегантні препарати (дипіридамол, ацетилсаліцилова кислота);
- венотонічні препарати (діосмін);
- за необхідності – антикоагулянтна терапія (низькомолекулярні гепарини).

В останні роки акушери все частіше вирішують питання про можливість пролонгації вагітності при гігантських міомах матки, що перешкоджають росту вагітної матки або порушують функцію органів черевної порожнини чи тазових органів, при некрозі вузла або перекруті ніжки вузла, коли розвивається симптоматика «гострого живота». Тому виникає необхідність проведення міомектомії під час вагітності [5, 6].

При відсутності життєвих показань до оперативного втручання оптимальним терміном його виконання є 16–22 тижні вагітності. В екстреній ситуації оперативне втручання виконують в будь-який термін вагітності.

Слід відмітити, що міомектомія під час вагітності має певні особливості, що пов'язано з наявністю розширеної судинної сітки, високим ризиком підвищеної

крововтрати, необхідністю більш ретельного формування рубця, що буде здатним витримати подальший ріст вагітної матки [5, 6].

Ризик втрати плода при міомектомії є мінімальним, якщо товщина міометрія між нижнім полюсом вузла і порожниною матки перевищує 0,5–0,7 см [6].

Умовами виконання консервативної міомектомії під час вагітності є:

- мінімальна травматичність для плода;
- мінімальна кровотеча;
- виведення матки в рану без її фіксації;
- поздовжній розріз на матці з умовою наступного абдомінального розродження;
- мінімізація оперативного втручання (видаляються тільки великі вузли, що перешкоджають прогресуванню вагітності);
- створення сприятливих умов для формування повноцінного рубця на матці (вибір шовного матеріалу, атрауматичність, техніка накладання швів, ретельний гемостаз). Перевагу слід надавати епідуральній аналгезії [5,6].

Лікування загрози передчасних пологів у вагітних з ЛМ включає:

- препарати прогестерону;
- до 34 тижнів вагітності при розкритті шийки матки менш ніж 3 см, відсутності амніоніту, прееклампсії, кровотечі, задовільному стані плода проводять токоліз (β-міметики або блокатори кальцієвих каналів);
- профілактика РДС плода шляхом застосування бетаметазону.

Тактика ведення пологів у жінок з ЛМ:

1. Планова госпіталізація в 36–38 тижнів вагітності.
2. Клініко-лабораторне обстеження в обсязі, необхідному для проведення кесаревого розтину.
3. Складання плану ведення пологів з урахуванням: особливостей перебігу вагітності, особливостей пухлини, стану плода, ступеня готовності пологових шляхів.
4. Медикаментозна профілактика (лікування) дистресу плода.
5. Медикаментозна профілактика порушення кровопостачання лейоматозних вузлів (спазмолітична терапія).
6. Метаболічна корекція.
7. Санація пологових шляхів.
8. Перевагу надають консервативному веденню пологів без застосування стимуляції пологової діяльності утеротонічними препаратами та без пологозбудження.

За даними літератури, пологи у вагітних з лейоміомою матки часто перебігають з ускладненнями, частота яких складає 30–80% [5, 9, 17, 18].

Найчастіше ускладнення виникають при великих розмірах пухлини і розташуванні вузлів в порожнині малого тазу. Неприятливий вплив на перебіг пологів і післяпологового періоду спостерігається при інтрамуральних і субмукозних вузлах.

Можливі ускладнення під час пологів у жінок з ЛМ:

І. З боку матері:

- передчасне та раннє відходження навколоплодових вод (30–40%);
- аномалії пологової діяльності (причиною є структурні і функціональні зміни міометрія, у тому числі дегенеративні зміни периферійних нервових елемен-

тів матки, що призводять до порушення розповсюдження хвилі збудження і координації скорочень різних відділів матки; зменшення біоелектричної активності міоматозно зміненого міометрія;

- дистоція шийки матки;
- можливо, наслідки нейроендокринних порушень, які обумовлювали виникнення міоми) [17, 18];
- інтимне прикріплення плаценти;
- передчасне відшарування нормально розташованої плаценти;
- гіпотонічна кровотеча;
- розрив матки.

II. З боку плода:

- тазове передлежання (4,5–10%), поперечне і косе положення (1–3%), розгинальні передлежання голівки;
- дистрес плода.

Як правило, у хворих з міомою матки, що мають низький ризик, пологи проводять консервативно через природні пологові шляхи. У пацієнток з факторами високого ризику пріоритетним є розродження шляхом операції кесарів розтин з урахуванням, що вагітність може бути єдиною[5, 17, 18].

В якості передпологової підготовки призначають препарати спазмолітичної дії, проводиться медикаментозна профілактика (лікування) дистресу плода, метаболічна корекція, санація пологових шляхів.

До особливостей ведення пологів через природні пологові шляхи у роділь з лейоміомою матки належать наступні:

- адекватне знеболення в поєднанні із застосуванням спазмолітиків протягом активної фази першого періоду пологів;
- -використання пологостимуляції можливе лише за певних показань з перевагою використання препаратів простагландину E2, які володіють оптимальною дією на міоматозно змінену матку, не порушують мікроциркуляцію міометрію і не впливають на систему гемостазу;
- проводиться профілактика дистресу плода в пологах;
- проводиться попередження кровотечі в послідовому та ранньому післяпологовому періоді шляхом застосування метилергометрину, при необхідності – карбетоцину;
- рутинне ручне обстеження порожнини матки не проводиться.

Лейоміома матки не є абсолютним показанням до проведення контрольного ручного обстеження порожнини матки. Неускладнений перебіг пологів, відсутність кровотечі, стабільність гемодинаміки роділлі, а також рідкість підслизової локалізації лейоміоми матки під час вагітності дозволяють вибрати тактику динамічного спостереження за перебігом післяпологового періоду [5].

У разі обтяженого перебігу вагітності розродження проводять шляхом операції кесарів розтин з наступною міомектомією (якщо це можливо).

Показання до кесаревого розтину у жінок з лейоміомою матки в плановому порядку:

1. Наявність вузлів в ділянці нижнього сегмента матки, які перешкоджають процесу розкриття шийки матки і просуванню плода.

2. Поєднання міоми матки з іншим захворюваннями та ускладненнями вагітності, які є показанням до кесаревого розтину.

3. Наявність множинних інтрамуральних вузлів або великої міоми (діаметром 10 см і більше).

4. Рубець на матці після міомектомії з проникненням в порожнину матки та при неможливості оцінити його спроможність. Це обумовлено тим, що: по-перше, нерідко видаляють цілий конгломерат вузлів, по-друге, використовують для гемостазу діатермокоагуляцію. Особливо це стосується міомектомії лапароскопічним доступом.

5. Порушення живлення вузла, що призводить до вторинних змін в вузлах пухлини, які після пологів через природні пологові шляхи можуть піддатися некротичним змінам.

6. Підозра на малігнізацію або некроз лейоміоми (швидкий ріст пухлини, великі розміри, м'яка консистенція, локальна болючість, анемія).

7. Підозра на перекрут вузла на ніжці.

Показання до проведення міомектомії під час операції кесарів розтин:

1. Субсерозні вузли на тонкій основі в будь-якій доступній локалізації.

2. Субсерозні вузли на широкій основі (виключенням є нижній сегмент матки).

3. Великі (більше 10 см) вузли в кількості не більше 5.

4. Розташований інтрамурально або з центрипетальним ростом вузол розмірами більше 10 см (не більше одного вузла);

5. Гарний доступ до вузлів різної локалізації, виключаючи інтрамуральні з розмірами менше 5 см.

6. Вторинні зміни в одному з вузлів.

Міомектомія може супроводжуватися тяжкими ускладненнями. По-перше, міжм'язовий міоматозний вузол під час вагітності добре васкуляризується, і міомектомія може супроводжуватися кровотечею і труднощами в проведенні гемостазу. По-друге, при видаленні міом матки великих розмірів залишаються глибокі порожнини. Кровоточиві судини можуть глибоко зануритись у міометрій, а через деякий час кровотеча в ділянці ложа може відновитися. Тому дуже важливо проводити ретельне лігування судин перед вилученням нижнього полюса пухлини, співставляти краї рани, і зашивати ложе вузла 8-подібними або дворядовими швами. Після проведення міомектомії доцільним є дренування черевної порожнини. В подальшому призначаються антибіотики широкого спектру дії. При видаленні двох, трьох вузлів великих розмірів і більше матка скорочується погано, нерідко приєднуються запальні ускладнення, що потребують призначення двох антибіотиків, дезінтоксикаційних засобів, препаратів, що скорочують матку в поєднанні зі спазмолітиками. На 3–5- ту добу необхідним є УЗД-контроль.

Показання до екстирпації матки під час кесаревого розтину у жінок з лейоміомою матки:

1. Множинна міома матки з низьким розташуванням вузлів (шийкові, перешийкові) при неможливості проведення консервативної міомектомії у жінок пізнього репродуктивного віку.

2. Малігнізація вузла, що підтверджена гістологічно під час операції.

3. Необхідність одночасного видалення додатків матки (пухлини яєчників, тубооваріальні утворення).

У кожному випадку намагаються зберегти репродуктивний орган.

При проведенні кесаревого розтину у жінок з наявністю множинних вузлів, міом великих розмірів, рубці на матці після попередньої консервативної міомектомії в анамнезі можливо проводити або поздовжній, або поперечний розріз передньої черевної стінки, вибір базується на необхідності гарного доступу до міоматозних вузлів, можливість їх видалення без порушення цілісності маткової стінки, щоб попередити потрапляння вмісту вузла (некротичних мас) до черевної порожнини. Також, оптимальний доступ дозволяє вільно, без перешкод вилучити плід з матки. Косметичні проблеми в складних випадках мають бути другорядними, так як вагітність у жінок з лейоміомою матки може бути єдиною. Оптимальним варіантом завершення вагітності є народження здорової дитини, збереження дітородного органу – матки з можливістю наступного лікування.

Можливі ускладнення післяпологового періоду у жінок з ЛМ:

- рання та пізня післяпологова кровотеча (частота залежить від характеру розродження та об'єму оперативного втручання);
- субінволюція матки (до 25%);
- інфекційні ускладнення (від 10 до 50%);
- анемія (до 30%);
- гіпогалактія (до 30%);
- перекут або некроз лейоматозного вузла на ніжці (рідко).

У післяпологовому періоді призначають:

- препарати, що скорочують матку, в поєднанні зі спазмолітиками (для профілактики субінволюції матки та трофічних порушень у вузлі);
- антибактеріальну терапію (при наявності оперативних пологів);
- санація піхви в поєднанні з пробіотиками;
- корекція анемії.

Профілактика

Доведено, що збереження грудного вигодовування не менше 6 місяців стабілізує розмір пухлини. Ріст вузлів спостерігається у 10–15% пацієнток у разі відмови з різних причин від збереження лактації.

З метою профілактики прогресування і росту лейоматозних вузлів застосовують комплекс лікувально-профілактичних заходів у жінок з ЛМ в перший рік після пологів, що включає:

1. Дієтотерапію, що полягає у вживанні продуктів, які сповільнюють ріст новоутворень (цільні зерна бобових культур, пшениця у вигляді каш, чорний рис, морепродукти, ягоди). Крім того, рекомендовано вживання їжі 4 рази на день, з часовим проміжком між прийомами їжі не більше 4 години, остання страва не раніше, ніж за 3–4 години до сну, об'єм вживаного м'яса (виключивши жирні та червоні сорти) до 200 г на день, збільшення об'єму вживаних овочів – дві овочеві страви на день в тушкованому вигляді, одна обов'язкова фруктова страва на день (печені яблука, банани), перевагу надавати органічній їжі (для зменшення шкідливого впливу пестицидів), рослинній олії, максимально зменшити вживання цукру, солодкого, штучних напоїв, виключити алкоголь, каву, соуси (з метою зниження рівня власного естрогену, фіто- та ксено-естрогенів).

2. Підтримку та пролонгацію грудного вигодовування.

3. Контрацепція з використанням бар'єрних методів або прогестинів.
3. Вітамінотерапію (вітамін D, A, E, препарати кальцію та магнію).
4. Санацію, корекцію біоценозу піхви, призначення пробіотиків.
5. Обстеження на наявність вогнищ інфекції та їх санація.
6. Гормональне обстеження в I та II фазу менструального циклу.
7. УЗД з доплерометрією.

Прогноз

Жінки, що належать до групи низького ризику (вік до 35 років без екстрагенітальної патології, з субсерозним розташуванням вузлів або невеликими інтрамуральними вузлами, тривалістю захворювання менше 5 років), мають, як правило, неускладнений перебіг вагітності, пологів та сприятливий прогноз подальшого перебігу захворювання при умові дотримання всіх вищевикладених рекомендацій.

Жінки групи високого ризику (вік старший за 35 років, великі інтрамуральні вузли, наявність субмукозних вузлів, шийкове розташування вузлів, центрипетальний їх ріст з деформацією порожнини матки, вторинні зміни в вузлах, з розташуванням плаценти в ділянці вузла, спадковим характером міоми, непліддям в анамнезі, з соматичними захворюваннями, тривалістю захворювання більше 5 років) мають обтяжений перебіг вагітності, високий відсоток невиношування, патологічні пологи, ризику втратити не лише плід, але й репродуктивний орган. Тому ці жінки мають бути під ретельним диспансерним спостереженням ще на етапі прегравідарної підготовки. Саме їм має бути запропоновано хірургічне лікування лейоміоми матки, як один з етапів підготовки до вагітності, адже така тактика дасть можливість в подальшому виносити здорову дитину та зберегти репродуктивний орган.

Список літератури

1. Авраменко Н.В., Барковський Д.Є., Кабаченко О.В., Лецин Д.В. Сучасні погляди репродуктолога на етіопатогенез і лікування лейоміоми матки. Запорізький медичний журнал. 2017; 3 (102):381–386.
2. Айламазян Э.К., Кулаков В.И., Радзинский В.Е., Савельева Г.М. Акушерство: национальное руководство. 2014:901–907.
3. Алексенко О.О., Медведева Л.Є., Медведев М.В. Інтрамуральна лейоміома матки і фертильність (огляд літератури). Мед. перспективи. 2015; XX (4):10–15.
4. Алтухова О.Б., Чурносоев М.И. Роль полиморфизма генов в формировании миомы матки у пациенток с наследственной отягощенностью. Российский иммунологический журнал. 2012; 6(14):43–44.
5. Борщева А.А., Шабанова Р.И., Перцева Г.М. Течение беременности и родов при миоме матки. Клинический случай. Кубанский научный медицинский вестник. 2016; 1(156):155–159.
6. Буянова С.Н., Гукасян С.А., Юдина Н.В. Миомэктомия во время беременности: показания, особенности хирургической тактики и анестезии, предоперационная подготовка и реабилитация. Клинический случай. РМЖ. Мать и дитя. 2014; 19:1428.
7. Вдовиченко Ю.П., Голяновський О.В., Лопушан І.В. Лейоміома матки: етіопатогенез, профілактика, діагностика та лікування (огляд літератури). Здоров'я жінщини. 2012; 3(69):52–61.

8. Жилка Н.Я. Інноваційні підходи до лікування лейоміоми матки. Здоровье женщины. 2016; 7(113):104–106.
9. Козаченко А.В., Буянова С.Н., Краснова И.А. [и др.] Беременность и миома матки. Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение. 2015; 2 (8): 61–65.
10. Корнацька А.Г., Ракша І.І., Колесниченко І.С., Чубей Г.В. Сучасні погляди на етіологію, патогенез та лікування лейоміоми матки у жінок репродуктивного віку (огляд літератури). Здоровье женщины. 2015;1(97):10.
11. Кудрина Е.А., Бабурин Д.В. Миома матки: современные аспекты патогенеза и лечения (клиническая лекция). Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф.Снегирева. 2016;3(1):4–10.
12. Скрипченко Н.Я., Тиха В.Г. Лікування невиношування у вагітних з лейоміомою матки із застосуванням натурального мікронізованого прогестерону. Здоровье женщины. 2014; 2(88):83–84.
13. Татарчук Т.Ф., Косей Н.В. Новое в гормональной регуляции миомы матки. Медицинские аспекты здоровья женщины. 2015;7 (93):21.
14. Хміль С.В., Корда І.В., Дроздовська Ю.Б., Хміль М.С., Чудійович Н.Я. Лейоміома матки і безпліддя (огляд літератури). Вісник соціальної гігієни та організації охорони здоров'я України. 2017;4 (74):97–100.
15. Чубей Г.В. Актуальні питання етіології та патогенезу лейоміоми матки у жінок репродуктивного віку. Здоровье женщины. 2015;10(106):10–14.
16. Штох Е.А., В.Б.Цхай В.Б. Миома матки. Современное представление о патогенезе и факторах риска. Сибирское медицинское обозрение. 2015;1:22–27.
17. Kinugasa-Taniguchi Y., Ueda Y., Hara-Ohyagi C. Impaired delivery outcomes in pregnancies following myomectomy compared to myoma-complicated pregnancies. J Reprod Med. 2011; 3–4:142–148.
18. Vitale S. G., Tropea A., Rossetti D. et al. Management of uterine leiomyomas in pregnancy: review of literature. Updates Surg. 2013:30.
19. Postal M., Lapa A. T., Sinicato N. A., de Oliveira Pelicari K., Peres F. A., Costallat L. T., Fernandes P. T., Marini R., Appenzeller S. Depressive symptoms are associated with tumor necrosis factor alpha in systemic lupus erythematosus. J. Neuroinflamm. 2016;13:5.
20. Wang Y., Feng G., Wang J., Zhou Y., Liu Y., Shi Y., Zhu Y., Lin W., Xu Y., Li Z. Differential effects of tumor necrosis factor-alpha on matrix metalloproteinase-2 expression in human myometrial and uterine leiomyoma smooth muscle cells. Hum. Reprod. 2015;30:61–70.
21. Wong JY, Gold EB, Johnson WO, Lee JS. Circulating Sex Hormones and Risk of Uterine Fibroids: Study of Women's Health Across the Nation (SWAN). J Clin Endocrinol Metab. 2016;101(1):123–130.

Особливості перебігу вагітності, пологів та післяпологового періоду на фоні аденоміозу

Скрипченко Н. Я., д.м.н., професор

Актуальність

Стан репродуктивного здоров'я істотно впливає на соматичне і психічне здоров'я населення. В Україні, за оцінкою Державної служби статистики, чисельність жінок репродуктивного віку станом на 1.01.2018 року становила 10120498 осіб, при цьому значна частина з них страждає на захворювання сечостатевої системи (9265,7 на 100000), частота і поширеність яких не має тенденції до зниження. Науковці відзначають, що реальна поширеність гінекологічних захворювань значно вище статистичних даних. За оцінками дослідників, 40–60% жінок репродуктивного віку мають гінекологічні захворювання, проте не всі звертаються за медичною допомогою.

Аденоміоз, або внутрішній генітальний ендометріоз, – дисгормональний імуноталезний патологічний процес, який характеризується доброякісним інвазивним розростанням у м'язовому шарі матки залоз ендометрія та строми й супроводжується гіперплазією та гіпертрофією гладком'язової тканини. За поширеністю аденоміоз займає третє місце в структурі гінекологічної патології після запальних захворювань органів малого тазу та лейоміоми матки.

Ендометріодні ураження виявляються у віці від 20 до 50 років, найчастіше в репродуктивному періоді незалежно від етнічної приналежності та соціально-економічних умов. Згідно з даними епідеміологічних досліджень жінок з уже діагностованим аденоміозом, майже у 50% випадків симптоми захворювання виникали у віці до 24 років, у 21% – до 15 років, а у 17% – у 15–19 років. У середньому проходить 7–8 років від появи перших симптомів до встановлення діагнозу, що безумовно вимагає підвищення якості своєчасної діагностики даної патології.

У дослідженнях Di Donato et al. (2014) показано, що у 21,8% жінок, які перенесли операцію з приводу ендометріозу, також діагностовано аденоміоз. Автори відзначають асоціацію аденоміоза з пологами в анамнезі, зі збільшенням віку пацієнток, з дисменореєю та наявністю глибокого інфільтруючого ендометріозу. Наукові дослідження вказують, що поєднання доброякісної гіперплазії ендометрію, лейоміоми матки та аденоміозу спостерігається у 54,0% хворих. У 72–85% випадків наявність поєднаних гіперпластичних процесів ендоталометрію визначає показання до неодноразових, часом неефективних діагностичних і хірургічних втручань, а також тривалого медикаментозного лікування.

Етіологія і патогенез

Більшість науковців притримується думки, що аденоміоз є проявом єдиного патологічного процесу маткового походження – ендометріозу. Але на сьогодні деякі науковці вважають, що аденоміоз – це самостійне захворювання, яке не слід розглядати як ендометріоз. Протеомний аналіз сироваткових білків дозволяє підтвердити гіпотезу про відмінність патогенезу аденоміозу та зовнішнього генітального ендометріозу.

У дослідженні L. Xiaoyu et al. (2014) у сироватці крові жінок за допомогою технології iTRAQ виявлено 14 різних білків: дев'ять білків високої експресії у пацієнток з аденоміозом і чотири білки – у жінок із зовнішнім генітальним ендометріозом. Білки, виявлені у жінок з аденоміозом, пов'язані з системою згортання крові та доповнюють ефекти її активації, а білки високої експресії у жінок із зовнішнім генітальним ендометріозом в основному беруть участь у процесі запальної відповіді та регуляції апоптозу.

У структурі причин розвитку аномальних маткових кровотеч у жінок репродуктивного віку аденоміоз займає друге місце (23,7%) після гіперпластичних процесів ендометрія (65,1%, з них поліпів ендометрію – 23,5%), перевершуючи за частотою субмукозну локалізацію вузла міоми (5,3%). Особливістю кровотеч при аденоміозі є низька ефективність хірургічного кюретажа матки (56,7%).

За останні роки висунуто різні теорії, що пояснюють початок та розвиток захворювання: теорія прямого вторгнення ендометрію в міометрій; формування аденоміозу із залишків ембріональних плюрипотентних мюлерових протоків; аденоміоз як результат інвагінації базального шару ендометрія уздовж внутрішньоматкової лімфатичної системи; походження структурних елементів аденоміозу зі стовбурових клітин кісткового мозку.

Найбільш поширеною є теорія прямого вторгнення ендометрію в міометрій. Точний механізм проникнення ендометрію в міометрій не відомий, але, на думку науковців, факторами, які сприяють агресії, можуть бути вагітність та операції на матці. Іншим фактором, що сприяє проникненню елементів ендометрію в міометрій, може бути зміна імунологічної активності в зоні їхнього зіткнення, що має місце в разі аденоміозу.

Існують дослідження, які виявили зв'язок між депресією, асоційованою з підвищенням рівня пролактину в крові, та зростанням ризику розвитку аденоміозу. Вважається, що підвищений рівень пролактину сприяє дегенеративним змінам клітин міометрія та інвазії строми ендометрію в міометрій.

Отримано багато доказів підвищеного інвазивного потенціалу клітин ендометрія при ендометріозі, у тому числі за рахунок недостатньої експресії основного білка міжклітинних контактів – E-кадгерину. Інвазія клітин ендометрію в міометрій обумовлена порушенням зв'язків між гладком'язовими клітинами міометрія, колагеновими, еластичними волокнами і клітинними елементами сполучної тканини за рахунок підвищеної експресії, в основному, матриксних металопротеїназ (ММР).

Вважається, що менструальна циклічна трансформація ендометрію і процес реепітелізації супроводжується травмою в ендотеліально-міометріальній зоні, що може сприяти вторгненню залоз ендометрію в міометрій. Механізм тканинної травматизації і відновлення асоціюється зі специфічним фізіологічним процесом,

який запускає продукцію інтерлейкінів, враховуючи ІЛ-6, зумовлюючи розвиток дифузного або місцевого аденоміозу.

Активовані макрофаги здатні продукувати у великій кількості біологічно активні речовини, від яких залежать процеси ангіогенезу та запалення на локальному рівні. Переважну кількість прозапальних речовин становлять цитокіни та ростові фактори. У науковій роботі J. Mei (2017) показана роль фактора CXCL12 (Chemokine stromal cell-derived factor-1 – C-X-C motif chemokine ligand 12) у регуляції росту ендометріюїдної тканини у хворих на ендометріоз.

Утворення нового кровотоку має провідне значення для виживання та прикріплення гетеротопій і підтримки ендометріюїдного росту. У разі аденоміозу відзначається підвищена щільність судин, що забезпечується високим рівнем судинного ендотеліального фактора росту (VEGF – vascular endothelial growth factor), а його пригнічення призводить до зниження проліферативної активності ендотелію. Крім того, прямо чи опосередковано регулюють ангіогенез також інші похідні макрофагів та тучних клітин, такі як: ІЛ-1, ІЛ-6 та фактор некрозу пухлин- α (ФНП- α), продукція яких також підвищується при цьому захворюванні.

У дослідженнях A. Braza-Boïls (2014) виявлено характерні профілі експресії мікроРНК, пов'язані з ендометріозом. Відмінність від здорових жінок у рівні мікроРНК може модулювати експресію VEGF, що відіграє важливу роль у патогенезі ендометріозу, полегшуючи імплантацію клітин ендометрію в ектопічних ділянках.

Поряд з ангіогенезом у разі аденоміозу різко підвищується адгезивна здатність еутопічного ендометрію до ектопічного розростання, що здебільшого підтримується MMP (матриксними металопротеїназами). Зокрема показано, що успішна імплантація зародка при екстракорпоральному заплідненні (ЕКЗ) залежить від відповідного стану матки, активності MMP, ростових факторів, простагландинів, молекул адгезії. Таким чином, існує припущення, що успішна модуляція системою MMP може обмежити інвазію та запобігти розвитку прогресування аденоміозу.

Генетична схильність, запалення, гормональні зміни, рясні менструації і вплив імунологічних факторів відіграють важливу роль у виникненні та розвитку аденоміозу. Раннє менархе, тривалі рясні менструації, що за відсутності пологів призводять до підвищення кількості днів менструації, тому, теоретично, підвищує вплив «ретроградної менструації» на очередину малого таза.

Аденоміоз може розвиватися шляхом метастатичної трансформації ембріональних плюрипотентних мюллерівських клітин. Позаматкові ділянки аденоміозу, які спостерігаються в ретровагінальному просторі, підтверджують концепцію, що в окремих випадках аденоміоз може бути саме такого походження. Дослідження проліферативних і біологічних властивостей ектопічного та еутопічного ендометрію показало, що аденоміоз не відповідає на ті гормональні зміни, що виявляються в еутопічному ендометрії [35, 47].

Гіпотеза, висунута С. Bergeron et al. (2006), визначає аденоміоз як інвагінацію базального ендометрія в міометрій через порушення або відсутність маткової сполучної зони – «перехідної зони» або «Junctional zone» (JZ). Поверхня ендометрія – це єдина слизово-м'язова тканина, позбавлена явної проміжної оболонки, тому ендометрій безпосередньо прилягає до міометрія. При цьому ендометрій може просуватися між пучками слабких гладком'язових волокон, що послаблює тканин-

ну когезію (тканинний зв'язок між молекулами), тобто міцність тканини та її можливість протистояти зовнішньому впливу.

Стероїдні гормони відіграють важливу роль у патогенезі аденоміозу, при цьому гіперестрогенія є одним з вирішальних патогенетичних факторів. Локальна гіперестрогенія підвищує активність субендометріального міометрія, що активує місцеву продукцію естрадіолу, зумовлюючи підвищення числа естрогенових рецепторів.

Експресія рецепторів естрадіолу в ділянках аденоміозу є значно вищою, ніж у нормальному ендометрії, та супроводжується експресією апоптоз-пригнічуючого генного продукту – внутрішньоклітинного білкового фактора Bcl-2 протягом усього менструального циклу. Ко-експресія Bcl-2 та естрогенових рецепторів у поєднанні з гіперестрогенним метаболічним статусом може сприяти процесу інвагінації та поширенню аденоміозу в міометрій. Такі зміни теж сприяють розвитку супутніх захворювань – ендометріозу, поліпозу, гіперплазії ендометрія і лейоміоми матки, можливо, саме тому ці стани поєднуються.

Дослідження, виконані G. Leyendecker et al. (2009), визначають гіперестрогенію як провідний фактор розвитку захворювання, а аденоміоз – як наслідок механізму тканинного пошкодження і відновлення (TIAR-система – tissue injury and repair). Матка зазнає механічного розтягнення, молекулярні механізми якого полягають у моделі, схожій для інших тканин, та пов'язані з експресією P450 ароматази і місцевою продукцією естрогену. Висунуто припущення, що маткова дисфункція в жінок з аденоміозом може бути результатом місцевої гіперестрогенії поряд з нормальним рівнем периферичного естрадіолу. Локальна гіперестрогенія призводить до підвищення перистальтичної активності субендометріального міометрія, зумовлюючи механічне розтягування клітин у зоні маткового кута. Це фокусно активує TIAR-систему з подальшою місцевою продукцією естрадіолу. Механізм тканинної травматизації і відновлення асоціюється зі специфічним фізіологічним процесом. Локальна продукція IL-1 активує ензим циклооксигеназу-2 (COX-2), зумовлюючи вироблення простагландину E2, який, у свою чергу, активує стероїдогенний гострофазовий регуляторний білок (STAR – steroidogenic acute regulatory protein) та ароматазу P450. Таким шляхом може відтворюватися тестостерон і у результаті процесу ароматизації перетворюватися на естрадіол, що зумовлює його проліферативні ефекти через естрогенові рецептори.

Вивчення патогенезу аденоміозу засвідчило істотну роль імунних механізмів. У дослідженнях Н.Н. Попова та співавт. (2005) було показано, що захворювання перебігає на тлі пригнічення загального і місцевого імунітету. З огляду на те, що місцева імунозапальна реакція і зміни в загальній імунореактивності організму можуть виникати під впливом вірусної і мікробної інфекції, а також служити причиною розладів імунорегуляції, авторами вивчено мікробіоценоз геніталій і напруженість антимікробного імунітету. У всіх пацієнток спостерігалася мікст-інфекція. Отримані дані свідчать про те, що ендометріоз та аденоміоз перебігають на тлі порушеного мікробіоценозу геніталій. Зниження імунореактивності організму і персистенція інфекції сприяє розвитку хронізації запального процесу в органах малого тазу.

Результати досліджень V.K. Kondratiuk et al. (2015) свідчать про значне збільшення реєстрації гарднерел, дефіцит лактофлори, формування вірусно-бактеріальних асоціацій у пацієнток з аденоміозом та патологією шийки матки.

Клінічна картина і діагностика

Коли йдеться про клінічні прояви аденоміозу, зазвичай згадується про біль та безпліддя – найчастіші симптоми захворювання, однак у жінок з аденоміозом також виявляють погіршення якості життя, збільшення частоти депресії, неприємні відчуття під час статевих стосунків, обмеження щоденної активності, збільшення ризику хронічної патології, а також збільшення прямих та непрямих видатків охорони здоров'я.

Аденоміоз не завжди проявляється патогномонічними клінічними ознаками й може асоціюватися з іншими захворюваннями: дисменореєю (30%), менорагією (50%), синдромом хронічного тазового болю та безпліддям (20%). Серед факторів ризику розвитку аденоміозу вказують на раннє (у віці 10 років) менархе і короткий (24 дні та менше) менструальний цикл.

Фізикальне обстеження є важливим для встановлення діагнозу та виключення інших захворювань, у тому числі гострої патології, яка вимагає негайного втручання. Гінекологічний огляд дозволяє визначити положення, розміри та рухливість матки: у разі виявлення малорухомої матки в ретрофлексії можна запідозрити наявність злукової хвороби. Навіть нормальні результати фізикального обстеження не виключають наявності ендометріозу у жінок із підозрою на це захворювання.

Основним інструментальним методом діагностики аденоміозу є ультразвукове дослідження з доплерографією. Проте «золотим стандартом» серед візуалізаційних методів вважається магнітно-резонансна томографія (МРТ), діагностична цінність якої у виявленні аденоміозу на сьогодні перевищує 90%, і гістероскопія.

Характерними ультразвуковими ознаками аденоміозу є: поява окремих ділянок підвищеної ехогенності в міометрії; нерівномірність та зазубреність товщини базального шару ендометрія; збільшення передньо-заднього розміру матки та асиметричне потовщення однієї із стінок; наявність округлих анехогенних включень діаметром 2–5 мм, а також рідинних порожнин діаметром 6–33 мм, які містять дрібнодисперсну завісь у зоні підвищеної ехогенності; виявлення близько розташованих смуг підвищеної та зниженої ехогенності, які орієнтовані перпендикулярно до порожнини сканування. Застосування методу дозволило вивчити зональну анатомію матки. Основними діагностичними МРТ-критеріями аденоміозу є дві ознаки. Перша ознака – вогнищеве або дифузне розширення сигналу низької інтенсивності від перехідної зони, що перевищує 12 мм, яка в нормі складає 2–8 мм. Другою ознакою є потовщення міометрія неправильної форми з наявністю сигналу низької інтенсивності.

У випадку аденоміозу діагностична цінність сонографії становить 44–57%. Особливу увагу в діагностиці аденоміозу приділяють застосуванню доплерографії, оскільки в патогенезі захворювання основну роль відводять ангіогенезу. Під час доплерографії маткових артерій у хворих на аденоміоз спостерігають зменшення швидкості кровотоку (систолическої та діастолічної), підвищення резистентності, а також збільшення тривалості півперіоду фази систоли (індекс Hatle).

Класифікація

Діагностика та класифікація форм аденоміозу буває вкрай складною, діагноз нерідко встановлюється лише під час оперативного втручання або навіть під час гістологічного дослідження.

З урахуванням морфологічної картини виділяють такі форми аденоміозу: **вогнищеву** (патологічні вогнища розташовуються ізольовано в різних ділянках міометрія; мають вигляд кров'яних кіст, локальних потовщень стінки матки); **дифузну** (тканина ендометрія розташовується рівномірно дифузно в товщі міометрія; стінка виглядає дифузно потовщеною з «вихревою» структурою, іноді з мікрорізами у вигляді точок. Досить часто вогнищева і дифузна форми поєднуються, і тоді виділяють **дифузновогнищеву** форму) та **вузлову** (патологічні вогнища формують утворення, схожі на лейоміоматозні вузли, але без капсули).

Лікування

Основними методами лікування аденоміозу у сучасних умовах є медикаментозний, хірургічний та комбінований. Перевага того чи іншого методу лікування залишається предметом дискусій. Під час оперативного втручання часто неможливо видалити всі патологічні імплантати через технічні труднощі, мікроскопічні розміри вогнищ, тому оперативне лікування не завжди попереджує рецидив захворювання.

Медикаментозна терапія аденоміозу застосовується у вигляді самостійного лікування, а також з метою профілактики рецидивів після оперативного лікування. Універсального препарату, який би повністю вилікував жінку від ендометріозу, на сьогодні не існує. Індивідуалізована терапія має особливі пріоритети: подолання скарг (біль, безплідність), оптимізація співвідношення профілів ефективності, безпечності та переносимості, підвищення прихильності до лікування.

Основним принципом гормональної терапії аденоміозу є пригнічення активності гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникової системи та індукція атрофічних змін у тканині ендометріюїдних гетеротопій, а головна мета – зменшення тяжкості клінічних симптомів, а в багатьох випадках – відновлення фертильності.

Окрім гормонального лікування, рекомендуються препарати антистресорної, антиоксидантної та антипроліферативної дії.

Часте поєднання аденоміозу з метаболічними порушеннями зумовлює формування стійких органічних змін з утрудненням реалізації репродуктивної функції, втратою працездатності. Метаболічні порушення – одна з найбільш актуальних проблем сучасної медицини, пов'язана з недотриманням здорового способу життя. Поняття «здоровий спосіб життя» включає збалансоване харчування, підтримку нормальної маси тіла, регулярну і відповідну до віку фізичну активність, відмову від тютюнопаління.

Особливості перебігу вагітності, пологів та післяпологового періоду на тлі аденоміозу. Важливим аспектом соціального значення аденоміозу є вплив на репродуктивну функцію жінок. Все більше дослідників схильні розглядати аденоміоз як фактор ризику розвитку безплідності. На сьогодні вже науково доведено, що аденоміоз істотно знижує ефективність процедур ЕКЗ.

Розвиток вагітності нерозривно пов'язаний з фізіологічними і патологічними запально-імунними реакціями в ендометрії та безпосередньо в зоні нідації. Важливою особливістю репродуктивного тракту жінки є постійний склад фізіологічної мікробної популяції, що попереджує запальну реакцію. Імунний компонент слизової оболонки жіночих статевих шляхів у різних відділах статевого тракту представлений переважно пулом Т-клітин, макрофагами/дендритними клітинами, натуральними кілерами (NK), нейтрофілами й тучними клітинами. Збільшення кількості клітин цитотоксичних Т-лімфоцитів, В-лімфоцитів і наявність плазмоцитів свідчить про наявність хронічного ендометриту.

Сукупність молекулярних, ендокринних, біохімічних, імунологічних факторів сприяє повноцінній трансформації ендометрія протягом менструального циклу. Секреторна трансформація ендометрія з відповідним співвідношенням і розподілом експресії рецепторів естрогену і прогестерону, повноцінний ангиогенез та імунологічний баланс детермінують імплантацію, плацентацію і розвиток вагітності. Крім того, прогестерон блокує активацію металопротеїназ під час секреторної фази циклу.

На сьогодні акушерські ускладнення, які зумовлюють високу ступінь материнської і перинатальної захворюваності/смертності, виокремлюють у групу великих акушерських синдромів. До великих акушерських синдромів належать наступні стани: прееклампсія, затримка росту плода (ЗРП), передчасні пологи, звичне невиношування вагітності, мертвонародження, передчасне відшарування нормально розташованої плаценти. Ці акушерські патології об'єднано в одну групу внаслідок спільного етіопатогенезу. Основними етіологічними факторами великих акушерських синдромів є патологічна плацентація, оксидативний і нітрозативний стрес, запалення специфічної і неспецифічної етіології, імунологічна дизреактивність, гормональні відхилення, генетичні та епігенетичні фактори.

Основою плацентації є ремоделювання маткових судин під час вагітності. Порушення глибокої плацентації характеризується ступенем обмеження фізіологічної трансформації спіральних артерій та наявністю артеріальних уражень зони з'єднання плацентарної площадки міометрія.

Успішність імплантації багато в чому залежить від молекулярних взаємодій між тканинами і клітинами ендометрія, експресії ефекторних молекул, факторів росту і цитокінів, які здійснюють паракринну, аутокринну та інтракринну регуляцію процесу. Доведено, що у разі аденоміозу спостерігається виражене зниження імплантацийного потенціалу ендометрія. Прегравідарна підготовка у пацієнток з аденоміозом допомагає усунути цитокінову дисфункцію і сприятливо впливає на імплантацийний потенціал ендометрія.

Під час нормальної вагітності ремоделювання спіральної артерії відбувається як в децидуальній оболонці, так і в міометрії. У разі прееклампсії, ЗРП та інших великих акушерських синдромів цей процес редукований, внаслідок чого глибока плацентація не відбувається. Патологічна плацентація характеризується відсутністю або неповним ремоделюванням спіральних артерій в матковій сполучній зоні, зниженням припливу крові і недостатнім надходженням кисню.

Останнім часом науковці все більше уваги зосереджують на потенційних несприятливих наслідках вагітності серед жінок, які страждають на ендометріоз

або аденоміоз. У дослідженнях I. Brosens et al. (2017) виявлено, що у жінок з ендометріозом відзначається підвищений ризик передчасних пологів та прееклампсії.

Передчасні пологи та ЗРП пов'язані як з короткочасними, так і з довгостроковими ускладненнями для дитини. У недоношених новонароджених та дітей із затримкою внутрішньоутробного розвитку відзначаються вищі показники смертності та неонатальної захворюваності, тому дослідження асоціації аденоміозу з передчасними пологами та ЗРП має важливе клінічне значення.

Популяційне когортне дослідження показало кореляцію ендометріозу з підвищенням ризику передчасних пологів, особливо у термінах до 27 тижнів, прееклампсії та виконанням кесаревого розтину.

Порушена імунна відповідь у випадку аденоміозу може визначати знижену реалізацію репродуктивного потенціалу, що зумовлює імплантаційну недостатність. Активовані макрофаги продукують велику кількість оксиду азоту, можуть перешкоджати заплідненню і/або імплантації. Навіть після успішної імплантації, ембріон може бути атакований макрофагами або Т-клітинами, що призводить до ранньої втрати вагітності.

Висока концентрація простагландинів у пацієток з аденоміозом може пояснити високий ризик передчасних пологів і передчасного розриву плідних оболонок. Простагландини стимулюють маткові скорочення *in vitro* та *in vivo*, а також контролюють запальну відповідь, що призводить до розширення шийки матки.

Перебіг вагітності після ДРТ характеризується високою частотою прееклампсії, плацентарної дисфункції, хронічного внутрішньоутробного дистресу плода, ЗРП, які найчастіше зумовлені генітальною, екстрагенітальною патологією та інфікуванням. Підготовка до проведення ЕКЗ на сьогодні не включає лікування аденоміозу на прегравідарному етапі. Спроби проводити лікування дієногестом, у тому числі і перед протоколами ЕКЗ у пацієток з аденоміозом продемонстрували підвищення частоти настання вагітності на 48,6%.

Як демонструють результати дослідження Н.В.Мартинової та співавт. (2017), у вагітних жінок з генітальним ендометріозом гестаційний процес був ускладнений в 100% спостережень. Аномалії пологової діяльності діагностовано у 60% породіль з аденоміозом. Загальна крововтрата під час пологів у таких жінок перевищувала показники здорових породіль на 108 ± 30 мл. Кесарів розтин в групі жінок з аденоміозом проведено у 35% випадках.

Відомо, що вагітність не здатна вилікувати аденоміоз. Подібно до медикamentозного лікування, вагітність лише на деякий час пригнічує прояви захворювання, тому після народження дитини, як правило, симптоми хвороби повертаються знову. Грудне вигодовування також здатне затримати повторний прояв аденоміозу, оскільки пролактин, який відповідає за секрецію грудного молока, пригнічує овуляцію і вироблення стероїдних гормонів яєчниками. У зв'язку з цим, стратегія ведення пацієток з аденоміозом спрямована на максимальне продовження періоду ановуляції після пологів шляхом збереження фізіологічної лактації, застосування гормональних засобів, що пригнічують овуляцію, планування наступної вагітності.

Більшість авторів притримується думки, що аденоміоз спричиняє багато акушерських ускладнень, таких як невиношування вагітності, передчасний вилив навколоплодових вод, передчасні пологи, прееклампсія, аномальне розміщення

та прикріплення плаценти, кровотечі під час вагітності. У той же час дані цих досліджень показують протилежні результати щодо впливу на плід, підтверджуючи зростання ризику появи малого для гестаційного віку плода та затримки розвитку плода у вагітних жінок з аденоміозом та спростовуючи ці ризики. Перспективним напрямком на думку багатьох авторів для подальших досліджень є застосування антиагрегантної терапії, дієтотерапії та регулярні фізичні навантаження при аденоміозі з метою профілактики плацентарних порушень та їх акушерських і перинатальних наслідків. Зважаючи на велику кількість суперечливих питань, очевидно є необхідність подальших досліджень з метою відрацювання оптимальної тактики ведення вагітних жінок з аденоміозом для профілактики акушерських і перинатальних ускладнень у цих жінок.

Задіявши потужності акушерських, неонатальних клінік та лабораторій ДУ «ІПАГ ім. акад. О.М.Лук'янової НАМН України», ми проводили науково-дослідну роботу з метою вивчення особливостей перебігу вагітності, пологів та післяпологового періоду на тлі аденоміоза.

Вагітним жінкам з аденоміозом, які перебували на стаціонарному лікуванні та народили в акушерських клініках Інституту, було запропоновано вдоскоалений нами комплекс ведення вагітності. Оцінювався перебіг вагітності, стан фетоплацентарного комплексу, стан біоти піхви, гормонального та цитокінового статусу вагітних, стресостійкість, адаптивність, перебіг пологів та післяпологового періоду.

Нами було отримано дані, що у жінок з аденоміозом діагностується значний рівень хронічного тазового болю (26,7%) та запальних захворювань органів малого таза (46,7%), що свідчить про участь запальних процесів у патогенезі аденоміозу. Оперативні втручання з приводу гінекологічної патології виявлено у 17,8% вагітних жінок з аденоміозом. Також в анамнезі пацієнток з аденоміозом виявлено високий рівень звичного невиношування вагітності (20,0%), ранніх мимовільних викиднів (31,1%), передчасних пологів (17,8%).

Перебіг вагітності у жінок з аденоміозом характеризувався високим рівнем плацентарної дисфункції (42,2%), гіперемезису вагітних (30,0%), прееклампсії (24,4%) та ЗРП (37,8%). У вагітних з аденоміозом, які мали передчасний розрив плодових оболонок (40,0%) виявлена висока частота бактеріального вагінозу напередодні пологів (40,0%).

Відсоток фізіологічних пологів склав лише 53,3% у жінок з аденоміозом, а передчасні пологи відбулися у 12,3% жінок. Одним з найчастіших ускладнень пологів у жінок з аденоміозом були акушерські кровотечі (16,7%) внаслідок порушення скоротливої функції матки або низької плацентації. Частка оперативного розродження у жінок з аденоміозом склала 32,2% випадків. Післяпологовий період жінок з аденоміозом характеризувався високим рівнем гіпогалакції – 44,4%.

Всі отримані дані демонструють, що аденоміоз – суттєвий фактор ризику акушерських та перинатальних ускладнень. З метою профілактики та лікування даних ускладнень наше відділення пропонує комплекс діагностично-лікувальних заходів: контроль гормонального фону вагітності та гормонів стресу; контроль біоти піхви; корекція порушень системи згортання крові; робота з психологом, дієтотерапія та дозовані фізичні навантаження з метою покращення процесів обміну.

Дані, отримані напередодні пологів у жінок з аденоміозом на тлі лікування, свідчили про суттєві позитивні зміни біоти піхви на тлі регулярного контролю та призначення патогенетичного лікування. Застосування запропонованого комплексного лікування дозволило попередити дисфункцію системи мати-плацента-плід та порушення цитокінового статусу.

Оцінюючи показники функціонального стану плода у 38–41 тиждень у жінок з аденоміозом, відмічено суттєве зниження виникнення ЗРП до 13,9% випадків.

Під час морфологічного дослідження плацент було встановлено, що в разі фізіологічного перебігу вагітності спостерігалась перевага компенсаторно-приспосувальних змін над інволютивно-дистрофічними. Дослідження плацентарної тканини в жінок з аденоміозом виявило зменшення маси плацент, відставання в розвитку ворсинчастого дерева, дисоційований розвиток ворсин, слабку вираженість компенсаторно-приспосувальних реакцій та переважання інволютивно-дистрофічних процесів, що було характерним для ускладненого перебігу вагітності. На тлі лікування у жінок з аденоміозом виявлено позитивні регенеративні зміни.

У жінок з аденоміозом показники стресостійкості поступово покращувалися при призначенні розробленої терапії та роботі з психологом: збільшилась кількість вагітних з помірним рівнем стресостійкості до 55,6%, низький рівень зменшився до 16,7%, показник високого рівня стресостійкості у жінок з аденоміозом зріс до 30,6% випадків. Це можна пояснити більш глибокими порушеннями неврологічного профілю у жінок з аденоміозом на тлі больового синдрому, безпліддя та репродуктивних втрат в анамнезі, тому існує необхідність корекції психоемоційного стану ще на етапі прегравідарної підготовки, як у групи високого ризику. Рівень гормонів стресу у обстежених жінок з аденоміозом суттєво знизився на тлі лікування і був ближчим до показників у здорових вагітних, хоч і незначно їх перевищував.

На тлі лікування відсоток фізіологічних пологів склав 75,0%, і лише у 2,8% випадків стались передчасні пологи. Пологи шляхом кесарського розтину відбулися в 16,7% жінок з аденоміозом. Основними показаннями до оперативного втручання у жінок з аденоміозом за даними нашого відділення зазвичай є: передлежання плаценти (5,6%), тяжка прееклампсія (5,6%), дистрес плода (5,6%).

Післяпологовий період у більшості породіль, які народили через природні пологові шляхи, перебігав без ускладнень. Гіпогалактія ми виявили у 22,2% жінок з аденоміозом.

Нами було отримано дані, що у жінок з аденоміозом, які отримували запропонований комплекс лікування, за даними проведеного аналізу клінічного перебігу адаптації новонароджених, здебільшого стан дітей був задовільним, про що свідчила висока оцінка за шкалою Апгар, невелика частота дезадаптаційних синдромів, показники клінічного перебігу раннього неонатального періоду. Відзначено зменшення частоти ЗРП (13,9%), геморагічного синдрому (5,6%) та гіпоксично-ішемічної енцефалопатії (5,6%).

Застосування запропонованого нами комплексу заходів ведення вагітних жінок з аденоміозом основної групи дозволило достовірно зменшити частоту плацентарної дисфункції (19,4% випадків), прееклампсії (22,2% випадків), загрози передчасних пологів (22,2%), передчасного розриву навколоплодових оболонок (19,4% випадків), порушень біоти піхви напередодні пологів (27,8% випадків) та ЗРП (13,9%).

Висновки та практичні рекомендації

Жінок з аденоміозом ми рекомендуємо відносити до групи ризику з формування акушерських і перинатальних ускладнень, отже, адекватна прегравідарна підготовка та ретельний нагляд за перебігом вагітності є обов'язковими. Виявлені патофізіологічні механізми ускладненого перебігу вагітності у жінок з аденоміозом обґрунтовують необхідність розробки комплексної програми профілактики гестаційних і перинатальних ускладнень. Одним з напрямків є використання високоінформативних методів обстеження вагітних з аденоміозом та оптимальний антенатальний моніторинг плода, що дозволить покращити наслідки вагітності та зменшити показники перинатальної патології.

На етапі ведення вагітності рекомендовано проводити загальноклінічні обстеження, бактеріоскопічну та бактеріологічну оцінку вагінальних виділень, дослідження функціонального стану фето-плацентарного комплексу, коагулограму, оцінку гормонального та цитокінового статусу, а також рекомендовано вживати наступних лікувальних заходів: компенсація недостатності прогестерону, корекція згортуючої системи крові, контроль стану біоти піхви і лікування за необхідності, модифікація способу життя.

Вивчення патогенезу аденоміозу є актуальним не лише через високу частоту патології, але й внаслідок негативного впливу на репродуктивну систему та загальний стан здоров'я жінок. Відсутність загальноприйнятих методик передопераційної гістологічної діагностики аденоміозу призводить до збільшення числа випадків як гіпо-, так і гіпердіагностики захворювання, а, отже, і зростання числа хворих, яким невиправдано призначаються курси гормонального лікування або визначаються показання для радикального хірургічного лікування. Науковий пошук спрямований на знаходження нових можливостей діагностики і шляхів підвищення ефективності лікування даної патології.

Список літератури

1. Адамян ЛВ, Сонова ММ, Логинова ОН, Арсланян КН. Роль ароматазы в развитии генитального эндометриоза. Акушерство. Гинекология. Репродукция. 2016;10(4):39–48.
2. Антипкін ЮГ, Камінський ВВ, Татарчук ТФ. Оптимізація служби планування сім'ї в Україні в реалізації сучасної стратегії збереження здоров'я жінки. Репродуктивна ендокринологія. 2017;3(35): 7–10.
3. Арутюнян АФ, Гайдуков СН, Кустаров ВН. Современные аспекты патогенетически обоснованной терапии аденомиоза. Педиатр. 2016;7(3): 92–97.
4. Вдовиченко ЮП, Гніп ІП, Воробій ВД. Оптимізація діагностики й ендоскопічного лікування аденоміозу і порушень репродуктивної функції. Здоров'я жінки. 2015;6:149–150.
5. Галайко МВ, Рыбина ОВ, Литвиненко МС, Климов ЮВ, Альтшулер БЮ, Губкин АВ. Тромбофилия и беременность. Клиническая онкогематология. 2017;10(3):409–422.
6. Запорожан ВМ, Татарчук ТФ, Камінський ВВ, Бойчук АВ, Булаченко ОВ, Вдовиченко ЮП, Гладчук ІЗ, та ін. Національний консенсус щодо ведення пацієнток із ендометріозом. Репродуктивна ендокринологія. 2015;4(24):7–12.
7. Коган Е, Парамонова Н, Шкляр А, Файзуллина Н, Адамян Л. Клинико-морфологические особенности очаговой, узловой и диффузной форм аденомиоза. Архив акушерства и гинекологии. 2016;3(1):18–22.

8. Ломова НА, Хачатрян ЗВ, Мантрова ДА, Хачатурян АА, Кан НЕ, Тютюнник ВЛ. Профилактика задержки роста плода при беременности. Медицинский совет. 2018;13:86–89.
9. Мартынова НВ, Липатов ИС, Тезиков ЮВ, Овчинникова МА, Рябова СА. Осложнения беременности и родов у женщин с генитальным эндометриозом. Современные проблемы науки и образования. [Интернет]. 2017 [цитировано 2019 нояб 24].
10. Павлова ОМ. Профілактика та лікування акушерських та перинатальних ускладнень у жінок з аденоміозом [автореферат]. ДУ «ІПАГ ім. акад. ОМ Лук'янової НАМН України», Київ. 2020. 17 с.
11. Попов НН, Овчаренко АС, Романова ЕА, Волков ТА. Состояние антимикробного иммунитета у больных комбинированными формами эндометриоза. Annals of Mechnikov's Institute. 2005;2:49–52.
12. Романенко ТГ, Міцода РМ, Бобик ЮЮ, Леміш НЮ. Сучасний погляд на великі акушерські синдроми (Огляд іноземної літератури). Здоров'я жінки. 2019;2(138):96–103.
13. Руководство Европейского регионального бюро ВОЗ 2016 года «Здоровое питание матери: лучшее начало жизни» [Интернет]. Доступно на: http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0006/314493/Good-maternal-nutrition-The-beststart-in-life-rus.pdf?ua=1.
14. Скрипченко НЯ, Павлова ОМ. Профілактика та лікування акушерських і перинатальних ускладнень у жінок з аденоміозом. Здоров'я жінки. 2019;1(137):69–73.
15. Статистичні дані 2017 р. Центр медичної статистики МОЗ України [Интернет]. Доступно на: <http://medstat.gov.ua>.
16. Яблонь ОС, Бондаренко ТВ. Віддалені наслідки гіпоксично-ішемічної енцефалопатії новонароджених. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. 2015; T.V,3(17):50–54.
17. Agostinho L, Cruz R, Osório F, Alves J, Setúbal A, Guerra A. MRI for adenomyosis: a pictorial review. Insights Imaging. 2017;8(6):549–556. DOI: 10.1007/s13244-017-0576-z.
18. Bergeron C, Amant F, Ferenczy A. Pathology and physiopathology of adenomyosis. Best practice & research Clinical obstetrics & gynaecology. 2006;20(4):511–521.
19. Berlac JF, Hartwell D, Skovlund CW, Langhoff-Roos J, Lidegaard Ø. Endometriosis increases the risk of obstetrical and neonatal complications. Acta Obstet Gynecol Scand. 2017 Jun;96(6):751–760. DOI: 10.1111/aogs.13111.
20. Braza-Boils A, Marí-Alexandre J, Gilabert J, Sánchez-Izquierdo D, España F, Estellés A, Gilabert-Estellés J. MicroRNA expression profile in endometriosis: Its relation to angiogenesis and fibrinolytic factors. J Hum Reprod. 2014;29(5):978–988. DOI: 10.1093/humrep/deu019.
21. Brosens I, Benagiano G, Brosens JJ. Endometriosis and obstetric syndromes: early diagnosis must become a priority. Fertility and Sterility. 2017. 107(1):66–67.
22. Brown J, Farquhar C. Endometriosis: an overview of Cochrane Reviews. Cochrane Database Syst Rev. 2014 Mar 10;3.CD009590. DOI:10.1002/14651858.
23. Conti N, Cevenini G, Vannuccini S, Orlandini C, Valensise H, Gervasi MT, et al. Women with endometriosis at first pregnancy have an increased risk of adverse obstetric outcome. J Matern Fetal Neonatal Med. 2015;28:1795–1798.
24. Di Donato N, Montanari G, Benfenati A, Leonardi D, Bertoldo V, Monti G, et al. Prevalence of adenomyosis in women who underwent endometriosis surgery. Eur. J. of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology. 2014;181:289–293.
25. Fisher SJ. Why is placentation abnormal in preeclampsia? Am J Obstet Gynecol. 2015 Oct; 213(4): S115–S122. DOI: 10.1016/j.ajog.2015.08.042.
26. Glavind MT, Forman A, Arendt LH, Nielsen K, Henriksen TB. Endometriosis and pregnancy complications: a Danish cohort study. Fertil Steril. 2017 Jan; 107(1):160–166. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2016.09.020.

27. Harada T, Taniguchi F, Amano H, Kurozawa Y, Ideno Y, Hayashi K, Harada T, et al. Adverse obstetrical outcomes for women with endometriosis and adenomyosis: A large cohort of the Japan Environment and Children's Study. *PLoS One*. 2019 Aug 2;14(8): e0220256. DOI: 10.1371/journal.pone.0220256.
28. Jacques M, Freour T, Barriere P, Ploteau S. Adverse pregnancy and neonatal outcomes after assisted reproductive treatment in patients with pelvic endometriosis: a case-control study. *Reprod Biomed Online*. 2016 Jun;32(6):626–34. DOI: 10.1016/j.rbmo.2016.03.005.
29. Juang CM, Chou P, Yen MS, Twu NF, Horng HC, Hsu WL. Adenomyosis and risk of preterm delivery. *BJOG*. 2007;114(2):165–169.
30. Kang YJ, Jeung IC, Park A, Park YJ, Jung H, Kim TD, et al. An increased level of IL-6 suppresses NK cell activity in peritoneal fluid of patients with endometriosis via regulation of SHP-2 expression. *Human Reproduction*. 2014; 29(10): 2176–2189. DOI: 10.1093/humrep/deu172.
31. Kennedy S, Bergqvist A, Chapron C, D'Hooghe T, Dunselman G, Greb R, Hummelshoj L, et al. ESHRE guideline for the diagnosis and treatment of endometriosis. *Hum Reprod*. 2005;20:2698–2704.
32. Kondratiuk VK, Narolska AI, Gorban NE, Danilenko HG. Features of genitalia microbiocenosis in women with hyperproliferative diseases and cervical pathology. *Врачебное дело*. 2016; 3–4:44–43.
33. Mahajan N, Kaur S, Alonso MR. Window of Implantation is Significantly Displaced in Patients with Adenomyosis with Previous Implantation Failure as Determined by Endometrial Receptivity Assay. *J Hum Reprod Sci*. 2018 Oct-Dec;11(4):353–358. DOI: 10.4103/jhrs.JHRS_52_18.
34. Mei J, Li MQ, Li DJ, Sun HX. MicroRNA expression profiles and networks in CXCL12 stimulated human endometrial stromal cells. *Molecular Medicine Reports*. 2017;15(1):249–255. DOI: 10.3892/mmr.2016.5997.
35. Mueck AO. Dienogest: an oral progestogen for the treatment of endometriosis. *Expert review of obstetrics & gynecology*. 2011; 6:5–15.
36. Munro MG, Critchley HOD, Fraser IS. FIGO Menstrual Disorders Committee. The two FIGO systems for normal and abnormal uterine bleeding symptoms and classification of causes of abnormal uterine bleeding in the reproductive years: 2018 revisions. *Int J Gynaecol Obstet*. 2018 Dec;143(3):393–408. DOI: 10.1002/ijgo.12666. Epub 2018 Oct 10.
37. Nikoo S, Ebtekar M, Jeddi-Tehrani M, Shervin A, Bozorgmehr M, Vafaei S, et al. Menstrual blood-derived stromal stem cells from women with and without endometriosis reveal different phenotypic and functional characteristics. *Molecular Human Reproduction*. 2014;20(9):905–918. DOI: 10.1093/molehr/gau044.
38. Pinzauti S, Lazzeri L, Tosti C, Centini G, Orlandini C, Luisi S, et al. Transvaginal sonographic features of diffuse adenomyosis in 18–30-year-old nulligravid women without endometriosis: association with symptoms. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2015 Dec; 46(6):730–736. DOI: 10.1002/uog.14834
39. Pope CJ, Sharma V, Sharma S, Mazmanian D. A systematic review of the association between psychiatric disturbances and endometriosis. *J Obstet Gynaecol Can*. 2015;37(11):1006–1015.
40. Samaneh Y, Shahideh Jahanian S, Azadeh M, Anoshirvan K. The association of food consumption and nutrient intake with endometriosis risk in Iranian women: A case-control study. *Int J Reprod Biomed (Yazd)*. 2019 Sep 22; 17(9):661–670. DOI: 10.18502/ijrm.v17i9.5102.
41. Shin YJ, Kwak DW, Chung JH, Kim MY, Lee SW, Han YJ. The Risk of Preterm Births Among Pregnant Women With Adenomyosis. *J Ultrasound Med*. 2018. 2018 Aug;37(8):1937–1943. DOI: 10.1002/jum.14540.

42. Van S, Duan H, Zhang Y, Sun FQ. Abnormal activation of RhoA / ROCK-I Signaling in the Junctional zone of smooth muscle cells in patients with Adenomyosis. *Reprod Sci.* 2016;23(3):333–341.
43. Vercellini P, Viganò P, Somigliana E, Fedele L. Endometriosis: pathogenesis and treatment. *Nature Reviews Endocrinology.* 2014 May;10:261–275. DOI: 10.1038/nrendo.2013.255.
44. Viganò P, Corti L, Berlanda N. Beyond infertility: obstetrical and postpartum complications associated with endometriosis and adenomyosis. *Fertil Steril.* 2015Oct;104(4):802–812. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2015.08.030.
45. Vitale SG, Capriglione S, Peterlunger I, La Rosa VL, Vitagliano A, Noventa M, et al. The Role of Oxidative Stress and Membrane Transport Systems during Endometriosis: A Fresh Look at a Busy Corner. *Oxid Med Cell Longev.* 2018Mar21;2018:7924021. DOI: 10.1155/2018/7924021.
46. Vlahos NF, Theodoridis TD, Partsinevelos GA. Myomas and Adenomyosis: Impact on Reproductive Outcome. *Biomed Res Int.* 2017. 2017: 5926470. Published online 2017 Nov 6. DOI: 10.1155/2017/5926470.
47. Wang XM, Ma ZY, Song N. Inflammatory cytokines IL-6, IL-10, IL-13, TNF- α and peritoneal fluid flora were associated with infertility in patients with endometriosis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2018;22(9): 2513–2518. DOI: 10.26355/eurev_201805_14899.
48. Xiaoyu L, Weiyuan Z, Ping J, Anxia W, Liane Z. Serum differential proteomic analysis of endometriosis and adenomyosis by iTRAQ technique. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2014;182:62–65. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2014.08.034.
49. Yilmaz B, Kilic S, Aksakal O, Ertas IE, Tanrisever GG, Aksoy Y, et al. Melatonin causes regression of endometriotic implants in rats by modulating angiogenesis, tissue levels of antioxidants and matrix metalloproteinases. *Archives of Gynecology and Obstetrics.* 2015;292(1):209–216. DOI: 10.1007/s00404-014-3599-4.
50. Zhou C, Zhang T, Liu F, Zhou J, Ni X, Huo R. The differential expression of mRNAs and long noncoding RNAs between ectopic and eutopic endometria provides new insights into adenomyosis. *Mol Biosyst.* 2016 Feb; 12(2):362–370.

Сучасні аспекти звичного невиношування вагітності

Ткаченко В.Б., к.м.н.

Визначення поняття

Звичне невиношування вагітності (ЗНВ) – одна з найбільш актуальних проблем в світовій медичній пратиці. Звичне невиношування, за визначенням ВООЗ, є наявність в анамнезі жінки 3 та більше мимовільних викиднів поспіль у термінах вагітності до 22 тижнів. За визначенням American Society for Reproductive Medicine (2015), – це наявність в анамнезі жінки 2 та більше мимовільних викиднів поспіль у термінах вагітності до 22 тижнів. Саме за таким критерієм відбувається діагностика у вітчизняній клінічній практиці, відповідно до клінічного протоколу з акушерської допомоги «Невиношування вагітності» (Наказ МОЗ України №624 від 03.11.2008 р.) З огляду на той факт, що ймовірність подальшого переривання вагітності після двох і трьох викиднів приблизно однакова, то діагноз ЗНВ можна вважати правомірним вже після двох викиднів, що відбулися послідовно.

Класифікація за МКХ-10:

- Загрозливий аборт O20.0.
- Неповний аборт O03-O03.4.
- Повний аборт O03.5-O03.9.
- Звичний викидень N96.
- Передчасні пологи O47.0.

Якщо серії цих епізодів передувала фізіологічна вагітність, то такий стан визначається як «вторинний звичний викидень», якщо ні – використовується термін «первинний звичний викидень».

Епідеміологія

Відповідно до сучасних уявлень частота самовільного переривання вагітності становить 20–25%, причому до 80% гестаційних втрат припадає на перший триместр. Ризик втрати бажаної вагітності зростає зі збільшенням числа невдач і становить 38% після двох попередніх викиднів. В даний час відомо, що близько 80% раніше непояснених випадків повторних втрат вагітності пов'язані з нерозпізнаними імунологічними порушеннями. Встановлено, що при залученні імунних механізмів в патогенез багаторазових ранніх втрат вагітності, шанс на успішне виношування без терапії після трьох викиднів складає 30%, після чотирьох – 25%, після п'яти – 5%. Якщо облік вагітностей проводять за визначенням рівня хоріонічного гонадотропіну – кількість викиднів зростає до 31%, з них в 70% вагітність перери-

вається до того моменту, коли вона може бути розпізнана клінічно. У структурі спорадичних ранніх викиднів 1/3 вагітностей переривається до 8 тижнів гестації за типом анембріонії. Протрібно пам'ятати, що при повторюваних викиднях в 80% діагностуються цитогенетичні аномалії, з них: 61% – трисомія, 12% – поліплоїдія, 10% – моносомія, в інших – транслокація хромосом. Хромосомні аномалії при першій вагітності реєструються в 5–10% випадків, після першого викидня – 20–25%, після другого – 25%, після третього – 30%, а при наступних – 40–45%.

При ЗНВ шанси на народження живої дитини у віддаленому періоді наступні: у віці 30–34 роки частота народження живої дитини становила 68%, у віці 35–39 років – 58% і знижувалась до 42% у жінок, чий вік на момент звернення перевищував 40 років. В цілому ризик виникнення ЗНВ у сестер жінок з такою патологією в 7 разів вище, а ризик спорадичних абортів в 2 рази вище, ніж у загальній популяції.

Прямі репродуктивні втрати від ЗНВ щороку становлять 36–40 тис. ненароджених бажаних дітей. Актуальність ЗНВ зумовлена не лише медичними, а й соціальними факторами, оскільки призводить до зниження народжуваності та впливає на фізичне й психічне здоров'я жінок, стан їх сімейного благополуччя та працездатність.

Етіологія

ЗНВ відбувається внаслідок зміни з боку плодового яйця або через порушення його зв'язку з материнським організмом. До переривання вагітності можуть призвести декілька факторів, що діють одночасно, або поєднуються при прогресуванні вагітності. Незважаючи на широкий спектр відомих причин розвитку птології, в 12–41% випадків встановити її неможливо.

Основні групи причин:

Соціально-демографічні: негативний вплив факторів зовнішнього середовища, расова приналежність, шкідливі звички, професійні шкідливості, незбалансоване харчування, низький соціальний статус, екстремально високий/низький репродуктивний вік матері, невлаштованість сімейних відносин.

Медичні:

- з боку ембріона/плода: генні і хромосомні аномалії (внаслідок особливостей злиття батьківських клітин та пов'язані з точковими мутаціями в наборі хромосом) складають приблизно 7–10% від усіх причин ЗНВ. Потрібно пам'ятати, що частина хромосомних поломок виникає «de novo» в гаметах батьків внаслідок порушень процесів мейозу або на ранніх стадіях розподілу зиготи, як наслідок порушень мітозу. В інших випадках поломки успадковуються від батьків. При збільшенні у подружньої пари числа викиднів зменшується ймовірність хромосомних аномалій;
- з боку матері: генетичні фактори, паритет; екстрагенітальні захворювання у жінки; анатомічні фактори, які, як правило, поєднуються з ендокринними та/або імунологічними; лейоміома матки (особливо при наявності субмукозного вузла); аномалії будови матки (сідлоподібна, дворога матка, наявність внутрішньоматкової перегородки); внутрішньоматкові синехії; істміко-цервікальна недостатність; ендокринні порушення (недостатність лютеїнової фази в фертильному циклі); гіперандрогенія та її різні форми – адреногенітальний синдром, синдром полікістозних яєчників (СПКЯ); порушення жирос-

вого обміну; цукровий діабет; порушення функції щитовидної залози (гіпо-, гіпертіреоз); гіперпролактинемія; аутоімунні стани; інфекції, чоловічий фактор і ін. Особлива увага дослідників в останні роки приділяється тромбофілічним порушенням, що призводять до ЗНВ в різні терміни, таким як первинна (генетично обумовлена) тромбофілія: дефіцит антитромбіну III, лейденська мутація, дефіцит протеїнів S і C, мутація гена протромбіну G20210A, гіпергомоцистеїнемія. Серед придбаних тромбофілій найбільш часто зустрічається антифосфоліпідний синдром (АФС) – тромбофілія імунного генезу. Серед пацієнток з ЗНВ АФС встановлюється до 42% випадків.

Щодо впливу інфекційних агентів в розвитку ЗНВ, потрібно нагадати наступне: у жінок з завершеними вагітностями діагноз хронічного ендометриту при обстеженні поза вагітністю гістологічно підтверджується в 73,1% випадків і в 86, 7% відзначається персистенція умовно-патогенних мікроорганізмів в ендометрії. При наявності уrogenітальних інфекцій відбуваються порушення процесу імплантації, що зумовлює розвиток ранніх та пізніх ускладнень вагітності. Також потребує уваги ставлення до уреapлазми, яка може бути провідником вірусної інфекції. Тому при її виявленні в генітальному тракті жінки необхідно проводити вірусологічне дослідження.

Важливо пам'ятати про вплив різних антитіл на перебіг вагітності. Аутоантитіла до фосфоліпідів можуть виникати під впливом екзогенних і ендогенних стимулів. Екзогенні стимули пов'язані з інфекційними антигенами. Антитіла, які утворюються під впливом ендогенних стимулів, пов'язані з порушенням ендотеліального гемостазу, які, в свою чергу, викликають тромбоемболічні порушення. Хочеться підкреслити, що у жінок із антитілами до фосфоліпідів майже в 50% випадків визначаються антитіла до прогестерону. Останні визначаються у 69% жінок із звичними викиднями. Ще одним із факторів втрати вагітності є антитіла до хоріонічного гонадотропіну людини (ХГЛ) к β -ХГЧ, які є чинниками доімплантаційних втрат внаслідок ушкодження ворсин синцитіотрофобласту і розвитку дистрофічних, некротичних змін децедуальної тканини, зниження інвазивних властивостей цитотрофобласту, порушення гестаційної перебудови спіральних артерій.

Таким чином, ЗНВ – мультифакторіальна проблема, причини якої впливають одночасно або послідовно на здатність жінки виношувати вагітність до терміну пологів. При цьому важливим є той факт, що генетична програма плода розвивається в умовах генетичної програми матері, а також залежить від взаємодії певних спадкових факторів (мутацій чи алельних поліморфізмів) та факторів оточуючого середовища. При цьому мутації з часом накопичуються.

Патогенез

- Теорії, які сьогодні визначають патогенез ЗНВ, мають глибоку історію. Перші праці з акушерства та гінекології належать до II ст. до н.е Сорану Ефесьському. Вперше в науковій літературі в 1847 році був застосований термін *missed abortion*. Відомості, що феномен запліднення є реакцією антиген-антитіло, з'явилися з 1912 р. В 1934 р. був отриманий в кристалічному вигляді прогестерон. Перший мета-аналіз щодо зниження частоти передчасних пологів при застосуванні прогестерона вийшов у 1985 році. Наприкінці XX сторіччя була визначена концептуальна формула (теорія переключення імунної від-

повіді під час вагітності), згідно з якою $Th1 < Th2$, що забезпечує фізіологічний перебіг вагітності. $Th1$ хелпери переважно сприяють розвитку клітинної імунної відповіді, внаслідок активації макрофагів; $Th2$ хелпери активують В-лімфоцити, сприяючи розвитку гуморального імунної відповіді. Проте виникають клінічні питання. Чому в деяких випадках застосування ендogenous прогестерону з лікувальною і профілактичною метою не завжди призводить до $Th2$ імунної відповіді? Чому дотримання клінічних протоколів надання медичної допомоги не завжди виявляються ефективними для забезпечення фізіологічного перебігу вагітності?

- Науковий аналіз ефективності гормональної терапії при ускладненому перебігу вагітності показав: ключовим фактором впливу прогестерону на репродуктивну систему є швидке та повноцінне зв'язування гормону з рецептором в клітинах тканин репродуктивних органів та імунної системи (в тому числі в нейтрофілах, а не його концентрація в крові (**NB**)).
- Відкриття в області інших підтипів Т-хелперів поглибили погляд на патогенез ЗНВ, а саме: Т-хелпери 3 (T-reg, Т-регулятори, Т-супресори), що секретують інтерлейкін-10, і трансформуючий фактор росту-beta (TGF-beta) викликають супресію імунної відповіді; Т-хелпери – 17 (Th17) продукує прозапальний цитокіни – IL-17, який сприяє розвитку аутоімунної патології; Т-хелпери 22 (Th22) – продукує прозапальний цитокіни – IL-22. Провідною установою в Україні, яка комплексно вивчає фактори прозапальної та протизапальної відповіді, а також роль системи вродженого імунітету у матері в плаценті та у новонародженого в розвитку ЗНВ, є ДУ «Інститут ПАГ ім. академіка О. М. Лук'янової НАМН України», відділення наукових проблем невиношування вагітності (керівник д-р мед. наук І.І. Воробйова) та відділення впровадження та вивчення ефективності сучасних медичних технологій в акушерстві та перинатології керівник (д-р мед. наук Н. Я. Скрипченко). Ми вважаємо, що на сучасному етапі для успішної клінічної роботи дослідження в області імунології репродукції повинні рухатись від вивчення «імунологічного профілю» при загрозі викидня до прогнозування ускладнень вагітності з використанням імунологічних та інших лабораторних показників.
- Яким же чином виникає ЗНВ після першої її втрати? Протягом вагітності в материнський кровотік потрапляють невеликі фрагменти ворсин хоріона, мікрочастинки синцитіотрофобласту, ДНК плода. При цьому допускається до 1% чужорідних клітин від загального числа клітин індивіда. Надмірне збільшення числа клітин мікрохімер плодового походження в організмі матері призводить до розвитку аутоімунних та цитотоксичних реакцій, що призводять до відторгнення плаценти та плода. Розвиток клітин пам'яті відбувається після зниження кількості антигену або при його зникненні. Під час наступної вагітності відбувається їх розвиток та диференціювання з розвитком хибного кола змін, що призводять до невиношування. За цією простою схемою стоять складні нейро-ендокринно-імунно-гемостазіологічні відносини в триаді мати-плацента-плід. Якщо розглянути перебіг процесів у жінок із ЗНВ в І триместрі, слід зазначити, що у 7–10% випадків встановлюються генетичні порушення, які найчастіше успадковані від батьків. Статистика свідчить, що до 50% спорадичних викиднів обумовлено хромосомними ано-

маліями, генетичні аномалії виявляються у 82% абортусів, якщо переривання вагітності відбулося до 6–7 тижнів. Саме на цьому факті заснований погляд про відмову від зберігаючої терапії до 11–12 тижнів в ряді країн. Проте консенсусу щодо цього питання немає. Потрібно проводити пояснювальну роботу з подружжям, щоб надати інформацію про фактори зворотнього і незворотного впливу, прогностичну значущість рекомендованих засобів лікування.

Повна згода сучасних дослідників знаходиться в площині значущості процесів, що відбуваються в 1 триместрі вагітності. Відомо, що цитотрофобластична інвазія в ендометрій, програма розвитку екстраембріональних структур залежить від обох батьків.

Відома роль статевих та стероїдних гормонів у забезпеченні фізіологічного перебігу вагітності. Клінічний аналіз динаміки концентрації гормонів в крові у жінок з ЗНВ надає можливість прогнозувати акушерські події та заходи їх попередження. Ці відомості загальновідомі.

Проте є процеси, які передують гормональним впливам. Про що треба пам'ятати в цьому зв'язку? Всі біологічні процеси (до речі, як і суспільні) потребують залучення енергоносіїв. Важливим етапом у розумінні патогенезу невиношування вагітності є розуміння ролі циклічних нуклеотидів (цАМФ – циклічний аденозин-3',5'-монофосфат і цГМФ – циклічний гуанозин-3',5'-монофосфат) клітинних регуляторів нервових і гормональних впливів. Впродовж фізіологічної вагітності підвищується синтез статевих гормонів, катехоламінів, серотоніну та інших біогенних стимуляторів. Це супроводжується поступовим підвищенням вмісту цАМФ в крові для забезпечення необхідного рівня метаболізму в міометрії та у плода макроергичними сполуками для блокування скоротливої діяльності матки. Період активного підвищення вмісту циклічних нуклеотидів в сироватці крові співпадає з періодом активного формування судин плаценти та з підвищенням продукції оксиду азоту, в синтезі якого цГМФ приймає безпосередню участь.

Доведено, що зниження вмісту цАМФ в сироватці крові викликає зниження β -адренорецепторного гальмуючого впливу на м'язи матки, а також порушує реалізацію, залежних від циклічних нуклеотидів, ефектів естрогенів. В умовах гіпоксії на тлі зниження вмісту цАМФ відбувається стимуляція виробки простагландинів E2, що сприяє посиленню клінічних проявів загрози переривання вагітності. При цьому прогестерон є інгібітором активності фосфотидилестерази. Гальмування активності останньої може призводити до збільшення концентрації цАМФ у крові. Це дозволяє розглядати прогестеронову недостатність як один з чинників зменшення вмісту цАМФ в крові та свідчить про розлад механізмів гормональної рецепції на рівні клітин, порушення матково-плацентарного кровоплину, розвиток плацентарної недостатності та розвиток симптомів загрози переривання вагітності. Відомо, що цГМФ є провідною мішенню оксиду азоту (NO), основні функції якого реалізуються шляхом підвищення концентрації цГМФ. Зниження виробітку цГМФ у жінок із звичним невиношуванням спричинює рецепторні порушення в реалізації ефектів оксиду азоту. Тобто дефіцит енергосубстратів є фактором порушення тону матки при зазрозі переривання вагітності. Цей факт потрібно враховувати при складанні комплексу лікувальних заходів.

За сучасною уявою, NO відіграє роль універсального регулятора багатьох фізіологічних процесів, до складу яких входить підтримка імунного статусу, цитотоксичної активності макрофагів (макрофаги в деяких станах здатні до інгібіції проліферації лімфоцитів завдяки NO-залежному механізму). Оксидом азоту в значній мірі підтримується інтенсивність кровообміну між судинами матки і плаценти. Основна роль NO пов'язана з вазодилатацією і гальмуванням процесу агрегації і адгезії тромбоцитів. Тим самим, оксид азоту виступає як речовина, яка покращує мікроциркуляцію (за рахунок розслаблення гладких м'язів судин) і покращує реологічні властивості крові. Тому стає зрозуміло, що нестача NO призводить до порушення мікроциркуляції і сприяє розвитку плацентарної недостатності. Деадаптація механізмів регуляції тону м'язів призводить до підвищення контрактильної активності міометрія. Постійний гіпертонус матки передуює розвитку вазоконстрикції матково-плацентарних судин і порушенню мікроциркуляції. В свою чергу, вазоконстрикція судин матково-плацентарного комплексу сприяє пригніченню продукції NO і виникненню гіпертонусу міометрія. Нормалізація продукції цАМФ і цГМФ та NO визначає ефективність лікування загрози переривання вагітності.

Роль інфекційного чинника на перебіг вагітності відома і полягає в порушенні чутливості гормональних рецепторів до впливів, зменшенні потужності місцевого імунітету та надмірній активації прозапальної відповіді, особливо при індивідуальних генетичних характеристиках факторів вродженого імунітету. Слід зазначити, що тератогенна дія вірусу проявляється у перші 4–12 тижнів вагітності, враховуючи більш інтенсивний їх розвиток в клітинах, наділених високим рівнем метаболізму. Інфікування плоду в більш пізні терміни вагітності не призводить до формування грубих дефектів розвитку, проте може викликати утробне інфікування та надмірний розвиток прозапальних реакцій, багатоводдя, передчасний вилив навколоплодових вод, хоріоамніонит, передчасне відшарування нормально розташованої плаценти, плацентарну недостатність, хронічний дистрес плода, затримку внутрішньоутробного росту плода та втрати вагітності.

Запальний процес при хронічному ендометриті активують цитокіни, фактори росту і протеолітичні ферменти. Останні стимулюють проліферацію клітин, ангіогенез, новий викид цитокінів, факторів росту, що замикає патологічне коло. Особливістю виявлених дисфункцій у вагітних із загрозою переривання є зниження концентрації секреторного імуноглобуліну, падінням рівня лізоцима, різким пригніченням лактобацилярної флори на тлі порушення рецептивності слизової шийки матки.

Тобто, запальні захворювання нижнього відділу уrogenітального тракту, викликані умовно-патогенними мікроорганізмами, в більшості випадків носять хронічний характер з рецидивами. Вираженість клініко-лабораторних ознак залежить від порушень в системі вродженого імунітету, складу мікробіоценозу та гормональної дисфункції.

Розвиток молекулярної біології дозволив поглибити знання щодо місця, ролі, потужності впливу різних метаболічних ланок на розвиток подій при ЗНБ. Перші національні дослідження щодо ролі молекулярно-генетичних предикторів невиношування вагітності у жінок української нації розпочаті у відділенні наукових проблем невиношування вагітності та відділення впровадження та вивчення

ефективності сучасних медичних технологій в акушерстві та перинатології у 2012 році (фундаментальна НДР «Вивчити молекулярно-генетичні ланки патогенезу невиношування вагітності», № держреєстрації 01.12.U002127п). Генетичні поліморфізми призводять до появи білкових продуктів зі зміненими фізико-хімічними властивостями і нетиповими параметрами функціональної активності. Тобто, функціонально ослаблені алелі генів є сумісними з народженням та життям, але за певних умов сприяють розвитку захворювання.

Нами проведено аналіз ролі та місця генів різних класів: аналіз алельного поліморфізму досліджуваних генів (варіанту A313G гену GSTP1, поліморфного варіанту T6235C гену CYP1A1, поліморфного варіанту G20210A гену FII, поліморфного варіанту G1691A гену FV, поліморфного варіанту C677T гену MTHFR, поліморфного варіанту C807T гену GP1a, поліморфного варіанту (-351A/G) гену ESR1, поліморфного варіанту (-397 C/T) гену ESR1, поліморфного варіанту 4a/4b гену eNOS, поліморфного варіанту I/D гену ACE, поліморфного варіанту C781T гену IL-8, поліморфного варіанту (-592C/A) гену IL-10, поліморфного варіанту -1082G/A гену IL-10, поліморфного варіанту C79G гену ADRB2, поліморфного варіанту (-174G/C) гену IL-6).

Розподіл долі носіїв протективних алелів досліджуваних генів у жінок з невиношуванням показав роль різних систем у формуванні патогенезу захворювання і дозволив встановити протективні поліморфізми досліджуваних генів при окремому їх аналізі. Застосування специфічних математичних моделей, що використовуються для підтвердження валідності генетичних показників, дозволило встановити, що за деякими поліморфізмами жінки української нації мають відмінності від жінок інших націй. Цитокиновий дисбаланс, який запускає запальний процес з розвитком ендотеліальної дисфункції, займає провідне місце серед факторів ризику передчасного переривання вагітності. Визначення кількості поліморфних варіантів успішної вагітності дозволяє скласти індивідуальну програму підготовки до неї та спланувати її супровід. Планування вагітності повинно стати свідомим для батьків, які розуміють природу можливих ускладнень вагітності, необхідність спостереження і власну відповідальність за виконання рекомендацій лікаря.

Дослідження генів кандидатів розвитку невиношування вагітності показують, що спадкові тромбофілії призводять до невиношування вагітності. Їх частота при синдромі звичної втрати плоду сягає 30%. До найпоширеніших тромболітичних станів, які призводять до репродуктивних втрат, відносять антифосфоліпідний синдром (АФЛС), дефіцит антитромбіну III, дефіцит протеїну С, дефіцит протеїну S, мутацію V фактору G1691A (FV Leiden) (синоніми Arg506Glu, R506Q), мутацію гену протромбіну G20210A (II фактор) і метіленететрагідрофолатредуктази (MTHFR C677T).

Згідно з нашими даними, родинний тромботичний анамнез стає фактором ризику невиношування вагітності – в 22,9%, власний тромботичний анамнез – у 22,2% жінок, 43,3% – антифосфоліпідний синдром.

Важливим моментом, що спричиняє порушення гормональної регуляції, є факт наявності патологічних поліморфізмів генів естрогенових рецепторів у жінок української нації – поліморфного варіанту α (ESR1) -351 A/G в 86%, поліморфного варіанту -397 C/T в 62% випадків. Відошення шансів на розвиток невиношування за цими варіантами естрогенового впливу дорівнює 26,7.

Наші дослідження, до речі, підтверджуються й іншими дослідженнями. В 68% випадків порушення роботи генів тромбофілії і естрогенових рецепторів є причиною первинного порушення фолікулогенезу та неповноцінної децидуалізації ендометрію, що є передумовою ранніх та пізніх акушерських ускладнень.

Наявність патологічних поліморфізмів хоча б за 5 генами з різних класів або 2–3 генів-тромбофілій підвищують ризик невиношування у 32–54 рази.

Дослідження дозволили виявити одночасний вплив від 5 до 11 патологічних поліморфізмів генів у обстежених жінок.

Мутації можуть накопичуватися. Тому наявність в анамнезі артіфікаційних абортів, тривалий прийом гормональних контрацептивів, запальний анамнез збільшує вплив дії сукупності гетерозигот (генів гормональних рецепторів, детоксикації, ендотеліальної системи, цитокінів) на розвиток патології в 1 триместрі вагітності.

Найбільш частим сполученням генів у жінок з невиношуванням є наступні комбінації факторів:

- гетерозигота поліморфного варіанту (–351A/G) гену ESR1 або поліморфного варіанту (–397 C/T) гену ESR1 + гетерозигота поліморфного варіанту –1082G/A гену IL-10, поліморфного варіанту C79G гену ADRB2+ гомозигота гену (варіанту A313G гену GSTP1 та гомозигота поліморфного варіанту C677T гену MTHFR + обтяжений запальними захворюваннями гінекологічний анамнез;

ESR1 поліморфного варіанту 4a/4b гену eNOS, поліморфного варіанту I/D гену ACE, поліморфного варіанту C781T гену IL-8, поліморфного варіанту (–592C/A) гену IL-10, поліморфного варіанту –1082G/A гену IL-10, поліморфного варіанту C79G гену ADRB2, поліморфного варіанту (–174G/C) гену IL-6 + високий рівень сприйняття стресу.

Підвищення синтезу кортизолу призводить до зсуву імунної відповіді у бік Th-1 відповіді з переважаанням секреції прозапальних цитокінів. Такі нейро-імунно-гормональні дисоціації сприяють синтезу простагландинів E2 та F2 α , підвищенню чутливості α 1-адренорецепторів матки, через які катехоламіни чинять свій контрактильний вплив на матку. Чому важлива психодіагностики в клініці невиношування вагітності?

Відомо, що деякі особистісні характеристики відносять до індивідуальних генетичних ознак, а система регуляції гомеостазу має особистісну природу. Вплив психіки на експресію генів відбувається через механізми нейроімунологічного регулювання транскрипції білка і стан рецепторного апарату. При цьому нейрони і лімфоцити мають однакові рецептори для кортикотропіну, вазопресину, β -ендорфіну, через які відбувається обмін інформацією між імунною та центральною нервовою системами.

Аналіз алейного поліморфізму генів (поліморфного варіанту C781T гену IL-8, поліморфного варіанту (–592C/A) гену IL-10, поліморфного варіанту –1082G/A гену IL-10; поліморфного варіанту (–174G/C) гену IL-6, поліморфного варіанту G753A гену TLR2; поліморфного варіанту C399T гену TLR4; поліморфного варіанту G2848A гену TLR9; поліморфного варіанту C509T гену TGF- β 1; поліморфного варіанту G308A гену TNF α ; поліморфного варіанту Pro β 1 гену PGR та їх зв'язок із гормональними, імунними, біохімічними та психологічними особливостями жінок з невиношуванням дозволив з'ясувати деталі розвитку прозапальних процесів

у жінок із ЗНВ. Чому не у всіх вагітних з інфікуванням розвиваються акушерські ускладнення, пов'язані з запальними реакціями? Відповідь на це питання знаходиться у площині особливостей імунної відповіді жінки. Встановлено, що формуванню режиму імуномодуляції сприяє значне збільшення секреції IL10 і TGF- β у носіїв алеля A і генотипа AA (C592A) гена IL10, а також алеля T і генотипа TT (C509T) гена TGF- β . Є зв'язок між ушкодженням ендотелію і особливостями індивідуальних психологічних ознак.

Яким чином це можна пояснити? Відправною точкою запуску процесів, що порушують імунну відповідь організму вагітних з невиношуванням на бактеріальний або вірусний агент є особливості молекулярних Toll-подібних рецепторів у зовнішній мембрані імунокомпетентних клітин, рецепторів цитокінів та прогестерону, які забезпечують рецепцію. Нагадаємо, що це найважливіший фактор біологічних впливів. Активація запальної відповіді в системі мати-плацента-плід у жінок з бактеріальним або вірусним інфікуванням відбудеться тільки при наявності молекулярно-генетичних передумов. При цьому у жінок з фізіологічним перебігом вагітності переважають протизапальні генотипи високої експресії генів IL4, IL10, TGF- β та переважання генотипу T2/T2 гену рецептора прогестерона, який відповідає за підвищену експресію цього рецептора. Найбільший вклад у розвиток невиношування вагітності надає генотип TA гену TLR2 (ВШ= 11,34); генотип C/TIL4 (ВШ=2,74); генотип G/A гену TLR9 (ВШ=3,71); генотипу T1/T1 гену PGR (ВШ=2,25); генотипу C/C гену TGF- β 1 (ВШ=1,41); генотип C/T гену IL-8 (ВШ=2,01); генотип A/A гену IL-10 (ВШ=14,58); генотип A/A гену TNF α (ВШ=2,54); генотип T/T гену IL-1 β (ВШ=3,53); генотип C/T гену IL-4 (ВШ=2,74).

Яким чином порушення системи гемостазу впливають на розвиток подій, що призводять до ЗНВ? Вагітність сама по собі є станом, що в 5–6 разів збільшує ризик венозних тромбозів. Крім того, компоненти системи гемостазу є медіаторами запалення. Таким чином, генетично обумовлені і придбані зміни гемостазу активують прозапальну відповідь і формують прокоагуляційний потенціал, який є етіопатогенетичним фактором акушерських ускладнень. Наявність додаткових факторів ризику тромбозів може потенціювати ефекти тромбофілії у вагітних.

Тому ще раз хочемо підкреслити про необхідність виявлення усіх можливих етіологічних чинників у кожної жінки з ЗНВ.

З кожним роком з'являється все більше даних щодо впливу системи детоксикації в розвиток патології вагітності (зокрема глутатіон-S-трансферази). Система глутатіону приймає участь в реалізації цілого ряду важливих фізіологічних процесів, в тому числі в регуляції клітинної проліферації, в обміні простагландинів та лейкотриєнів, в регуляції функціональної активності лімфоцитів та в механізмах апоптозу. Все це дозволяє розглядати обмін глутатіону в якості механізмів забезпечення неспецифічної резистентності організму, через які формуються ускладнення вагітності в різні терміни. Дослідження впливу поліморфізму генів детоксикації показали зв'язок делеційного варіанту GSTT1 ембріонів з наявністю у них TORCH-інфікування, що визначає складові патогенетичного персоніфікованого лікування ЗНВ. У жінок-носіїв GG гену глутатіонтрансферази порушення в цій системі є самостійним пусковим механізмом розвитку невиношування з ранніх термінів вагітності. Це відбувається внаслідок багатьох механізмів: первинного виснаження запасів відновленого глутатіону при глутатіоновій кон'югації, підвищення

впливу активних форм кисню відносно зниження резервів ферментів системи відновлення глутатіону, надмірного утворення проміжних продуктів метаболізму, порушень енергетичного метаболізму клітин, прямого ушкодження ферментів обміну глутатіону та процесів їх біосинтеза, критичного використання глутатіону в підтримці нативної структури макромолекул. Все це визначає запуск патологічного каскаду порушень ще з етапу імплантації та плацентації.

Фізіологічна вагітність залежить від переваги Th2-цитокінів (IL-4, 5, 10, 15 та ін.). Вони сприяють розвитку трофобласта, контролюють ангиогенез, підвищують продукцію ХГЛ, а також здійснюють імуносупресію. Th1-цитокіни (фактор некрозу пухлини α – ФНП α , IL-2, IL-12 та ін.) – руйнують клітини трофобласта, активують каскад коагуляції і стимулюють діяльність натуральних кілерів (NK). На сьогодні, доказана роль ендогенного прогестерону в попередженні реакції відторгнення плода, а саме: ендогенний прогестерон може пригнічувати продукцію Th1-цитокінів і зміщувати баланс Th1/Th2 у бік переважання Th2. У момент взаємодії прогестерону з рецепторами T-клітин CD8+ продукують прогестероніндукований блокуючий фактор (PIBF), який спрямовує імунну відповідь матері на ембріон в бік менш активних імунних клітин CD56 + CD16 +. При цьому імунна відповідь матері здійснюється через Т-хелпери II типу (Th II), які продукують регуляторні інтерлейкіни. При низькій концентрації прогестерону або ураженні його рецепторів, продукція прогестероніндукованого блокуючого фактора зменшується.

Цікаво, що підвищена NK-цитотоксичність відзначається при первинному ЗНВ, що може бути свідченням його зв'язку з вродженим імунітетом. Формування імунітету проти специфічного чоловічого НУ-антигену грає роль в розвитку вторинного ЗНВ, що свідчить про взаємозв'язок останнього з придбаним імунітетом.

Враховуючи сучасний погляд на феномен переключення імунної відповіді ми пропонуємо наступну формулу успішної вагітності:

$Th1 < Th2 + Th3 + \text{активність факторів вродженого імунітету} + \text{вплив індивідуальних психологічних ознак.}$

Наша концепція (причинно-наслідковий зв'язок) розвитку невиношування вагітності полягає в наступному: генетичні та психологічні передумови у жінок з обтяженим запальними захворюваннями статевих шляхів різного походження призводять до активації прозапальної відповіді з подальшим розвитком синдрому гіперкоагуляції і плацентарного тромбозу, які в умовах порушення роботи рецепторів до естрогенів та прогестерону, викликають комплекс нейро-імунно-гуморальних змін з розвитком плацентарної дисфункції та активації скорочувальної активності міометрію, що призводить до передчасного переривання вагітності. Спектр генетичних варіантів, що відповідають за тромбофілії та запалення в більшій мірі, ніж одиночні поліморфізми, формують кумулятивний ризик звичного невиношування вагітності.

Таким чином, невиношування вагітності є мультифакторіальним захворюванням – результатом дії «функціонально ослаблених» варіантів (алелей) багатьох генів на тлі несприятливих зовнішніх та внутрішніх факторів.

Відправною точкою запуску процесів, що порушують імунну відповідь організму вагітних з невиношуванням є молекулярні особливості Toll-подібних рецепторів в зовнішній мембрані імунокомпетентних клітин, рецепторів цитокінів і проге-

стерону, які забезпечують молекулярну рецепцію з подальшим включенням значущих для збереження вагітності компонентів спадкового імунітету.

Активация запальної відповіді в системі мати-плацента-плід у жінок з бактеріальним або вірусним утробним інфікуванням відбудеться тільки при наявності молекулярно-генетичних передумов. Вона активується молекулами вродженого імунітету та ініціює каскад запальних процесів, в яких задіяні фактори адгезії нейтрофілів і ендотелію судин матково-плацентарного комплексу. Це призводить до порушення мікроциркуляції в плаценті, блокаді рецепторного апарату міометрія, порушенню впливу прогестерону на міометрій, що викликає передчасне переривання вагітності.

Що це дає клінічно та практично? По-перше, дозволяє удосконалити лікування жінок з невиношуванням, шляхом обґрунтування застосування в комплексі терапії препаратів імунної та антимікробної дії для профілактики невиношування та його наслідків. Традиційна терапія невиношування вагітності у жінок групи ризику не може попередити ранні прегравідарні зміни в ендометрії які пов'язані із генетичною схильністю до гормональних рецепторних та імунних порушень. По-друге, дозволяє удосконалити прегравідарну роботу із майбутніми батьками, які мали в анамнезі численні втрати плода або новонародженого внаслідок визначення персональних ризиків розвитку ранніх та пізніх втрат.

Фізичні вправи не підвищують ризик самовільного абортів, а ліжковий режим не знижує ризик звичного викидня. Тривалий контакт на виробництві з такими речовинами, як миш'як, анілін, бензин, етиленоксид, формальдегід, може збільшувати ризик викидня в 2–3 рази. Використання побутових електроприладів, робота на персональному комп'ютері не підвищують частоту самовільних викиднів.

Тобто патогенез ЗНВ визначає принципи сучасної діагностики та персоніфікованої терапії.

Патоморфологія

За даними наших досліджень було встановлено вплив про- та протизапальних факторів на плаценту та хоріон. В розвитку ЗНВ в 5–12 тижнів вагітності істотну роль відіграє порушення співвідношення цитокінів у вигляді збільшення експресії TNF- α в усіх структурах ендометрію та ворсинчастого хоріону, зниження експресії CD31, TNF- α в ендотелії спіральних артерій, внутрисудиному і інтерстиціальному цитотрофобласті. Вони складають структурну основу первинної плацентарної дисфункції.

Мимовільним викидням в I триместрі у жінок із ЗПН передують структурні зміни в ендометрії, пов'язані з уповільненням децидуалізації, вогнищевим запаленням, редукцією цитотрофобластичних проліфератів, недостатністю першої хвилі цитотрофобластичної інвазії, порушенням гестаційного ремоделювання ендометріальних фрагментів спіральних артерій. У ворсинчастому хоріоні відбувається порушення росту і зменшення площі ворсин, уповільнене диференціювання мезенхімальних ворсин, їх гіповаскуляризація, набряк і склероз.

Структурно-функціональні розлади в ендометрії в період імплантації у жінок із ЗНВ проявляють себе такими особливостями. Морфологічні ознаки хронічного ендометриту наступні:

- а) інфільтрати з лімфоїдних елементів та плазматичних клітин;
 - б) поліморфноядерні лейкоцити і гістіоцити;
 - в) наявність в стромі ендометрія плазматичних клітин;
 - г) вогнищевий або дифузний фіброз стромы;
 - д) склеротичні зміни стінок спіральних артерій ендометрію.
- Гістологічні зміни в хоріоні при звичному невиношуванні представлені:
- а) сладжуванням еритроцитів і тромбозом межворсинчастого простору в області ворсинчастого дерева;
 - б) порушенням васкуляризації в хоріоні, дистрофією, гіпоплазією і некрозом ворсин;
 - в) формуванням тромбів в умовах вираженої запальної клітинної інфільтрації гравідарного ендометрія.

Клініка

У жінок із ЗНВ під час теперішньої вагітності клінічна картина в 1 половині вагітності (болі внизу живота та наявність або відсутність кров'янистих виділень) залежить від того, яким чином плодове яйце зберігає зв'язок із стінкою матки.

Клінічна діагностика самовільного викидня ґрунтується на виявленні наступних ознак:

- підтвердження факту наявності маткової вагітності (затримка менструації, сумнівні і вірогідні ознаки вагітності);
- поява больового симптому, симптому патологічних (кров'яних) виділень із статевих шляхів і зміни з боку тіла і шийки матки.

Крім аналізу анамнестичних і клінічних даних для постановки діагнозу можна використовувати результати УЗД органів малого тазу.

Залежно від вираженості клінічних симптомів розрізняють наступні стадії самовільного переривання вагітності: загрозливий викидень, викидень, що почався, аборт в ході, неповний аборт, повний аборт.

При загрозливому самовільному викидні відмічається відчуття тяжкості або незначні болі в нижніх відділах і в області крижів. Кров'яні виділення із статевих шляхів, як правило, відсутні. Матка збільшена відповідно терміну затримки менструації, зміни з боку вагінальної частини шийки матки відсутні.

При самовільному викидні, що розпочався, ступінь вираженості больового симптому збільшується, з'являються незначні або помірні кров'яні виділення із статевих шляхів. Розміри матки відповідають терміну вагітності, шийка матки збережена, канал її закритий або злегка відкритий.

Аборт в ході характеризується появою переймоподібних болей в нижніх відділах живота, посиленням ступеню вираженості симптому кров'яних виділень. При бімануальному дослідженні – матка відповідає за розмірами терміну затримки вагітності, вагінальна частина шийки матки укорочена, розм'якшена, канал шийки матки розкритий (плодове яйце може знаходитися в цервікальному каналі, у зв'язку з чим нижній полюс його може бути доступний для пальпації).

Аборт в ході може завершитися неповним абортom, коли плодове яйце частково вигнане з порожнини матки. У матці затримуються плодові оболонки, хоріальна тканина плаценти. Клінічна картина неповного самовільного викидня характеризується наявністю незначного болю в нижніх відділах живота, незначними або

помірними кров'яними виділеннями із статевих шляхів. Тіло матки може бути збільшене, але не відповідає терміну затримки менструації.

Пацієнтки з повним самовільним викиднем за лікарською допомогою, як правило, не звертаються. Діагноз встановлюється ретроспективно, ґрунтуючись на даних анамнезу, результатами УЗД.

При вагітності, що не розвивається, після загибелі плодового яйця скоротлива активність матки відсутня, загибле плодове яйце не вигнане з матки, а піддається вторинним змінам (відбувається аутоліз/ муміфікація ембріона/ плода, навколоплідні води поступово реабсорбуються). Залежно від тривалості перебування мертвого ембріона/ плода в матці (особливо в 2 триместрі – понад 4–6 тижнів) може виникнути кровотеча, обумовлена розвитком ДВС-синдрому.

При ІЦН найчастіше переривання вагітності починається з передчасного вилиття навколоплідних вод (внаслідок інфікування і порушення цілісності плодових оболонок). Викидень відбувається достатньо швидко, скарги на болі, що передують розвитку ІЦН незначні, що потребує своєчасного контролю стану шийки матки у жінок груп ризику.

Критерії діагностики

Принципи діагностики полягають в тому, що пацієнтки з ЗНВ повинні бути обстежені на виявлення всіх можливих факторів ризику, і ці дослідження не повинні припинятися після виявлення першого фактора через економічні чи будь-які інші міркування (**NB**).

Обстеження жінок потрібно проводити в родопомічних закладах надання високоспеціалізованої допомоги, враховуючи особливості діагностики, аналізу даних та мінімізації матеріальних витрат та втрат плода внаслідок незворотніх ускладнень вагітності.

Після втрати вагітності необхідно провести пошук можливих причин, що не були враховані до цього; провести ранню реабілітацію ендометрія за результатами патогістологічного дослідження; визначити оптимальний інтервал до наступної вагітності. Виявлення порушень каріотипу у будь-кого з батьків є показанням до консультації клінічного генетика. Це допомагає, по-перше, встановити вірогідність народження дітей без застосування допоміжних репродуктивних технологій, по-друге – визначити показання для проведення цитогенетичного дослідження плідного яйця (плода) у якомога ранньому терміні вагітності.

Принципи прегравідарої діагностики:

- загальноклінічне обстеження та визначення імунних антирезус-антитіл при наявності резус-конфлікту в анамнезі;
- оцінка морфофункціональних характеристик ендометрію в різні фази циклу для подальшого відновлення рецептивної активності структур ендометрію;
- визначення гормонів в крові динаміці циклу;
- оцінка інфекційного статусу (мікроскопія вагінальних мазків, ПЦР-діагностика уrogenітальних інфекцій, бактеріологічний посів із визначенням чутливості до антибіотиків в різних біотопах, вірусологічні дослідження, TORCH-комплекс);

- визначення антитіл IgM та IgG до фосфоліпідів, вовчаковий антикоагулянт, та їх кофакторів (β2-глікопротеїн-1, протромбін), розширене дослідження системи гемостазу;
- ультразвукове дослідження органів малого тазу, доплерометрія кровотоку в маткових артеріях для діагностики стану ендометрію та виявлення недостатності лютеїнової фази циклу (в динаміці менструального циклу), діагностика пухлиноподібних захворювань матки та додатків, особливостей розвитку та структури матки;
- оцінка імунного статусу (гуморальний та клітинний імунітет, факторів вродженого імунітету);
- оцінка соматичного стану жінки. Щодо жінок, у яких репродуктивні порушення, найімовірніше, пов'язані з АФА, слід мати на увазі, що інші аутоантитіла можуть бути присутніми одночасно з АФА. У жінок з позитивними результатами дослідження на АФА необхідно виключити супутню активацію інфекції або вакцинацію незадовго до дослідження. Це пов'язано з тим, що деякі інфекційні збудники (*Helicobacter pylori*, вірус гепатиту С, *Haemophilus influenzae*, *Neisseria gonorrhoeae*, анатоксин правцевий) є тригерами для формування антитіл, спрямованих не тільки на епітопи мікроорганізмів, але і на епітопи фосфоліпідів / білків, що призводить до молекулярної мімікрії між ними. Визначення зазначених вище антитіл (аутоантитіл, перехресно реагують антитіл) полегшує вибір відповідного лікування в цій групі жінок;
- консультація медичного психолога;
- консультація та обстеження чоловіка андрологом;
- міомектомія, повинна бути рекомендована як метод вибору у більшості жінок, які планують збереження фертильності з урахуванням прогностичних факторів швидкого росту вузлів.

Приблизно в половині всіх випадків невиношування вагітності повноцінне обстеження дозволяє виявити причину. Патологічні зміни, виявлені при обстеженні, повинні бути усунені до наступної спроби зачаття.

За результатами комплексу досліджень надають консультацію щодо індивідуальної програми прегравідарної підготовки для подружжя. Після лікування надаються рекомендації про можливість запліднення.

Під час запланованої бажаної вагітності супровід вагітності проводять відповідно до Клінічного протоколу з акушерської допомоги «Невиношування вагітності», затвердженого наказом Міністерства охорони здоров'я України від 03.11.2008 № 624.

Важливим є раннє звернення (до 5–6 тижнів гестації) для можливості ранньої лабораторної та ультразвукової діагностики особливостей розвитку ембріону та екстраембріональних структур. Для покращення прогнозу перебігу вагітності рекомендується дослідження експерт-рівня в динаміці за триместрами з визначенням особливостей прикріплення пуповини, особливостей розвитку плаценти, оцінка кровотоку в центральних та периферичних ділянках плаценти.

Лабораторна діагностика повинна ґрунтуватися на:

- визначенні концентрації в крові хоріонічного гонадотропіну людини (в динаміці), прогестерону (в динаміці), кортизолу, пролактину, андрогенів, плацентарного лактогену, гормональної кольпоцитології для формування лікувального гормонального протоколу;

- ранньому розширеному дослідженні системи імунітету та генетичних передумов розвитку інфекційних ускладнень;
- контролі гемостазіограм;
- визначенні рівня гомоцистеїну;
- визначенні наявності вовчакового антикоагулянту та антифосфоліпідних антитіл з використанням стандартних тестів. Наявність позитивного результату тесту для одних і тих же антитіл (IgM і IgG) двічі з проміжком 4–6 тижнів на рівні середніх або високих титрів є підставою до встановлення діагнозу та проведення лікування. Критерії, що використовуються для визначення акушерського АФС, такі: одна втрата вагітності після терміну гестації 10 тижнів; три спонтанні аборти і більше на ранніх термінах вагітності без інших встановлених причин; прееклампсія або плацентарна недостатність, що поєднується з передчасними пологам до 34 тижнів гестації;
- оцінці мікробіоценозу піхви та сечовидільної системи у жінок з генетичними передумовами порушень вродженого імунітету в динаміці, TORCH-комплекс;
- ультразвукова рання оцінка ембріона, плода та екстра ембріональних структур;
- при наявності гематоми в ранні терміни вагітності (ретрохоріальна, ретроамніальна), навіть при 1-й вагітності – консультація гематолога;
- контроль ознак істміко-цервікальної недостатності;
- консультація подружжя у генетика, генетичний скринінг жінки;
- оцінка психофізичного профілю вагітної з визначенням рис особистості та стратегій подолання стресу.

Комплексне ехографічне обстеження пацієнток з невиношуванням є невід'ємною частиною діагностичних заходів в I триместрі гестації. При цьому доцільно використовувати трансвагінальне ультразвукове дослідження, що дозволяє провести детальний аналіз анатомічної будови ембріона і структур плодового яйця, необхідних для оцінки характеру перебігу вагітності і складання прогнозу. У I триместрі при невиношуванні вагітності оцінюють наступні ультразвукові критерії стану плодового яйця і ембріона:

1. Визначення терміну первинної візуалізації ембріона в порожнині матки.

У нормі при наявності в анамнезі регулярного менструального циклу обов'язкова візуалізація ембріона в плодовому яйці середнім внутрішнім діаметром 14 мм і більше, що відповідає 6 тиж. вагітності.

2. **Проведення вимірювання і оцінка КТР ембріона.** Для фізіологічного перебігу вагітності характерна відповідність КТР ембріона терміну гестації (нормативні таблиці). Припустимо відхилення КТР від очікуваного разом з розміром плодового яйця складає не більше 6 днів. При динамічному спостереженні наголошується адекватний приріст ембріометричних показників.

У разі ускладненого перебігу вагітності реєструється невідповідність КТР ембріона гестаційному терміну (відставання більше 7 днів). Клінічно значущим слід рахувати відставання зростання більше 2 тижнів у ембріонів з КТР < 18 мм. Таким чином, прогресуюче відставання КТР ембріона в поєднанні із зменшенням розміру плодового яйця у пацієнток з невиношуванням указує на високий ризик переривань вагітності.

3. **Оцінка життєздатності ембріона.** У нормі при ТВ УЗД реєструють серцеву активність у всіх ембріонів з КТР > 8 мм. При цьому наголошується правильний ритм

серцевих скорочень із зміною ЧСС залежно від терміну вагітності. Найменші значення зафіксовані в 6 тиж. 110 уд/хв), найбільші – в 9 тиж. гестації 172 уд/хв. Починаючи з 8 тижнів, встановлюється рухова активність ембріона. Своєчасна візуалізація адекватної серцевої і рухової діяльності є прогностичним критерієм сприятливого результату вагітності. Відсутність візуалізації серцевих скорочень у ембріонів з КТР > 8 мм і рухової активності після 8 тижнів є ознакою вагітності, що не розвивається.

Лікування

Слід підкреслити, що в зв'язку з тим, що невиношування вагітності є поліетіологічною патологією, неможливо запропонувати єдиної схеми його лікування. Лікування повинне бути патогенетичним, комплексним та обов'язково проводитися за індивідуальним планом. Медикаменти що застосовуються в комплексі лікування не повинні надавати тератогенний або ембріотоксичний ефект і повинні бути патогенетично обґрунтованими.

Складові лікування визначаються особливостями патогенезу.

Препарати прогестерона призначаються з ранніх термінів до завершення другої хвилі інвазії трофобласта. Дозу та тривалість лікування визначають індивідуально. Гестагенний препарат повинен забезпечувати адекватний зв'язок з рецептором, контроль імунних розладів, сприяти формуванню адекватного кровотоку і судинного опору з ранніх термінів вагітності. Призначення препаратів ХГЛ, та естрогенів проводять за результатами контролю гормонів в крові. При високих показниках пролактину та андрогенів в сироватці крові проводять їх корекцію.

Терапія запальних урогенітальних процесів (ерадикація патогенної та умовно-патогенної мікрофлори, бактеріально-вірусних асоціацій) проводиться з урахуванням чутливості до антибактеріальних препаратів, відновлення нормально-го біоценозу піхви. При наявності показань призначається лікування TORCH – інфекцій.

Імунологічна корекція проводиться в залежності від виявленого імунного розладу з 5–6 тижнів вагітності. Її тривалість визначається індивідуально.

Доза препаратів вітамінів групи В, препаратів 5-метілтетрагідрофолату визначається індивідуально.

Проводиться корекція порушень кровотоку в матковій артерії, рекомендуютьс доноси оксида азоту та енергопротектори.

При спадковій тромбофілії потрібно проводити тромбoproілактику, доза та склад якої залежать від розладів коагуляції. На тлі лікування низькомолекулярними гепаринами окремо або в сполученні з малими дозами ацетілсаліцилової кислоти потрібен контроль міжнародного нормалізованого відношення, АЧТВ, РФМК, продуктів деградації фібрину та фібриногену.

Терапія супутньої патології проводиться за призначеннями профільних фахівців.

Корекція істміко-цервікальної недостатності проводиться при наявності показань.

При наявності кров'яних виділень з матки призначають препарати транексамової кислоти.

Психотерапія є ефективною складовою у жінок з дезадаптивними стратегіями подолання стресу та при наявності індивідуальних психологічних ознак, які призводять до астенічних станів.

Профілактика

Специфічна профілактика ЗНВ відсутня.

Профілактику невиношування треба починати на етапі обстеження та підготовки подружжя до вагітності. Аналіз оцінки ризиків рекомендується проводити з урахуванням віку матері, супутніх захворювань, анамнезу хвороби і сімейного анамнезу, ускладнень вагітності і типу тромбофілії.

Жінки, які належать до групи ризику ЗНВ, потребують особливої уваги та спеціального обстеження, обов'язкового визначення всіх факторів, що можуть привести до втрати вагітності. Прогноз залежить від знаходження усіх можливих факторів розвитку ускладнень, що дозволить скласти персоніфікований підхід до супроводу вагітності.

У разі несприятливого наслідку вагітності, навіть першої, особливо при наявності хронічних урогенітальних інфекцій, необхідно проводити заходи відновлення морфо-функціонального стану ендометрію одразу після закінчення вагітності.

Надання медичної допомоги жінкам із ЗНВ повинно проводитись у закладах надання високоспеціалізованої допомоги.

Прогноз

Найбільш значущими епідеміологічними факторами, що визначають здатність жінки народити живу дитину, виявилися кількість викиднів в анамнезі і вік матері. Число попередніх викиднів є найбільш значущим прогностичним фактором у всіх без винятку випадках, навіть з урахуванням впливу інших факторів ризику.

Список літератури

1. Аганезов С.С. Возможности снижения риска преждевременных родов с позиции доказательной медицины / С.С. Аганезов, Н.В. Аганезова // Акушерство и гинекология. – 4. 62–68.
2. Воробйова І.І. Визначення ролі поліморфізму генів-кандидатів у передчасному перериванні вагітності різних термінів / І.І. Воробйова, Н.Я. Скрипченко, В.Б. Ткаченко, А.А. Живецька-Денисова, Н.В. Рудакова, С.М. Толкач // Перинатология и педиатрия. – 2016. 3. 61–65.
3. Воробйова І.І. Невиношування вагітності: сучасні погляди на проблему (огляд літератури) / І.І. Воробйова, А.А. Живецька-Денисова, В.Б. Ткаченко, Н.В. Рудакова, С.М. Толкач // Здоровье женщины, 2017. 3. 113–117.
4. Воробйова І.І. Оцінювання ймовірності невиношування вагітності залежно від генетичних характеристик жінки / І.І. Воробйова, Н.Я. Скрипченко, В.Б. Ткаченко, А.А. Живецька-Денисова, Н.В. Рудакова, С.М. Толкач // Слово о здоровье. – 2017. 6 (12). 20–23.
5. Воробйова І.І. Роль молекулярно-генетичних та психо-соціальних аспектів розвитку невиношування вагітності у жінок української нації / І.І. Воробйова, Н.Я. Скрипченко, В.Б. Ткаченко, А.А. Живецька-Денисова // Слово о здоровье. – 2018. 3 (15). 14–19.
6. Живецька-Денисова А.А. Імуно-генетичні підходи до діагностики невиношування вагітності як мультифакторіального захворювання / І.І. Воробйова, Н.Я. Скрипченко, Л.А. Лівшиць, С.П. Писарева, В.Б. Ткаченко, Н.В. Рудакова, С.М. Толкач, Т.С. Черненко // Методичні рекомендації. – Київ, 2016. – 30 с.

7. Живецька-Денисова А. А. Невиношування вагітності: сучасні підходи до діагностики, профілактики та лікування / А. А. Живецька-Денисова, І. І. Воробйова, В. Б. Ткаченко, Н. В. Рудакова // Перинатология и педиатрия, 2017. 2 (70). 91–98.
8. Наказ МОЗ України від 03.11.2008 р. №624 «Про внесення змін до наказу МОЗ України від 15 грудня 2003 року». Клінічний протокол «Невиношування вагітності».
9. Патология плаценты (современные аспекты) [Ю. Г. Антипкин и др.]; под ред.: Ю. Г. Антипкина, Т. Д. Задорожной, О. И. Парницкой. – Киев, 2016. – 127 с.
10. Сидельникова В. М. Невынашивание беременности: Руководство для практикующих врачей / В. М. Сидельникова, Г. Т. Сухих. – М.: ООО “Медицинское информационное агентство”, 2010. – 536 с.
11. Arck PC, Ruˆcke M, Rose M, et al. Early risk factors for miscarriage: a prospective cohort study in pregnant women. *Reprod Biomed Online* 2008;17:101–13. 16. Ghosh S, Chattopadhyay R, Goswami S, et al. Assessment of subendometrial blood flow parameters following dydrogesterone and micronized vaginal progesterone administration in women with idiopathic recurrent miscarriage: a pilot study. *J Obstet Gynaecol Res* 2014;40:1871–6.
12. Binder N. K., Evans J., Gardner D. K., Salamonsen L. A., Hannan N. J. 2014. Endometrial signals improve embryo outcome: functional role of vascular endothelial growth factor isoforms on embryo development and implantation in mice. *Human Reproduction and Embryology*. 29 (10): 2278–2286.
13. Carp H. A systematic review of dydrogesterone for the treatment of recurrent miscarriage. **Gynecol Endocrinol** 2015;31(6):422–430
14. Carp H. *Gynecol Endocrinol* 2012; 28(12): 983–990.
15. Coomarasamy A, Williams H, Truchanowicz E, et al. A Randomized Trial of Progesterone in Women with Recurrent Miscarriages. **N Engl J Med** 2015;373(22):2141–2148
16. Haas DM, Ramsey PS. Progestogen for preventing miscarriage. **Cochrane Database Syst Rev** 2013;(10): CD003511
17. Kalinka J, Szekeres-Bartho J. The impact of dydrogesterone supplementation on hormonal profile and progesterone-induced blocking factor concentrations in women with threatened abortion. **Am J Reprod Immunol** 2005;53(4):166–171.
18. Le Bouteiller P., Siewiera J., Casart Y., Aguerre-Girr M., El Costa H., Berrebi A., Tabiasco J., Jabrane-Ferrat N. 2011. The human decidual NK-cell response to virus infection: what can we learn from circulating NK lymphocytes? *J. Reprod. Immunol.* 88: 170–175.
19. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Ectopic pregnancy and miscarriage: diagnosis and initial management. CG154. December 2012. <https://www.nice.org.uk/guidance/cg154>. Accessed 16 August 2016
20. Royal Australian and New Zealand College of Obstetricians and Gynaecologists (RANZCOG). Progesterone support of the luteal phase and early pregnancy (C-Obs 29a). 2013.
21. Schindler AE et al. *Gynecol Endocrinol* 2015. Published online 15 May 2015. Schindler A. E. Рекомендации Европейского клуба прогестинов по профилактике и лечению гестагенами угрожающего или привычного невынашивания беременности / A. E. Schindler, H. Carp, R. Druckmann, A. R. Genazzani et al. // *Здоровье женщины.* – 2015. – № 6. – С. 29–31.
22. Wahabi HA, et al. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; 3: CD005943.
23. Wahabi HA, et al. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; 12: CD005943.
24. Wahabi HA, Fayed AA, Esmaeil SA, Al Zeidan RA. Progestogen for treating threatened miscarriage. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; 12: CD005943.

Передчасні пологи

Толкач С. М., к.м.н.

Актуальність проблеми передчасних пологів (ПП) обумовлена не тільки медичними, а й соціальними факторами, оскільки вони призводять до демографічних зрушень, народженню дітей з порушеннями фізичного і психічного розвитку, негативного впливу на репродуктивну функцію жінки і її психоемоційний стан.

Згідно з даними ВООЗ, щороку приблизно 15 млн. дітей народжується передчасно – це більше 10% всіх народжених дітей. Частота ПП реєструється у межах від 5 до 18% у 184 країнах світу. Слід зазначити, що частота ПП менша у розвинутих країнах і значно більша у країнах Африки і південної Азії. Крім того, переважна більшість ПП (до 80%) відбуваються на 32–37 тижнях гестації у всіх регіонах.

У всьому світі ПП є головною причиною дитячої захворюваності і смертності, а також погіршення якості подальшого життя дітей, що вижили. Ускладнення ПП складають найбільш значущу, безпосередню причину дитячої смертності – з 3,1 млн. випадків смерті в рік на її частку припадає 35%, другу (після пневмонії) причину смертності серед дітей у віці до 5 років. Перинатальна смертність недоношених новонароджених більше, ніж в 30 разів вище, ніж доношених, а мертвонароджуваність при передчасних пологах у 10–15 разів вище, ніж при своєчасних. На частку недоношених дітей припадає близько 80% ранньої неонатальної, 75% дитячої смертності і близько половини всіх випадків важких порушень неврологічного статусу.

Майже у всіх країнах з високим і середнім рівнем життя ПП є провідною причиною дитячої смертності. Крім того, народження до терміну збільшує для дитини ризик смерті від інших причин, особливо від інфекцій новонароджених.

Все це лягає важким тягарем на сім'ю, суспільство і систему охорони здоров'я. Тому ПП є одним із найбільш значущих патологічних станів з огляду на високу смертність і значний ризик розвитку довічних порушень здоров'я.

Значні успіхи у медицині і фармакології, досягнуті за останні десятиліття, майже не вплинули на частоту ПП. Це, в першу чергу, пов'язано з різноманітністю причин і патогенетичних варіантів їх перебігу. За даними ВООЗ, тільки у 7 країн світу відмічається тенденція до зменшення частоти ПП.

ПП у різні терміни вагітності реєструються з різною частотою: дуже ранні ПП (22–27 тижнів вагітності) відбуваються у 1,2% жінок, ранні ПП (28–32 тижні) – у 2,1%, ПП (33–36+6 тижнів) – у 4,7% вагітних жінок.

Термін «недоношені діти» прийнятий в 1929 році і визнаний у всьому світі. З 1974 року ВООЗ запропонувала вважати життєздатними дітей, що народилися з масою тіла понад 500 г при терміні вагітності не менше 22 тижнів гестації. З 2012

р. відповідно до рекомендованих ВООЗ критеріїв живонародження і мертвонародження існуюча система статистичного обліку була змінена. Переривання вагітності в терміні 22–27 тижнів, яке вважалося абортами пізнього терміну, було включено у статистичні показники перинатальної смертності відповідно міжнародним стандартам та вимогам реєстрації репродуктивних втрат.

Складність діагностики та лікування невиношування вагітності (НВ) протягом багатьох років пояснюється широким спектром ендегенних та екзогенних етіологічних факторів, які відіграють певну роль поодиноко або групами, завдяки чому НВ є не лише поліетіологічною, а й мультифакторіальною патологією. Тому профілактика, діагностика та лікування цієї патології є досить складним завданням, через те, що не завжди існує можливість виділити провідний і другорядні фактори, які обумовлюють механізми ПП.

Класифікація

Передчасні пологи (partus praematurus) – це пологи, які відбулись в терміні від 22 до 36+6 тижнів (154–259 днів) вагітності і завершилися народженням плода масою від 500 до 2500 г.

З 2008 року на підставі наказу «Клінічний протокол з акушерської допомоги «Передчасні пологи» №624 від 03–11–2008» Україна перейшла на класифікацію ПП відповідно до критеріїв ВООЗ, які були запроваджені у 2007:

- дуже ранні передчасні пологи (22–27 тижнів);
- ранні передчасні пологи (28–33 тижні);
- передчасні пологи (34–36+6 тижнів).

Додаткова інформація щодо цієї патології відображена у нових клінічних настановах з акушерства і гінекології «Передчасні пологи», затвердженому рішенням загальних зборів київського відділення асоціації акушерів-гінекологів України, протокол №21\12 від 21–12–2017 та рекомендованим МОЗ України.

У сучасній класифікації ПП в клініко-діагностичному аспекті виділяють ПП, що загрожують; ПП, що розпочинаються та ті, що почалися. Виділення цих груп доцільно для визначення тактики ведення вагітності, опрацювання своєчасного медикаментозного лікування, профілактики респіраторного дистрес синдрому (РДС) плода.

За особливостями початку ПП розрізняють мимовільні (спонтанні) та індуковані.

Мимовільні ПП можуть розпочатись передчасним розривом плідного міхура (ПРПО) (25–40% випадків) або з розвитком регулярної родової діяльності при цілому плідному міхурі (40–50% випадків).

У 20–30% випадків планове дострокове розродження (індуковані ПП) проводиться в ситуаціях, що вимагають завершення вагітності за медичними показаннями з боку матері (важкі акушерські та екстрагенітальні патологічні стани) і/або плода (дистрес в стадії декомпенсації, інкурабельні вади розвитку, антенатальна загибель) у терміні до 37 тижнів вагітності. Індуковані ПП відбуваються шляхом роздозбудження або операції кесаревого розтину.

ПП розрізняють за факторами ризику, які виникли до та під час теперішньої вагітності.

До прекоцептуальних факторів слід віднести: ПП в анамнезі (одні ПП в анамнезі збільшують ризик їх повторного виникнення в 4 рази, а повторні ПП – в 6

разів), звичне невиношування, обтяжений гінекологічний анамнез (вишкрібання порожнини матки, конізація/ампутація шийки матки), високий паритет, інтервал між вагітностями менше 6 місяців, екстрагенітальні захворювання, низький індекс маси тіла, ожиріння, генетична схильність до деяких патологічних станів.

До факторів ПП, які виникли під час вагітності, належать: багатоплідна вагітність (близько 30% ПП), багато- і маловоддя, ЕКЗ, істміко-цервікальна недостатність (ІЦН), маткові кровотечі в 1 і 2 триместрах вагітності, хірургічні втручання (операції на органах черевної порожнини), передракові стани шийки матки, ПРПО (25–30%), гіпер/гіпотензія, прееклампсія, анемія, плацентарна дисфункція, вроджені вади розвитку (ВВР) плода, ізосенсибілізація, тромбофілія, внутрішньоутробні інфекції (ВУІ).

Слід враховувати, що ВУІ може мати місце без клінічних проявів інфекції у матері (фетальний або хоріодецидуальний запальний синдром, що ініціює передчасні пологи без об'єктивних ознак інфекції). Наявність цього синдрому підтверджується фактом виділення мікрофлори з отриманих при амніоцентезі у жінок з ПП (12,8% випадків).

Більшість авторів виділяють 4 основні групи причин передчасних пологів: інфекційно-запальні (близько 40%), активація материнської-плодової гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової вісі в результаті стресу (близько 30%), тромбофілічні порушення (близько 20%) і перерозтягнення матки (близько 10%).

Незважаючи на добре розроблену систему оцінки ризику передчасних пологів, іноді у вагітних жінок не вдається виявити жодного чинника ризику аж до початку передчасної родової діяльності.

Патогенез

Усі патогенетичні ланки розвитку ПП достеменно не відомі. Поліетіологічність цієї патології вагітності припускає наявність декількох взаємопов'язаних і взаємодоповнюючих механізмів патогенезу, які запускають ПП. Поява симптомів активації скоротливої діяльності матки є кінцевою ланкою в складному ланцюгу розвитку ПП.

Визначені різні патогенетичні механізми ініціації ПП.

- Збільшення кількості естрогенів → зниження рівня прогестерону в материнській плазмі → стимуляція шляхів активації (збільшення експресії скоротувально-асоційованих білків (CAP-contraction-associated protein), рецепторів окситоцину і простагландинів, α -адренорецепторів і утеротоніків (окситоцин, простагландини). Переважання естрогенів знижує кількість рецепторів прогестерону, що зменшує вплив прогестерону. Активацію родової діяльності регулює також плід шляхом впливу на продукцію стероїдних гормонів, АКТГ.
- Одним із переломних етапів у розвитку поглядів на ПП стала концепція щодо провідної ролі системної запальної відповіді в генезі передчасної пологової діяльності. Сучасні погляди на патогенез передчасної скоротливої активності матки розглядають її як синдром системної запальної відповіді, що, в першу чергу, пов'язаний з цитокіновим дисбалансом. Активність прозапальних цитокінів IL-1, IL-6, TNF- α може не залежати від наявності інфекційного чинника. Прозапальні цитокіни впливають на міометрій шляхом стиму-

ляції експресії і продукції білків активації матки (UAPS), стимуляції синтезу простагландину PGF2 α і його рецепторів, матриксних металопротеїназ (MMP), ізоформ рецепторів прогестерону, які зменшують чутливість матки до прогестерону, а також стимулюють синтез простагландинів, дозрівання і розкриття шийки матки (руйнують колагеновий матрикс шийки), сприяють ПРПО. TNF- α стимулює апоптоз, інфекція сприяє редукції простагландиндегідрогенази. Прозапальні цитокіни знижують активність 11- β -гідроксистероїддегідрогенази, при цьому збільшується концентрація кортизолу $\rightarrow$ збільшується синтез простагландинів $\rightarrow$ підвищення контрактильної активності міометрія.

- NO у взаємодії з прогестероном регулює активність міометрія і щільність тканини шийки матки. NO синтезується за участі NO-синтази, експресія якої залежить від концентрації прогестерону. Зниження рівня NO ініціює початок пологів, а також NO є фінальним метаболічним медіатором розкриття шийки матки. Зменшення концентрації NO в матці і збільшення у шийці матки викликає початок пологів і розкриття шийки матки.
- Недостатність хоріодецидуальної 15-OH-простагландиндегідрогенази, яка сприяє розщепленню простагландинів $\rightarrow$ збільшення концентрації PGE2 $\rightarrow$ активація скорочень матки.
- Імунологічні механізми. При зниженні концентрації прогестерону в крові відбувається активація Т-лімфоцитів ($r = -0,65$), підвищується вміст ФНП- α ($r = -0,62$), а також кількість натуральних кілерів ($r = -0,55$). Це і є однією з основних причин порушення формування імуносупресивної домінанти під час вагітності. Безпосередній нейромедіаторний та гормональний фон впливає на інтенсивність перебігу імунної відповіді. На цьому фоні формується імунна напруга, що виражається в активації Т-хелперної ланки, і деяка інгібіція супресорних механізмів.
- Можливо, центральною ланкою процесу ініціації передчасних пологів є Toll-подібні рецептори (TLR) – найважливіші представники сімейства сигнальних рецепторів, які забезпечують активізацію механізмів вродженого імунітету і його зв'язок з адаптивним. Експресія генів TLR-2 і TLR-4 при ПП зростає безпосередньо перед пологами як в слизовій оболонці цервікального каналу, так і в плаценті. Локальна інвазія збудника в шийку матки призводить до активізації TLR, які в свою чергу провокують посилення експресії прозапальних цитокінів. Вони руйнують волокна колагену і еластину в міжклітинному матриксі шийки матки. IL-1 β стимулює продукцію деякими клітинами ЦОГ-2 і простагландину PGE2, які впливають на гладкі м'язові клітини шийки і тіла матки, сприяючи «дозрівання» шийки матки. Крім того, PGE2 і прозапальні цитокіни збільшують проникність стінок судин для лейкоцитів. IL-8 є хемоаттрактантом для нейтрофілів, які мігрують в шийку матки і продукують нейтрофільну колагеназу і нейтрофільну еластазу – ферменти, що беруть участь в руйнуванні міжклітинного матриксу. Збільшенню локальної популяції нейтрофілів сприяють підвищенню концентрації гранулоцитарного колонієстимулюючого фактору.
- Одним із патогенетичних механізмів невиношування вагітності є антифосфоліпідний синдром (АФС), частота якого у жінок із ПП складає 10–25%.

Патофізіологічний механізм ПП пов'язаний з мембранними фосфоліпідами тромбоцитів та ендотеліальних клітин, які сприяють підвищенню агрегації тромбоцитів, зменшенню ендогенної антикоагулянтної активності, а також, фібринолізу. Важливу роль в патогенезі тромбоутворення при АФС надають кофактору з'єднання антитіл із відповідним фосфоліпідом – $\beta 2$ глікопротеїном ($\beta 2$ ГП). Унікальна система комплексного функціонування трьох ендотеліальних поверхонь – ендотелію судин матки, ендотелію трофобласту та фетального ендотелію – створює умови для реалізації АФС та прояву тромботичних розладів.

- Материнський стрес → викликає активацію материнської гіпоталамо-гіпофізарно-адреналової вісі → збільшення гіпофізарного кортикотропін- рилізінг гормону → збільшення синтезу кортизолу → збільшення PGE2, що призводить до ініціації ПП.
- Маткові геморагії – сприяють генерації тромбіну → є активним утеротоником. Вони призводять до стимуляції скорочень матки, зниження експресії активаторів плазміногену і активації матричних металопротеїназ.
- Надмірне розтягування матки (багатоводдя, багатоплідна вагітність) → підвищення скорочень шляхом активації міоцитів на тлі підвищення активності протеїніназ.

Співробітниками Інституту показана роль факторів вродженого імунітету у ініціації ПП інфекційного походження. Схематично патогенез передчасних пологів інфекційного генезу представлений наступним чином: зв'язування TLRs мікробними продуктами призводить до запальної відповіді, опосередкованої продукцією цитокінів і протимікробних пептидів; вплив мікроорганізмів стимулює продукцію цитокінів через активацію специфічних рецепторів TLRs фагоцитів, децидуальних клітин і трофобласта; збільшення синтезу цитокінів у шийці матки є чинником лейкоцитарної інфільтрації і розкриття шийки матки. Розкриттю шийки матки також сприяє активація протеаз. Підвищення активності протеаз може призвести до зміни структури плодових оболонок та їх передчасного розриву.

Прогноз

В останні роки активно ведуться роботи з пошуку і визначення значущості прогностичних факторів ПП. Однак отримані результати не дозволяють на даний момент чітко виділити прогностичні критерії формування передумов ПП.

Розглянемо основні з цих чинників.

Фібронектин – глікопротеїн, який визначається у великій кількості в навколоплідних водах, клітинах децидуальної оболонки і трофобласту. Завдяки своїй структурі фібронектин може виконувати інтегральну роль в організації міжклітинної речовини, сприяти адгезії клітин, стимулювати проліферацію та міграцію ембріональних клітин, контролювати диференціювання та підтримку цитоскелету, брати участь в запальних та репаративних процесах. Фетальний фібронектин є основним глікопротеїном позаклітинного хоріодецидуального матриксу, переважна локалізація його визначається саме на межі хоріонічної та децидуальної тканин. У терміні 16–20 тижнів фібронектин в нормі присутній у слизу цервікального каналу. Визначення ж його після 20 тижнів вагітності розглядається як провісник майбутніх ПП, а високий рівень фібронектину у цервікальному слизу корелює зі

швидким початком передчасних пологів. Чутливість цього показника найбільш висока при розвитку ПП у найближчі 1–2 тижні.

Крім того, передвісником передчасних пологів вважається поява у цервікальному слизу фосфорильованого протеїну-1, що зв'язує інсуліноподібний фактор росту. Цей білок синтезується у децидуальній тканині і не визначається в цервікальному слизу при скороченнях матки. Проведений аналіз вмісту цього білка у цервікальному слизу у жінок з ПП і фізіологічним перебігом вагітності показав, що цей тест має високі чутливість, специфічність, прогностичну цінність.

Одним з основних факторів, що розглядаються в якості прогностичних для передчасних пологів, є довжина шийки матки. У 1964 р Е. Н. Bishop, оцінюючи ефективність індукції родової діяльності, звернув увагу на зміни стану шийки матки, при яких найчастіше починалися передчасні пологи.

Під час нормальної вагітності шийка матки залишається щільною і закритою до терміну перетворень до пологів. Шийка матки починає розм'якшуватися і вкорочуватися під впливом гормональних перетворень, гіпертонусу матки наприкінці вагітності, перед пологами. Довжина шийки матки оцінюється при трансвагінальному УЗД в термінах 15–20 тижнів гестації.

Результати багатьох досліджень свідчать про те, що довжина шийки матки чітко корелює з ризиком передчасних пологів. Високий ризик передчасних пологів відзначається у жінок з довжиною шийки матки нижче десятого перцентиля (П) для даного терміну гестації (26 мм), однак чутливість цього методу деякі автори не відмічають як високу.

Сукупність процесів, обумовлених утворенням фібронектину, зміною довжини шийки матки, активацією інфекції у вагітної та продукцією в навколоплідних водах прозапальних цитокінів та пов'язаних з внутрішньоматкової інфекцією захворюваністю новонароджених, дозволила охарактеризувати модель ранніх передчасних пологів як уповільнений каскадний процес і назвати її синдромом передчасних пологів (R. Romero і співавт., 2014).

Діагностика

Загроза ПП характеризується болями внизу живота і попереку, відчуттям тиску в області промежини, можливо часте сечовипускання. Регулярної родової діяльності при цьому немає. Реєструються окремі маткові скорочення, підвищена збудливість і підвищений тонус матки. При огляді шийка матки може бути нормальної довжини або вкорочена. При УЗД довжина шийки матки 2–2,5 см, цервікальний канал розширено до 1 см, голівка плода розташована низько. Пацієнткам проводиться динамічне спостереження та зберігаюча вагітність терапія.

При ПП, що починаються, визначаються переймоподібні болі або регулярні перейми з інтервалом від 3 до 10 хвилин. При огляді шийка матки вкорочена менше 1,5 см згладжується і розкривається.

Активні передчасні пологи характеризуються регулярною родовою діяльністю: переймами кожні 3–5 хвилин і розкриттям шийки матки більше 3 см.

У цілому діагностика заснована на скаргах вагітної, моніторингу та об'єктивній оцінці скоротливої активності матки за даними кардіотокографії, УЗД і динаміки стану шийки матки при піхвовому дослідженні.

При загрожуючих або передчасних пологах, що починаються, можливо пролонгування вагітності. При передчасних пологах, що розпочалися (розкриття шийки матки 3 см і більше), ПОРП, ознаках внутрішньоутробної інфекції, некомпенсованого дистресу плода, пролонгування вагітності недоцільно.

У разі звернення вагітної жінки зі скаргами на болі внизу живота і попереку, рідкі виділення із піхви, необхідно:

- ретельно вивчити анамнез вагітної, приділяючи увагу чинникам ризику передчасних пологів, виключити захворювання з подібною клінічною картиною. З'ясувати можливу причину загрози або настання передчасних пологів;
- встановити термін вагітності, передбачувану масу і стан плода, його положення, передлежання;
- визначити характер виділень з піхви (слизові або кров'яні виділення, навколоплідні води), при необхідності застосувати тести для визначення навколоплідних вод;
- оцінити стан шийки матки (за Бішопом) і плідного міхура, наявність ознак інфекції, розпочати бактеріологічне обстеження цервіко-вагінального біотопу;
- визначити наявність родової діяльності та її інтенсивність, а також стадію розвитку передчасних пологів (загрозливі, що починаються або що почалися) для опрацювання тактики ведення вагітної.

Раннє розпізнавання причин і початку ПП – ключ до успішного лікування і отримання позитивного результату.

Традиційна оцінка скарг, дані огляду, лабораторних та інструментальних методів дослідження інтерпретуються не завжди однозначно. Симптоми часто приховані і можуть ігноруватися пацієнткою і лікарем. Вивчення біологічних маркерів сприяє кращому розумінню патологічних механізмів, що призводять до спонтанних передчасних пологів

Найбільш значущими прогностичними критеріями передчасних пологів є:

- болі в нижніх відділах живота;
- посилення слизових виділень з піхви;
- часте сечовипускання;
- наявність кров'яних (сукровичних) виділень;
- вкорочення шийки матки (менше 1,5 см);
- розширення внутрішнього вічка понад 1 см;
- підвищення в цервіко-вагінальному вмісті інтерлейкіну-6, фетального фібронектину.

Присутність ембріонального фібронектину в піховому секреті з 24 тижнів вагітності вказує на високий ризик передчасних пологів. Для дослідження береться мазок із цервікального каналу. Негативний результат тесту дозволяє з впевненістю стверджувати, що пологи не відбудуться протягом найближчих кількох тижнів.

Для діагностики загрози передчасних пологів також використовується тест, який ґрунтується на визначенні фосфорильованого інсуліноподібного фактору росту в цервікальному слизу. Він продукується децидуальними клітинами і вивільняється при наближенні пологів. Найнижча концентрація його виявлення за допомогою тесту становить 10 мкг/л. За даними літератури, при концентрації фактору

росту менше за 10 мкг/л (тест негативний) у 94% вагітних немає загрози розвитку передчасних пологів протягом двох тижнів після обстеження.

Тактика ведення

Переваги того чи іншого методу лікування в кожному випадку порівнюють з ризиком ускладнень для матері та плода. План ведення вагітності може бути остаточно прийнятий тільки після обговорення з вагітною і її родичами. Якщо є високий ризик народження глибоко недоношеної дитини, у складанні плану приймає участь неонатолог (перинатальний консіліум).

Акушерська тактика при ідіопатичних передчасних пологах повинна слідувати такими основними напрямками:

- прогнозування (при можливості), діагностика початку ПП;
- профілактика респіраторного дистрес-синдрому (РДС) плода;
- пролонгування вагітності (лікування);
- корекція гемостазіологічних порушень;
- профілактика і лікування інфекційних ускладнень.

При постановці діагнозу передчасних пологів для визначення адекватної тактики за жінкою слід спостерігати протягом 30–60 хвилин. Більш тривале очікування є небажаним, оскільки по мірі прогресування пологів ефективність терапії знижується.

Ведення передчасних пологів залежить:

- від їх стадії (загрозливі, що починаються, що почалися);
- від терміну вагітності;
- стану плодового міхура (цілий або розірвався);
- стану матері;
- стану плода;
- ступеня розкриття шийки матки;
- наявності або відсутності ознак інфекції;
- наявності родової діяльності та її виразності;
- наявності і характеру кровотечі.

Залежно від акушерської ситуації обирають консервативно-вичікувальну або активну тактику ведення пологів при недоношеній вагітності.

Консервативно-вичікувальна тактика показана при:

- задовільному стані матері й плода;
- цілому плодовому міхуру;
- терміні вагітності до 36 тижнів;
- розкритті шийки матки не більше, ніж на 2–3 см;
- відсутності ознак інфекції;
- відсутності регулярної родової діяльності;
- відсутності важкої акушерської і/або екстрагенітальної патології;
- відсутності ВВР у плода.

При консервативно-вичікувальній тактиці ведення ПП, що загрожують або розпочинаються, лікування має бути комплексним і спрямованим на: зменшення збудливості і пригнічення скорочувальної діяльності матки; підвищення життєдіяльності плода (профілактика дистресу плода і СДР); лікування патологічних станів, які стали причиною передчасних пологів (гормональна дисфункція, порушен-

ня матково-плацентарного кровообігу, коагулопатії, інфекційні чинники, важка екстрагенітальна патологія).

Комплексне лікування загрозливих ПП, що починаються:

- Лікувально-охоронний режим.
- Психотерапія, застосування седативних засобів.
- Спазмолітична терапія.
- Токоліз із застосуванням:
 - β -2-адреноміметиків;
 - інгібітору циклооксигенази;
 - блокатора рецепторів окситоцину;
 - донаторів оксиду азоту.
- Гормональна терапія. Призначення натурального прогестерону в терапевтичній дозі.
- Стероїдна профілактика СДР плода.
- Лікування екстрагенітальної патології та ускладнень вагітності.
- Немедикаментозні засоби для зниження скорочувальної активності матки (електрорелаксація матки, голкорексфлексотерапія, електроаналгезія).
- Фізіотерапія – електрофорез магнію синусоїдальним модульованим струмом.
- Психокорекція – розширення адаптаційного потенціалу й вироблення позитивної орієнтації на вагітність і материнство. Результатом адекватної психокорекції стає розширення адаптивності, підвищення нервово-психічної стійкості, підвищення особистої й соціальної активності жінок. Результати наших досліджень довели ефективність індивідуальної психотерапії у жінок групи ризику.
- Вітамінотерапія.
- Якісне, повноцінне харчування; регуляція функції кишечника.

Загальні рекомендації

Після встановлення діагнозу призначають токолітичну терапію. Ефективність токолітичної терапії визначається пролонгуванням вагітності до терміну своєчасних пологів. Такий результат можливий лише за умови відсутності незворотних змін шийки матки (а саме її згладжування та /або розкриття на 3 см і більше), за відсутності ПРПО. Актуальним є пролонгування вагітності на термін, достатній для проведення повного курсу профілактики СДР. При пригніченні пологової діяльності на протязі тижня є можливість визначення етіопатогенетичних джерел ПП та корекції лікування за індивідуальним планом.

Застосування токолітичної терапії слід розпочинати, якщо розкриття шийки матки менше 4 см. Токолітична терапія вважається ефективною, якщо частота переміщень зменшується до 4–6 за годину при відсутності подальших змін шийки матки. Лікування зазвичай починають із застосування β -2-адреноміметиків, блокаторів кальцієвих каналів, сульфату магнію, індометацину. Якщо препарат неєфективний в максимальній дозі, його замінюють на препарат з іншим механізмом дії.

Доведено, що концентрація кальцію в клітинах міометрію визначає ступінь скоротливої активності матки, тому з метою токолізу використовуються блокатори кальцієвих каналів (БКК), що мають здатність вибірково пригнічувати скоро-

чення гладком'язових клітин міометрія. Ці препарати швидко всмоктуються при пероральному застосуванні, тривалість їх дії після одноразового прийому дорівнює не менше 6 год. Порівняння ефективності БКК і β -2-адреномиметиків показало, що БКК більш ефективні в якості токолітика при вагітності більше 34 тижнів.

До речі, є дані про синергічну взаємодію β -2-адренорецепторів та блокаторів кальцієвих каналів на рівні білків, що пояснює виражений терапевтичний ефект при спільному застосуванні невеликих доз β -2-адреномиметиків і блокаторів кальцієвих каналів. Токолітичні препарати назначають, переважно, у вигляді монотерапії. Комбінація препаратів використовується у виняткових випадках, тому що підвищують ризик побічних ефектів.

Сульфат магнію до теперішнього часу застосовується в якості токолітика, незважаючи на те, що токолітичний ефект препарату не доведений і використання його в якості токолітика не рекомендується. Але, в той же час, існує думка щодо нейпротективних властивостей сульфату магнію, про що свідчить зниження частоти перинатальних уражень ЦНС, важкої форми ДЦП при застосуванні магнію сульфату.

До токолітиків з переважно протизапальною дією належить інгібітор циклооксигенази (ЦОГ). Препарат застосовують в обмежений період вагітності (від 16 до 32 тижнів), тому, що він має ряд побічних ефектів, головними з яких є звуження (закриття) артеріальної протоки з розвитком легеневої гіпертензії, жовтяниця новонароджених, оборотні порушення функції нирок, маловоддя, гіпербілірубінемія, некротичний ентероколіт. Іншими, більш рідкісними ускладненнями з боку плода, можуть бути бронхопульмональна дисплазія, лейкомаляція, внутрішньошлункові крововиливи. Препарат зазвичай застосовується у вигляді ректальних свічок. Інгібітор ЦОГ є препаратом вибору для хворих з серцево-судинними захворюваннями, гіпертиреозом, цукровим діабетом і гіпертензією. Перинатальні ефекти препарату недостатньо вивчені (категорія В).

За останнє десятиліття у світі для токолізу широко використовується синтетичний пептид, селективний антагоніст окситоцинових та вазопресинових рецепторів, який виявляє максимальний токолітичний ефект при застосуванні не раніше початку 3-го триместру вагітності, коли щільність рецепторів до окситоцину в міометрії значно збільшується. У рекомендованих дозах він пригнічує скорочення матки й забезпечує матці функціональний спокій.

Застосовують для запобігання ПП у вагітних за наявності усіх нижчезазначених умов: регулярні маткові скорочення тривалістю не менше 30 с і частотою більше 4 разів протягом 30 хв; розкриття шийки матки від 1 до 3 см (0–3 см для жінок, які народжують вперше) і згладжування шийки матки більше ніж на 50%; термін вагітності від 24 до 33 повних тижнів; задовільним станом плода.

Донатор оксиду азоту. Механізм дії оксиду азоту (NO) полягає в міорелаксації за рахунок збільшення їм продукції 3,5-гуанозинмонофосфату. На теперішній час недостатньо даних про ефективність застосування донаторів NO в терапії ПП. Представлено декілька досліджень, у яких показано, що донатор оксиду азоту у меншій мірі пригнічує маткову активність, ніж β -2-адреномиметики, і поступається за ефективністю препаратів магнію.

Слід відзначити, що вибір препарату для проведення токолітичної терапії при ПП індивідуальний і залежить від терміну вагітності, стану матері і плода, клініч-

них особливостях перебігу цієї патології. Препаратами першої лінії є b-2-адрено-міметики.

Незважаючи на широке застосування різних токолітичних препаратів, поширеність ПП не змінилася. Причина цього, ймовірно, полягає в пізній діагностиці передчасних пологів.

Активною тактикою ведення ПП є розродження природним або абдомінальним шляхом. Вибір тактики розродження визначається терміном вагітності, передлежанням і станом плода, зрілістю шийки матки. Кесарів розтин проводиться за загальними акушерськими показаннями у разі сідничного передлежання при терміні більше 26 тижнів.

Активна тактика ведення ПП показана при:

- регулярна пологова діяльність;
- розкриття шийки матки понад 4 см, при терміні вагітності більше 34 тижнів або масою плода більше 2000 г, в поздовжньому положенні і головному передлежанні плода;
- наявності ознак внутрішньоутробної інфекції;
- декомпенсований (субкомпенсований) дистрес плода;
- важкі соматичні захворювання вагітної;
- наявність акушерських ускладнень, що не піддаються лікуванню (пreeклампсія, багатоводдя);
- ВВР плода.

Перебіг ПП характеризуються рядом особливостей:

- ПП майже в 45% випадків починаються з ПРПО;
- при ПП нерідко мають місце аномалії пологової діяльності;
- дискоординація, слабкість або надмірна інтенсивність перейм;
- ПП часто бувають стрімкими у зв'язку з наявністю істміко-цервікальної недостатності (ІЦН). Тривалість пологів може збільшитися внаслідок незрілості шийки матки, непідготовленості системи нейрогуморальних і нейроендокринних механізмів регуляції родових сил;
- болючі перейми спостерігаються у 77%;
- у пологах часто спостерігається дистрес плода. Недоношений плід зазнає тривалу хронічну гіпоксію, адаптаційні здатності його різко знижені.

Основні принципи ведення ПП при ПРПО

До 22 тижнів пролонгація вагітності недоцільна. При відсутності перспектив щодо збереження вагітності рекомендується її переривання (відмова від заходів по збереженню вагітності) у зв'язку з нежиттєздатністю плода і вкрай високим ризиком внутрішньоматкової інфекції. Подружжя повинно бути інформованим про вкрай високі акушерські ризики для матері і відсутність життєздатності у плода. Терапевтичні заходи повинні бути спрямовані на проведення антибактеріальної терапії та ініціацію викидня.

З 22 тижнів вагітності можлива вичікувальна тактика при відсутності маніфестних ознак інфекції та активної скорочувальної діяльності матки. Лікувальні заходи полягають у проведенні профілактики РДС плода, нерідко в умовах короткочасного токолізу, антибактеріальної терапії, у тому числі профілактики інфекції, викликаной стрептококом групи В. У той же час застосування пролонгованого токолізу є предметом для обговорення (категорія С). При підозрі на ПРПО (високий

бічний надрив плідного міхура) слід уникати або обмежити кількість вагінальних оглядів. Для підтвердження діагнозу краще користуватися експрес-тестами на наявність навколоплідних вод.

Профілактика РДС плода

Зусилля, спрямовані на зменшення перинатальної захворюваності і смертності новонародженого при ПП, полягають в антенатальній стероїдній профілактиці РДС. Схеми введення препаратів надані у Протоколах надання медичної допомоги.

Доцільність антенатальної стероїдної профілактики РДС плода при загрозованих ПП розглядається стосовно до різних клінічних ситуацій і сформульована таким чином:

- курс стероїдної профілактики у терміні 22–34 тижні з високим рівнем доказовості дозволяє попередити тяжкі дихальні розлади у новонародженого;

- при пролонгуванні вагітності доцільно проводити повторний курс стероїдної профілактики з місячним інтервалом за тією ж схемою;

- у термін 35–37 тижнів повторний курс проводиться тільки при програмованому розродженні;

ПРПО не є протипоказанням до призначення антенатальної стероїдної профілактики РДС (категорія А);

- цукровий діабет у матері, прееклампсія, пролікований хоріоамніоніт або інші запальні процеси різного походження і локалізації не є протипоказаннями до призначення антенатальної профілактики РДС (категорія С);

- клінічно маніфестні, але не проліковані інфекції, можуть бути віднесені до протипоказань для проведення антенатальної профілактики РДС (категорія С);

- рішення про застосування антенатальної кортикостероїдної терапії не повинно залежати від статевої приналежності плода (категорія А).

Профілактика і лікування інфекційних ускладнень

Внутрішньоматкова інфекція, яка визначається за наявністю інфекційного чинника у навколоплідних водах, ускладнює 36% ПП з ПРПО. У більшості випадків інфекція розвивається субклінічно.

Рутинне застосування антибактеріальної терапії рекомендовано при ПП і цілому плодовому міхурі (категорія В). Профілактичне призначення антибіотиків сприяє уповільненню процесу передчасного переривання вагітності. Вагітним з ПРПО необхідно призначати антибактеріальну терапію (як парентеральну, так і місцеву санацію) з моменту встановлення діагнозу. Одночасно необхідно провести бактеріологічне і вірусологічне обстеження. Лікування повинно тривати до народження дитини і у післяпологовому періоді, у випадку пролонгування вагітності – може бути обмежене 7–10 днями.

Розпочинати терапію рекомендовано із застосуванням напівсинтетичних пеніцилінів, при необхідності можна застосовувати препарати групи цефалоспоринов 2 покоління.

При ідентифікації мікрофлори статевих шляхів (стрептокок групи В, хламідії тощо) вагітна повинна отримувати специфічну для даної інфекції терапію.

Істміко-цервікальна недостатність

У структурі причин пізніх викиднів і ПП значне місце займає істміко-цервікальна недостатність (ІЦН), її частота коливається від 3–16% в популяції і до 42% у пацієнток зі звичним невиношуванням вагітності.

Дослідженнями останніх років доведено, що стан шийки матки має важливе значення в забезпеченні фізіологічного перебігу вагітності та пологів. В основі структурних змін шийки матки, які обумовлюють її дозрівання, приймає участь активний метаболічний процес, який стосується компонентів позаклітинного матриксу шийки і характеризується зниженням загальної кількості колагену, збільшенням швидкості його деградації і підвищенням активності колагенолітичних ферментів в шийці матки.

За даними літератури, терміни переривання вагітності у жінок з ІЦН варіюють від 10 до 28 тижнів, найчастіше вагітність переривається у 16–20 тижнів.

Підвищений ризик ІЦН відмічається у жінок після гінекологічних інструментальних втручань, родових травм, наявності деяких аномалій розвитку внутрішніх геніталій, дисгормональних станів (особливо гіперандрогенії), підвищеним механічним навантаженням (багатоводдя, багатопліддя та інш). Під час гістологічного дослідження тканини шийки матки при функціональній ІЦН виявляють збільшення кількості м'язової тканини (до 50% проти 15% в нормі), що є одним із факторів передчасного розм'якшення, вкорочення та розкриття шийки матки.

Клінічна картина ІЦН з початку у вигляді дискомфорту або помірних больових відчуттів внизу живота і попереку. При формуванні додаткових механізмів ініціації ПП (системна запальна відповідь, ендокринно-імунні зрушення та інш) клінічна картина набуває стандартного вигляду ПП і закінчується народженням глибоко недоношеної дитини.

Діагноз ІЦН під час вагітності може бути встановлений при вагінальному дослідженні і УЗД. При вагінальному обстеженні оцінки потребує стан зовнішнього вічка шийки матки, розташування (центральне, або відхилення до лона\крижів), консистенція, при УЗД – форма і розмір шийки матки, стан істмічного відділу, розмір внутрішнього вічка, розташування нижнього полюсу плідного міхура. У жінок груп ризику щодо ІЦН ретельний контроль структурних і анатомічних особливостей шийки матки необхідно проводити у межах 13–20 тижнів вагітності і пізніше, причому інтервал між дослідженнями після 13 тижнів вагітності у жінок групи ризику не повинен перевищувати двох тижнів, а при необхідності – проводитися щотижня.

Скорочення шийки матки до 2 см і менше, м'яка консистенція, центральне розташування, воронкоподібна форма і розкриття внутрішнього вічка до 0,8 см і більше, визначають необхідність встановлення діагнозу і корекції ІЦН.

Лікування ІЦН у вагітних комплексне із застосуванням хірургічних, нехірургічних і медикаментозних заходів. Вибір методу лікування залежить від терміну вагітності, параметрів анатомічних змін шийки, стану плідного міхура, терапія прогестинами проводиться завжди.

Хірургічне втручання у вигляді механічного звуження внутрішнього вічка і цервікального каналу (шви на шийку матки у ділянці внутрішнього вічка за різними модифікаціями) найбільш ефективне у 13–22 тижні вагітності, у більшому терміні ефективність хірургічного методу значно зменшується, тому використовуються розвантажувальні акушерські песарії. Протягом останніх років акушерські песарії довели свою високу ефективність і широко застосовуються у сучасному акушерстві.

За нашим досвідом, можна поєднувати хірургічний і нехірургічний методи (при «прорізанні» попередньо накладеного шва, додатково вводити акушерський песарій).

Головною умовою результативного лікування ІЦН є ретельний контроль інфекційного стану і своєчасна санація біотопу.

Доведено, що прийом прогестинів при встановленому діагнозі ІЦН зменшує ризик передчасних пологів майже на чверть, крім того, доведена ефективність профілактичного прийому прогестинів у вагітних жінок груп ризику щодо ІЦН.

Методи розродження

Тактика ведення ПП повинна визначатися консіліумом лікарів індивідуально, у залежності від причин, що призвели до передчасних пологів, від стану матері, плода, його положення і передлежання, терміну вагітності, готовності родових шляхів, супутніх захворювань і технологічних можливостей родопомічної установи, де відбуваються ПП.

У сучасному акушерстві питання про спосіб розродження при недоношеній вагітності є актуальними і дискусійними. Оптимальні методи розродження визначаються найближчими і віддаленими особливостями розвитку дітей. Однією з основних причин перинатальних втрат серед недоношених новонароджених є наслідки пологових травм, які, переважно, обумовлені анатомо-функціональними особливостями недоношеного плода і певними помилками у визначенні тактики і практичної реалізації вибраного методу розродження.

Аналіз віддалених результатів розвитку дітей свідчить, що як важкі церебральні ураження, так і функціональні дисфункції ЦНС, найбільш характерні для народжених через природні пологові шляхи.

Виходячи з отриманих даних, відносними показаннями до оперативного розродження слід вважати тазове передлежання плода, багатоплідність, вагітність внаслідок ВРТ, аномалії пологової діяльності (слабкість, дискоординація), ПРПО, початок родової діяльності при незрілій шийки матки.

З огляду на те, що найбільш високі показники перинатальних втрат виявляються при дуже ранніх передчасних пологах, за даними багатьох авторів, у терміні гестації 22–25 тижнів складно однозначно прийняти рішення на користь абдомінального розродження в інтересах плода. Так, у терміні вагітності 22–25 тижні більшість авторів рекомендують проведення пологів через природні шляхи, при більшому терміні – шляхом операції кесаревого розтину. Оперативне розродження за показаннями з боку матері проводиться у будь-якому терміні.

До особливостей ведення пологів через природні родові шляхи належать:

- інтранатальний токоліз;
- адекватне знеболювання (епідуральна анестезія) як у 1, так і 2 періоді пологів;
- профілактика і терапія дистресу плода;
- постійний інтранатальний кардіотокографічний моніторинг;
- ведення 2-го періоду пологів без захисту промежини;
- епізіотомія (перінеотомія) при високій або ригідній промежині;
- присутність в пологовій залі неонатолога, який володіє методами реанімаційної допомоги недоношеному новонародженому.

ПРПО при недоношеній вагітності вимагає вибору індивідуальної тактики. При ПРПО можлива вичікувальна тактика. Тактика пролонгування вагітності залежить від гестаційного терміну, стану плода і матері, акушерського статусу. Дійсно, для гестаційного терміну в 28–31 тиждень цінний кожен тиждень, в 32–34 тижні – кожні 2–3 дні), після 34 тижнів вагітності вичікувальна тактика не виправдана.

Спосіб розродження (кесарів розтин або пологи через природні пологові шляхи) в терміні до 26 тижнів вагітності суттєво не впливає на відсоток виживання новонароджених, збільшуючи післяродові материнські ризики. Після 26 тижнів вагітності абдомінальне розродження приводить до значного покращання показників перинатальної захворюваності та смертності, ніж ведення пологів через природні родові шляхи. Пологи через природні родові шляхи для недоношеного плода в головному передлежанні оптимальні, особливо після 32 тижнів вагітності.

Частина акушерів вважають, що не існує достатньо доказів, щоб оцінити переваги розродження шляхом кесарева розтину при ПП для недоношених немовлят і необхідні подальші дослідження.

Існують і альтернативні думки: плановий кесарів розтин, у порівнянні з пологами через природні шляхи, не покращує результатів для недоношеної дитини.

Прогноз при передчасних пологах

Виживання і якість життя недоношених новонароджених визначаються низкою чинників: гестаційним віком, масою тіла при народженні, статтю (дівчатка мають більшу здатність до ранньої післяродової адаптації), передлежанням плода (смертність при тазовому передлежанні в 5–7 разів вища, ніж при головному, у разі ведення пологів через природні родові шляхи), способом розродження (категорія С), характером пологової діяльності (фактор підвищеного ризику є швидкі пологи), наявністю передчасного відшарування плаценти, тяжкістю внутрішньоутробного інфікування плода. Прогноз для дитини гірший при багатоплідній вагітності.

Профілактика ПП

Профілактичні заходи можна розділити на первинні (що проводяться у комплексі прегравідарної підготовки жінок, які планують вагітність, для запобігання або зниження ризику невиношування і інших гестаційних ускладнень); вторинні (у жінок з груп ризику під час вагітності) і третинні (проводяться після початку родової діяльності, щоб відтермінувати пологи і поліпшити прогноз для новонародженого).

Первинна профілактика передбачає оцінку стану репродуктивного і екстрагенітального здоров'я майбутніх батьків, підготовку кожного з них до зачаття. З огляду на основні фактори ризику дуже ранніх передчасних пологів, необхідно ретельне обстеження на урогенітальні інфекції жінок на етапі предгравідарної підготовки і під час вагітності з подальшим лікуванням і відновленням нормальної біоценозу піхви.

Вторинні профілактичні заходи проводяться при наявності у акушерському анамнезі факторів ризику ПП. Усім жінкам груп ризику навіть при неускладненому перебігу вагітності необхідно проводити ретельний клініко-лабораторний контроль і своєчасну корекцію показників, звертаючи особливу увагу на ендокрин-

но-імунний статус, динаміку анатомічних змін внутрішніх геніталій, психоемоційний стан. Ефективним засобом профілактики загрози передчасних пологів і фетоплацентарних порушень є мікронізований прогестерон, застосування якого слід розпочинати з першого триместру вагітності і продовжувати, за показаннями) до 34 тижнів гестації.

До третинної профілактики відноситься застосування адекватної токолітичної терапії, своєчасне проведення стероїдної профілактики РДС і антибактеріальної терапії, а також вибір оптимальних термінів розродження при неможливості подальшого пролонгування вагітності. Ці заходи більшою мірою спрямовані на поліпшення прогнозу для новонароджених, ніж на зниження частоти ПП.

Необхідно відзначити, що проблемі ПП приділяється велика увага світового медичного співтовариства, так «Глобальний альянс з профілактики недоношеності і мертвонародження» (GAPPS) очолює роботу з виявлення причин і механізмів передчасних пологів в рамках Ініціативи з профілактики передчасних пологів. Альянс також розширює спільні зусилля по проведенню глобальної інформаційно-пропагандистської кампанії з метою роз'яснення необхідності стратегічних інвестицій в наукові дослідження у зазначеному напрямку. Діяльність GAPPS спрямована на те, щоб зробити кожні пологи здоровими.

У документі ВООЗ «Доклад о глобальных действиях в отношении преждевременных родов» зазначено, що науковці, лікарі, лідери громадського суспільства по всьому світу приймають на себе довгострокові зобов'язання в рамках Глобальної стратегії охорони здоров'я жінок і дітей «Рожденные слишком рано» в досягненні цілей у розвитку науково обґрунтованих рішень, що забезпечують виживання, здоров'я і благополуччя матерів та їх новонароджених.

Безумовно, ведення вагітності і розродження при ПП є надскладним завданням. Визначальну роль відіграє тісна взаємодія висококваліфікованих спеціалістів акушерів-гінекологів і неонатологів, а також наявність відповідної технологічної бази лікувальних закладів високого (3–4) рівня. Співробітники Інституту давно і ґрунтовно досліджують проблему передчасного переривання вагітності і дійшли висновку, що ретельне дотримання опрацьованих клінічних рекомендацій дозволяє досягти значних результатів у зменшенні кількості ПП у жінок груп ризику, а також перинатальних втрат.

Необхідно зазначити, що результати сумісних зусиль акушерів і неонатологів будуть найкращими, якщо вагітні будуть лікуватись в умовах територіальних перинатальних центрів.

Список літератури

1. Дубоссарская Ю.А., Лебедюк В.В. Оптимизация тактики ведения беременности с целью профилактики преждевременных родов // Здоровье женщины. 2016.– № 2 (108).– с. 20–27.
2. Жук С. Порівняльна характеристика різних методів лабораторної діагностики передчасних пологів / Жук С.І., УсІ.В., Бикова О.Г., Пехньо Н.В.//Здоровье женщины.– 2015.– № 5(101).– с. 38–40.
3. Загородня О.С. Передчасні пологи – патогенез, прогнозування та профілактика перинатальних втрат: дис. на здобуття наук. ступеня докт. мед. наук.: спец.14.01.01 “Акушерство і гінекологія”.– К., 2016.– 280 с.

4. Иванников Н.Ю. Оптимизация акушерской тактики ведения поздних преждевременных родов: дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук.: спец.14.01.01 "Акушерство и гинекология". – М., 2015. – 226 с.
5. Кокрановское руководство: Беременность и роды / Д.Ю.Хофмейр, Д.П.Нейлсон, З.Алфирович и др. / Под общ. ред. Г.Т.Сухих: Пер. с англ. В.И.Кандрора, О.В.Ереминой. – М.: Логосфера, 2010. – 440 с.
6. Макаров И. О. Современные возможности терапии угрозы преждевременных родов / Макаров И. О., Боровкова Е. И., Шешунова И. А. // Гинекология. – 2010. – № 4. – с. 14–22.
7. Радзинский В. Е. Преждевременные роды и перспективы применения прогестерона для их профилактики / В. Е. Радзинский // Здоров'я України. – № 1(9). – 2013. – с. 1–4.
8. Рекомендации Международной федерации акушеров-гинекологов (FIGO) 2015 года. Совершенствование практических подходов в акушерстве и фетальной медицине. Информационный бюллетень / под ред. В. Е. Радзинского. – М.: Редакция журнала StatusPraesens, 2015. – 8 с. ISBN 978–5–905796–60–9.
9. Alexander S. Repeat digital cervical assessment in pregnancy for identifying women at risk of preterm labour/ S. Alexander, M. Boulvain, G. Ceysens, E. Haelterman, W. Zhang // Cochrane Database of Systematic Reviews. – 2010. – Issue 6. – Art.No.: CD005940. DOI:10.1002/14651858.
10. Blencowe H. National, regional and worldwide estimates of preterm birth / H. Blencowe, S. Cousens, M. Oestergaard et al. // The Lancet. – 2012. – N9; 379. – p. 2162–2172.
11. Frey H., Klebanoff M. The epidemiology, etiology, and costs of preterm birth // Semin Fetal Neonatal Med. 2016 Apr; 21(2): 68–73.
12. Glover A., Manuck T. Screening for spontaneous preterm birth and resultant therapies to reduce neonatal morbidity and mortality: A review. // Semin Fetal Neonatal Med. 2018 Apr; 23(2): 126–132.
13. Kunpalin Y., Burul G., Greenwold N., Tetteh A., Casagrandi D., Warner D. Factors associated with preterm birth in women undergoing cervical cerclage // Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2020 May 16; 251: 141–145.
14. Romero R., Hassan S., Gajer P., Tarca A., Fadrosch D., Bieda J. The vaginal microbiota of pregnant women who subsequently have spontaneous preterm labor and delivery and those with a normal delivery at term. Microbiome. 2014; 2(18): <https://doi.org/10.1186/2049-2618-2-18>.
15. Romero R, Yeo L, Miranda J, Hassan SS, Conde-Agudelo A, Chaiworapongsa T: A blueprint for the prevention of preterm birth: vaginal progesterone in women with a short cervix. J Perinat Med. 2013, 41: 27–44.
16. Ville Y., Rozenberg P. Predictors of preterm birth // Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2018 Oct; 52: 23–32.
17. Vogel J., Chawanpaiboon S., Moller A., Watananirun K., Bonet M., Lumbiganon P. The global epidemiology of preterm birth // Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2018 Oct; 52: 3–12.
18. World Health Organization: Born Too Soon: The Global Action Report in Preterm Birth. 2012, Geneva

Ранні репродуктивні втрати: етіологія, патогенетичні аспекти, діагностичні та лікувальні заходи

Трохимович О. В., д.м.н.

Актуальність проблеми. В умовах сьогодення, рання втрата вагітності розглядається не тільки як важлива складова та невід'ємний елемент природного відбору, але й як один з перший проявів серйозних патологічних змін репродуктивного здоров'я жінки, які в близько 30% спостережень є причинами подальших репродуктивних втрат. Ризик такого переривання вагітності становить 10–20% всіх вагітностей, а якщо ж враховувати випадки репродуктивних втрат, які трапляються впродовж перших 14 днів після зачаття, що визначаються на ранніх термінах гестації за допомогою визначення динаміки рівня хоріонічного гонадотропіну людини, то цей показник може бути значно більшим [1–3].

Класифікація. Відповідно міжнародній класифікації хвороб 10-го перегляду (МКХ-10), до ранніх репродуктивних втрат відносять наступні патологічні стани: «спонтанний аборт –O03», «викидень, що не відбувся –O02.1» або «завмерла вагітність» та «позаматкова вагітність – O00».

Невиношування вагітності – мимовільне переривання вагітності в терміні від зачаття до 37 тижнів, рахуючи з першого дня останньої менструації при регулярно-му менструальному циклі. Переривання вагітності в терміні від зачаття до 22 тижнів (до досягнення плодом життєздатного гестаційного терміну) називають спонтанним абортom (викиднем).

Звична втрата вагітності – мимовільне переривання вагітності, включаючи завмерлу вагітність, що має місце два і більше разів поспіль. Частота звичної втрати вагітності складає 2% від числа вагітностей, в структурі невиношування частота звичного викидня складає від 5 до 20% [4, 5].

Класифікація спонтанних викиднів проводиться на основі різних критеріїв:

1.Терміну вагітності при спонтанному аборті:

- ранні (до 12 тижнів);
- пізні (від 12 до 22 тижнів).

2.Клінічної форми спонтанного аборту:

- загрозливий аборт;
- аборт, що розпочався;
- аборт в ходу;
- неповний аборт;
- повний аборт;
- інфікований аборт;

- аборт, що не відбувся (припинення розвитку ембріона/плода).

У структурі ранніх втрат вагітності домінуюче місце займають спонтанні аборти, які складають 80–90% переривання вагітності в першому триместрі, кількість яких в Україні становить понад 13 тисяч на рік, а замерлих вагітностей – понад 2 тисяч на рік [1, 4].

Викидень, що не відбувся (замерла вагітність), – комплекс патологічних симптомів, що включає внутрішньоутробну загибель плода (ембріона), патологічну інертність міометрія і порушення системи гомеостазу. Замерла вагітність являє собою особливу форму невиношування вагітності, для якої характерним є досить тривалий прихований перебіг, що в значній мірі ускладнює її своєчасну діагностику. Таким чином, за умов спонтанного аборту стимулюється скоротлива діяльність матки та продукт зачаття видаляється самостійно, а за умов викидня, що не відбувся, спостерігається його затримка в порожнині матки, що потребує проведення медикаментозного переривання або оперативного вишкрібання. Протягом останніх років відзначається зростання частоти замерлої вагітності, що вірогідно можна пов'язати з широким впровадженням сучасних діагностичних технологій, що допомагають діагностувати дану патологію на ранніх термінах до появи клінічних симптомів [3, 11].

Загрозливий викидень, як ускладнення гестаційного процесу ранніх термінів, зустрічається в 20–30% вагітностей, що за відсутності своєчасного лікування майже в половині випадків може завершитись втратою вагітності. Це зумовлює необхідність своєчасної діагностики та лікування даної патології з метою запобігання репродуктивним втратам [5].

Етіологія та патогенез. Ранні репродуктивні втрати є поліетіологічною патологією, при цьому відсутня чітка класифікація етіологічних чинників, що в певній мірі зумовлено складністю ототожнення численних патогенних факторів та механізмів їх взаємодії. На сучасному етапі до основних причин ранніх втрат вагітності відносять генетичні, ендокринні порушення, інфекційно-запальні захворювання, імунологічні механізми та тромбофілії. Одні з вищевказаних причин безпосередньо призводять до закладки аномального ембріона, а інші складають несприятливі умови для нормального розвитку вагітності. Поряд з цим у 20–40% жінок з ранніми втратами вагітності етіологія захворювання залишається остаточно нез'ясованою [6, 7].

Однією з основних причин ранніх репродуктивних втрат є генетичні порушення, а саме різні хромосомні аномалії. Порушення нормального каріотипу людини виникає на ранніх стадіях дроблення зиготи і супроводжується множинними вадами розвитку, більшість з яких є несумісними з життям і закінчуються спонтанним перериванням вагітності. Репродуктивні втрати починаються з моменту запліднення при цьому від 10 до 15% запліднених клітин не здатні до імплантації. В цілому преембріонічні втрати, як наслідок неповноцінної імплантації, можуть досягати 50–75%. Це свідчить про те, що преклінічні втрати є своєрідним інструментом природного відбору, так само, як і спорадичні ранні втрати вагітності. Існує думка, що хромосомна патологія людини залежить не тільки від інтенсивності мутаційного процесу, але й від ефективності відбору. У більшості випадків хромосомна патологія виникає внаслідок мутацій в статевих клітинах батьків із нормальним хромосомним набором в результаті порушення процесу мейозу та мітозу [3, 4].

Вагомим чинником у патогенезі репродуктивних втрат є порушення анатомії матки, що спричиняє від 15 до 30% всіх ранніх втрат вагітності. Анатомічні причини ранніх втрат вагітності умовно поділяються на три основні категорії: вроджені аномалії розвитку матки (внутрішньоматкова перетинка, однорога матка, двоорога матка, подвоєння матки, рудиментарна матка або двоорога з рудиментарним рогом); набуті анатомічні зміни (міома матки, поліпи ендометрія, сінехії, ендометріоз); функціональна неспроможність шийки матки (вроджена або набута істміко-цервікальна недостатність). За наявності вад розвитку матки механізм переривання вагітності зумовлений порушенням процесу імплантації плідного яйця, неповноцінністю ендометрія, внаслідок недостатньої васкуляризації органу, а також змінами функціональних та просторових взаємовідносин міометрія [8].

Одне із чільних місць в етіопатогенезі ранніх втрат вагітності займають інфекційні фактори. Згідно даним літератури, запальні захворювання органів малого таза мають місце у 55–70% жінок із невиношуванням вагітності. При цьому, причиною ранніх репродуктивних втрат вважається персистуюча бактеріальна та вірусна інфекція, оскільки метаболіти запального процесу спричиняють цитотоксичну дію на трофобласт і викликають відшарування хоріона [9].

Серед вітчизняних та зарубіжних авторів питання щодо ролі інфекції в генезі невиношування вагітності залишається ще й досі дискусійним. На думку одних дослідників, інфекція є одним із значущих факторів невиношування вагітності, як спорадичного так і звичного, проте інші дослідники вважають, що роль інфекцій є можливою лише за умов спорадичного невиношування, а при звичному викидні не має суттєвого значення [4, 9, 10].

На особливу увагу в етіології ранніх репродуктивних втрат заслуговують інфекції, що передаються статевим шляхом. Серед них найбільш небезпечними патогенними організмами вважаються хламідії, які зустрічаються у близько 60% жінок із невиношуванням вагітності та здатні ускладнювати гестаційний процес. При цьому у чверті інфікованих жінок завершення вагітності є несприятливим. Найбільш частими ускладненнями вагітності у жінок з уrogenітальним хламідіозом є загроза переривання вагітності, замерла вагітність на ранніх термінах гестації, аномалії плацентації та плацентарна дисфункція [9, 10].

На сучасному етапі, питання патогенезу різноманітних ускладнень вагітності розглядаються з позицій клінічної імунології. На теперішній час встановлено, що для нормального перебігу процесів імплантації, росту і розвитку ембріону необхідно створення в організмі матері стану імуносупресії, що, в свою чергу, призводить до формування захисного бар'єру і попереджає відторгнення напівчужерідного плода. Зміни імунної ефекторної відповіді може бути причиною неадекватної відповіді матері на розвиток вагітності, що може призводити до безплідності або невиношування вагітності. В першому триместрі серед імунних факторів, що призводять до ускладнень та втрати вагітності, виділяють наступні: антифосфоліпідний синдром, наявність антитіл до хоріонічного гонадотропіну, сумісність подружжя за антигенами системи HLA, порушення в клітинно-опосередкованому імунному механізмі, зокрема, в Т-хелперній ланці та секреції цитокінів [8, 11, 12].

Однією з імунологічних причин ранніх репродуктивних втрат є антифосфоліпідний синдром (АФС), який характеризується продукцією аутоантитіл до негативно заряджених фосфоліпідів, клінічно пов'язаний з тромбозами, тромбоцитопені-

єю, ускладненим перебігом вагітності та невиношуванням вагітності. АФС зустрічається приблизно у 5% жінок, при цьому у 30% жінок слугує основною причиною невиношування. За умов антифосфоліпідного синдрому під час вагітності розвиваються тромбоемболічні ураження трофобласту та плаценти з розвитком плацентарної недостатності, загибелі плода, викиднів та відшарувань плаценти. Вагітних з первинним АФС виділяють в окрему групу ризику, що обумовлено значимістю проблеми та особливостями тактики ведення вагітності, оскільки без проведення необхідного лікування загибель плода спостерігається у 90–95% випадків [6, 8].

В патогенезі ранніх репродуктивних втрат особливу роль відводять гормональним факторам. Частота ендокринної патології коливається в межах від 15 до 40%. До провідних гормональних факторів переривання вагітності відносять недостатній функціональний стан яєчників, гіперандрогенні стани, гіперпролактинемію та патологію щитовидної залози. Варто зазначити, що гормональні чинники, як причина невиношування вагітності, з одного боку, можуть бути пов'язані із розладами процесів фолікулогенезу, формування та розвитку жовтого тіла, що призводить до порушення стероїдогенезу. З іншого боку, вагомим фактором ранніх втрат вагітності є дисфункція або руйнування рецепторного апарату ендометрія, що виникає внаслідок запальних захворювань органів малого таза та перенесених оперативних втручань [5, 7].

У структурі гормональних причин невиношування вагітності провідне місце відводять порушенню функціонального стану яєчників, як первинно, так і вторинно зумовленого, що проявляється їх гіпофункцією. Необхідно розуміти, що гіпофункція яєчників, гіперпролактинемія та гіперандрогенія в кінцевому підсумку призводять до розвитку недостатності лютеїнової фази (НЛФ), що є найбільш частою причиною переривання вагітності ранніх термінів гестації та сягає 60–80% випадків. Під впливом прогестерону в лютеїнову фазу менструального циклу відбувається секреторна трансформація ендометрія з відкриттям «вікна імплантації» протягом 3–4 діб в середині лютеїнової фази менструального циклу. В цей період відбуваються певні зміни в клітинах всіх шарів ендометрія, що спрямовані на полегшення процесу імплантації бластоцисти [13].

Під час вагітності ранніх термінів гестації прогестерон запускає каскад протекторних механізмів. Встановлено, що в умовах достатньої кількості прогестерону материнські лімфоцити активують рецептори до прогестерону, поряд із цим прогестерон, контактуючи з лімфоцитами крові, сприяє утворенню білка – прогестерон-індукованого блокуючого фактора (ПІБФ). Даному білку відведена ключова роль в регуляції імунної відповіді матері. Саме ПІБФ володіє антиабортивним ефектом і перешкоджає перериванню вагітності.

Антиабортивний ефект ПІБФ реалізується за рахунок наступних механізмів:

- стимулює синтез асиметричних антитіл, які допомагають приховати антигени плода від материнської імунної системи;
- під час вагітності збільшується кількість природних кілерних клітин (НК), які в умовах недостатньої кількості прогестерону активуються і сприяють руйнуванню клітин трофобласту й ембріону. ПІБФ пригнічує їх активність;
- ПІБФ змінює співвідношення цих клітин в бік переважання Т-хелперів 2 типу, яких стає більше, ніж руйнівних клітин 1 типу. В кінцевому підсумку ПІБФ

запускає клітинно-гуморальні імунні механізми, в результаті чого сприяє збереженню вагітності.

Отже, стає зрозумілим, що без достатнього рівня прогестерону неможливо отримати достатню кількість ПІБФ, що ставить під загрозу пролонгування вагітності [4, 13].

Друге місце в структурі ендокринних причин ранніх репродуктивних втрат посідають гіперандрогенні стани, які, згідно з літературними джерелами, зустрічаються з частотою від 21 до 48% випадках. Як правило, настання вагітності є можливим за наявності стертих або мало виражених форм гіперандрогенії, а також за умов змішаних форм. Як було зазначено вище, механізм переривання вагітності при гіперандрогенних станах відбувається внаслідок негативного впливу андрогенів на судини ендометрія, міометрія та хоріона, а також формування неповноцінного жовтого тіла. Окрім того, внаслідок впливу надлишку андрогенів відзначається зниження гормонопродукуючої функції плаценти та підвищується ризик розвитку плацентарної дисфункції із внутрішньоутробною затримкою росту плода [7].

На сучасному етапі багато аспектів патогенезу акушерських ускладнень та гінекологічної патології розглядаються з позиції генетичної детермінованості.

Протягом останніх десятиріч вітчизняними та зарубіжними дослідниками досить широко проводяться молекулярно-генетичні дослідження щодо визначення ролі поліморфізму генів, що відповідають за розвиток тромбофілічних ускладнень, порушень системи детоксикації, дефектів фолатного обміну, гормональної недостатності, імунологічної неспроможності, як предиктору репродуктивних втрат. Встановлені несприятливі комбінації поліморфних варіантів генів, які можуть розглядатись в якості провідних причин акушерської патології, а саме невиношування вагітності, преекламсії, плацентарної дисфункції, затримки внутрішньоутробного росту плода.

Вважається, що зміни на генному рівні створюють лише необхідні передумови для розвитку мультифакторіальної патології. Проте, за умов поєднання неповноцінних функціонально слабких алелів на тлі дії несприятливих чинників зовнішнього середовища такі генні поліморфізми можуть відігравати важливу роль в патології вагітності та порушенні ембріонального розвитку [3, 6, 14, 16].

Зарубіжними дослідниками проводяться спроби проаналізувати залежність поліморфних варіантів генів рецепторів стероїдних гормонів із наявністю гормон-залежних захворювань (передменструальний синдром, ендометріоз, міома матки, синдром полікістозних яєчників (СПКЯ)), ускладнень гестаційного процесу, невдач екстракорпорального запліднення, ранніх репродуктивних втрат та безплідності. Результати проведених досліджень мають суперечливий характер та не дають цілісної уяви щодо можливого взаємозв'язку між зазначеними явищами та шляхів реалізації генетичного коду, що зумовлює необхідність та актуальність проведення подальших досліджень у даному напрямку.

Дослідження, проведені тайванськими вченими (Su M.T. та співав., 2011 р.), підтвердили, що поліморфізм гена рецептора прогестерону (**PROGINS**) створює передумови до ідіопатичного невиношування вагітності у жінок їх популяції [14].

У роботі індійських дослідників (Diptika Tiwari та співав., 2015 р.) було представлено, що наявність мутацій гена **MTHFR** і рецептора прогестерону (**PROGINS**) є генетичним фактором ризику невиношування вагітності, оскільки асоційоване

з достовірним збільшенням ризику передчасних пологів і негативного результату вагітності [15]. Проте ряд інших досліджень не підтвердили наявності взаємозв'язку між поліморфізмом генів рецепторів стероїдних гормонів та втрат вагітності.

Отримані власні результати молекулярно-генетичного дослідження жінок із ранніми репродуктивними втратами та ускладненим перебігом вагітності засвідчили, що раннє переривання вагітності у жінок української популяції асоціювалось з наявністю у жінок несприятливих поліморфних варіантів генів рецептора прогестерону (**PROGINS**) і гена, відповідального за транспорт і перетворення прогестерону **MDR1**, що може свідчити про можливе зниження біодоступності прогестерону у даного контингенту пацієнток. Відповідно отриманим результатам, за наявності комбінації несприятливих поліморфних варіантів вищевказаних генів достовірно підвищувався ризик переривання вагітності [5].

Діагностика

Ретельний збір медичного та сімейного анамнезу має принципово важливе значення для визначення необхідного об'єму діагностичних досліджень за наявності репродуктивних втрат та ускладненого перебігу вагітності, прогнозування перебігу вагітності.

Для оцінки особливості анатомії матки та спостереження за розвитком вагітності від самого початку гестації найбільш інформативним з числа неінвазивних методів діагностики вважається ультразвукове дослідження органів малого тазу. Метою ультразвукового дослідження в першому триместрі вагітності є встановлення факту та терміну вагітності, диференційний діагноз із позаматковою вагітністю, а також виявлення особливостей та патології розвитку плідного яйця, що є важливим для прогнозування подальшого перебігу та її результату [16].

Несприятливі прогностичні УЗД-маркери в ранні терміни гестації:

- невідповідність значення КТР терміну гестації більше, ніж за 6 днів за умов регулярного менструального циклу (28–30 днів);
- наявність брадикардії у ембріона або плода;
- зменшення об'єму плодового яйця;
- зниження темпів роста об'єму порожнини плідного яйця та різке збільшення ступеня відхилення його розмірів відповідно гестаційній нормі;
- поява багатоводдя у ранні терміни вагітності, що може свідчити про наявність урогенітальної інфекції.

Загрозливий аборт:

- серцебиття плода визначається;
- наявність локального потовщення міометрію у вигляді валика, що випинається в порожнину матки (за відсутності клінічних проявів не має самостійного значення);
- деформація контурів плідного яйця, його вдавлення за рахунок гіпертонусу матки (за відсутності клінічних проявів не має самостійного значення);
- наявність ділянок відшарування хоріону чи плаценти (гематома);
- саморедукція одного з декількох ембріонів.

Аборт в ході:

- повне / майже повне відшарування плодового яйця.

Неповний аборт:

- порожнина матки розширена > 15 мм, шийка матки розкрита, плідне яйце / плід не візуалізується, можуть візуалізуватись тканини неоднорідної ехо-структури.

Повний аборт:

- порожнина матки <15 мм, цервікальний канал закритий, іноді не повністю, плідне яйце / плід не візуалізується, залишки продукту запліднення в порожнині матки не візуалізуються.

Викидень, що не відбувся (завмерла вагітність):

- КТР плода 7 мм та більше, серцебиття не визначається;
- середній діаметр плодового яйця 25 мм і більше, ембріона немає;
- відсутність ембріона з серцебиттям через 2 тижні після того як УЗД показало плодове яйце без жовточного міхура;
- відсутність ембріона з серцебиттям через 11 діб після того як УЗД показало плодове яйце з жовточним міхуром.

Обстеження жінок з репродуктивними втратами

Трансвагінальне 3D ультразвукове дослідження є найкращим методом неінвазивного дослідження, що володіє високою чутливістю та специфічністю і може чітко визначити та розрізнити аномалії розвитку матки.

Соногістерографія може бути використана для оцінки морфології матки, коли 3D-ультразвукове дослідження є недоступним або коли додатково повинен бути дослідженим стан маткових труб.

Проведення МРТ органів малого таза не рекомендується як варіант першого вибору для оцінки аномалій розвитку матки у жінок з репродуктивними втратами, проте може використовуватися за умов відсутності 3D ультразвукового дослідження [8].

Дослідження тиреоїдного статусу жінки є важливим, оскільки дисфункція щитовидної залози може призвести до ряду грізних ускладнень – гестозів, хронічного дистресу плода, переривання вагітності, перинатальної енцефалопатії, вродженого гіпотиреозу. Низкою досліджень встановлено достовірне збільшення шансів викидня у жінок за наявності аутоантитіл до щитовидної залози навіть за її нормальної функції [17, 18]. Таким чином, дослідження сироваткових концентрацій тиреотропного гормону (ТТГ) та наявності антитіла до тиреоїдпероксидази у жінок групи ризику вважається доцільним [19].

Визначення концентрації пролактину рекомендується жінкам із репродуктивними втратами за наявності клінічних симптомів гіперпролактинемії, а саме олігоменореї або аменореї (оліго / аменорея)

Досить контраверсійним залишається питання щодо доцільності тестування недостатності лютеїнової фази (НЛФ) у жінок із репродуктивними втратами, зважаючи на те, що відсутні чіткі критерії оцінки НЛФ, а результати проведених досліджень є суперечливими.

Визначення сироваткових концентрацій андрогенів не рекомендується застосовувати в рутинній практиці всім жінкам із звичним викиднем. Проте, визначення індексу вільного андрогену може мати прогностичне значення, оскільки підвищення його рівня асоціюється із збільшенням ризику невиношування вагітності [8].

З метою діагностики антифосфоліпідного синдрому (АФС) у жінок із обтяженим анамнезом щодо тромбофілічних розладів проводять лабораторні тести за для виявлення антифосфоліпідних антитіл. У відповідності до міжнародних лабораторних критеріїв АФС, які були прийняті в 2006 році в Сіднеї, рекомендовано досліджувати наступні маркери: вовчаковий антикоагулянт, антикардіоліпінові антитіла, антитіла до $\beta 2$ -глікопротеїну (IgG та IgM). Наявність позитивного результату тесту для одних і тих же антитіл двічі з проміжком 12 тижнів на рівні середніх або високих титрів є підставою до встановлення діагнозу та проведення лікування [20, 21].

Обстеження на спадкові тромбофілії (мутація **V** фактору, мутація гена протромбіну (II), **MTNFR**) рекомендується проводити у жінкам з втратами вагітності за наявності додаткових факторів ризику розвитку тромбофілії (наприклад, коли є члени сім'ї зі спадковою тромбофілією, або були попередні венозні тромбоемболії) [8, 22, 23].

Слід зазначити, що вимірювання концентрацій гомоцистеїну в сироватці крові не є рутинним призначенням жінкам із репродуктивними втратами, проте може бути рекомендовано, оскільки гіпергомоцистеїнемія є фактором ризику венозної тромбоемболії та несприятливих наслідків вагітності (дефекти нервової трубки, прееклампсія та плацентарна дисфункція) [8, 24].

Каріотипування подружжя може бути рекомендовано після індивідуальної оцінки інших ризиків невиношування вагітності, проте не вважається обов'язковим обстеженням в парах із звичним викиднем. Як показали дослідження, аномальні каріотипи були виявлені лише у 1,9–3,8% пар, які були направлені на генетичне тестування після повторної втрати вагітності у ретроспективних когортних дослідженнях [8, 25–27].

Генетичний аналіз абортних тканин не рекомендується до широкого впровадження, але може бути проведений з метою пояснювальних цілей, при цьому слід застосовувати метод порівняльної геномної гібридизації. Відповідно клінічних досліджень, поширеність хромосомних порушень в одному спорадичному викидні становить до 45%, а при звичному викидні вона була порівнянною до 39% [27].

На сучасному етапі визначення людського лейкоцитарного антигену (HLA) у жінок із звичним викиднем не рекомендується до широкого впровадження в клінічній практиці. Зв'язок між подальшим результатом вагітності та поліморфізмом HLA у жінок або пар нашої популяції із невиношуванням вагітності недостатньо вивчений [28].

Тестування антиядерних антитіл, що спрямовані проти різних компонентів клітинних ядер та виявляються у пацієнтів з аутоімунними захворюваннями, може розглядатися для пояснювальних цілей. Згідно з літературними джерелами, була встановлена асоціація між наявністю антиядерних антитіл та репродуктивними втратами, поряд із цим існують докази щодо їх негативного впливу на прогноз вагітності [29].

У ряді досліджень було виявлено значно підвищену цитотоксичність натуральних кілерів (NK клітин) до вагітності у жінок із звичним викиднем порівняно з контролем [11, 13]. Проте, результати інших досліджень були контраверсійними, а отже немає достатніх доказів, щоб рекомендувати тестування NK клітин периферичної крові або тканини ендометрія за умов репродуктивних втрат [8].

Жінкам, гінекологічний анамнез яких обтяжений наявністю запальних захворювань геніталій, необхідно провести бактеріологічне дослідження урогенітальних мазків та комплексний скринінг щодо виявлення репродуктивно значущих

інфекцій, що передаються статевим шляхом, у разі, якщо ці дослідження не були попередньо проведені [13].

Важливим є також проведення обстеження чоловіка-партнера з оцінкою факторів стилю життя, що може негативно впливати на якість сперми. Дослідженнями Zidi-Jrah et al., 2016 та Carlini et al., 2017, був встановлений взаємозв'язок між втратами вагітності та підвищенням фрагментації ДНК сперми [30, 31]. Отже, дослідження фрагментації ДНК сперми в парі із звичним викиднем може розглядатися з пояснювальною метою.

Фактори ризику невиношування вагітності

Пізній репродуктивний вік є доведеним фактором ризику розвитку аномалій плоду, мертвонароджуваності, акушерських ускладнень та зниження фертильності. В низці когортних досліджень був встановлений зв'язок між літнім віком та репродуктивними втратами, показано, що із збільшенням жіночого віку відзначається суттєве зменшення шансів на народження. Ризик втрати вагітності швидко зростає після 40 років [32–34].

Рядом досліджень було встановлено взаємозв'язок між стресом та звичним викиднем, представлені дані засвідчили достовірне зростання рівня стресу за умов репродуктивних втрат [8, 35]. Проте остаточно не з'ясовано, чи є стрес причиною втрати вагітності, чи є наслідком невиношування. Таким чином, можна зробити висновок, що стрес пов'язаний із звичним викиднем, але немає доказів того, що стрес є прямою причиною втрати вагітності.

Шкідливі звички. Огляд даних літератури встановив, що **куріння** може негативно вплинути на шанси народження та має сильний зв'язок з несприятливими акушерськими та неонатальними наслідками, включаючи позаматкову вагітність, мертвонародження, передлежання плаценти, передчасні пологи, низьку вагу при народженні та вроджені аномалії та і тому рекомендується припинити куріння. При цьому має значення як активне, так і пасивне куріння, його експозиція ≥ 1 год або кількість ≥ 20 сигарет на добу [8, 36].

Поряд із цим надмірне **споживання алкоголю** є також можливим фактором ризику втрати вагітності та доведеним фактором ризику виникнення проблем із плодом (алкогольний синдром плода) [37, 38].

Ожиріння та надмірна маса тіла у матері асоціюється із акушерськими ускладненнями і може негативно вплинути на їхні шанси народження дитини, загальний стан здоров'я [4, 8, 39].

Лікування жінок з раніми репродуктивними втратами

На сьогоднішній день в лікувальних підходах жінок з репродуктивними втратами залишаються невирішеними багато питань. Досить гострими та дискусійними є питання, що стосуються оптимального терміну початку лікування. Існуючі клінічні протоколи надання медичної допомоги МОЗ України жінкам із загрозливим викиднем ранніх термінів гестації узгоджуються зі світовими стандартами, згідно яких збереження вагітності до 8 тижнів не рекомендується і відбувається тільки на вимогу вагітної жінки.

Головною метою лікування загрозливого викидня ранніх термінів є розслаблення матки, зупинка кровотечі та збереження вагітності за наявності в матці

життєздатного ембріона чи плода. При цьому, лікування повинно бути безпечним із використанням медикаментозних та немедикаментозних засобів.

Немедикаментозна терапія загрозливого викидня передбачає дотримання лікувально-охоронного режиму, фізичного та статевого спокою, проте ефективність такого заходу є помірною [2, 40].

Медикаментозне лікування загрозливого викидня передбачає призначення спазмолітиків та седативних засобів, але слід розуміти, що не існує доказів ефективності і безпеки їх застосування з метою попередження переривання вагітності.

Ключовим компонентом базової терапії загрозливого викидня ранніх термінів гестації є патогенетично обґрунтована гормональна терапія, що передбачає призначення препаратів прогестерону. Чисельні вітчизняні та зарубіжні дослідження довели наявність прогестеронової недостатності у переважній більшості жінок із загрозовим викиднем та репродуктивними втратами в анамнезі, що відбувається внаслідок різноманітних патогенетичних механізмів [13, 41–43]. Тому призначення гормональної терапії прогестероном є патогенетично обґрунтованим у даній категорії жінок. З одного боку, гестагени забезпечують адекватний процес децидуалізації ендометрія, підвищення синтезу NO та вазодилатацію, з іншого – сприяють зниженню скорочувальної активності біометрія та чинять імуномодулюючий ефект за рахунок пригнічення кілерних реакцій відторгнення в ендометрії і децидуальної тканини та індукції синтезу асиметричних антитіл, що маскують антигени плода батьківського походження [13].

Показаннями для використання прогестерону є:

- наявність в анамнезі двох і більше спонтанних викиднів в першому триместрі (звичний викидень);
- доведена до вагітності недостатність лютеїнової фази;
- безплідність в анамнезі;
- вагітність, що настала в результаті допоміжних репродуктивних технологій.

В умовах сьогодення, з цією метою використовують різні препарати прогестерону: розчин прогестерону (ін'єкційне введення); мікронізований прогестерон (вагінальне або пероральне введення); синтетичні похідні прогестерону (перорально) [43].

Слід наголосити, що їх не можна призначати одночасно. При цьому дози лікарських засобів підбираються в індивідуальному порядку. Гормональні препарати призначаються в мінімальних, але ефективних дозах.

Як було вже зазначено, доцільність та ефективність застосування прогестерону в ранні терміни гестації за умов загрозового викидня не викликає жодних сумнівів у клініцистів. Поряд із цим протягом багатьох років проводяться дослідження, в тому числі плацебо-контрольовані, щодо вивчення безпечності та ефективності застосування прогестерону під час вагітності з метою її пролонгування та покращення результатів.

Дослідженням Кутаг А. та співав., 2014 відзначено статистично значиме зменшення числа викиднів в групі, що отримувала препарат прогестерону (дідрогестерон) у порівнянні з плацебо, ризик викидня був в 2,4 рази вищим у групі плацебо, ніж в дослідній групі (95% довірчий інтервал 1,3–5,9; $p < 0,001$). Поряд із цим, продемонстровано зменшення числа передчасних пологів, кесаревого розтину та народження немовлят з низькою масою тіла, ($p > 0,05$) [44].

Результати іншого дослідження, проведеного групою інших дослідників (Coomarasamy et al., 2015) щодо ефективності вагінального застосування препаратів прогестерону у жінок з невиношуванням вагітності нез'ясованої етіології не виявило достовірної різниці у результатах вагітності щодо виношування в групі прогестерону (65,8%) порівняно з групою плацебо (63,3%) (RR1,04; 95% ДІ 0,94–1,15,) [45].

Поряд із цим нещодавній мета-аналіз Saccone et al. в 2017 р., який об'єднав 10 випробувань, в тому числі й вищезазначені, показав, що жінки, які отримували гормонотерапію прогестероном мали нижчий ризик подальшої втрати вагітності (RR0,72; 95% ДІ 0,53–0,97) та більш високий рівень народжуваності (1,07 RR; 95% ДІ 1,02–1,15) порівняно з групою плацебо [46].

Отже, згідно отриманими даними, не було встановлено суттєвих доказів на підтримку рутинного використання гестагенів для лікування невиношування нез'ясованої етіології, проте встановлено достовірне зниження частоти викидня у жінок із загрозливим викиднем. Цей висновок був отриманий з різними типами прогестагенів і тому безумовно заслуговує подальшого вивчення.

У разі встановлення клінічного гіпотиреозу у жінок з репродуктивними втратами, що виник перед зачаттям або в ранні терміни гестації, слід призначати лікування левотироксином [8, 47].

Під час вагітності у жінок з аутоімунним тиреоїдитом та субклінічним гіпотиреозом контроль рівня ТТГ слід призначати на 7–9 тижні вагітності. За наявності субклінічного гіпотиреозу призначення левотироксину жінкам з невиношуванням вагітності може знизити ризик викидня, але потенційну користь від лікування слід збалансувати з ризиками. Поряд із цим немає достатніх доказів доцільності лікування левотироксином у жінок з аутоімунним тиреоїдитом та еутиреозом [19, 47].

Згідно з результатами дослідження Al-Biate, 2015 та мета-аналізу Andrade (2016), було встановлено позитивний вплив призначення метформіну у пацієнток із СПКЯ та втратами вагітності щодо зниження частоти викидня за відсутності збільшення ризику вроджених вад розвитку плода [48, 49].

Жінкам, які відповідають лабораторним критеріям антифосфоліпідного синдрому та репродуктивними втратами в анамнезі, рекомендований прийом аспіріну з низькою дозою 75–100 мг/добу, починаючи до зачаття, та профілактичну дозу гепарину (нефракціонований гепарин або низькомолекулярний гепарин) починаючи з дати позитивного тесту на вагітність [21, 50].

Існують суперечливі дані щодо асоціації підвищеного рівня гомоцистеїну та невиношування вагітності, однак у низці досліджень було оцінено вплив різних методів лікування результати вагітності у жінок із обтяженим акушерським анамнезом. У пілотному дослідженні Quere et al. (2001), було зареєстровано покращені показники народжуваності у жінок із звичним викиднем на тлі гіпергомоцистеїнемії та гомозиготної для мутації **C677T** гена **MTHFR** після лікування фолієвою кислотою (15 мг на день, зменшеною до 5 мг через 3 місяці) та вітаміну B6 (750 мг щодня протягом 3 місяців) [8].

У дослідженні Chakraborty et al. (2013), встановлено користь лікування низькомолекулярним гепарином у профілактичній дозі 2500 МО на добу в поєднанні з аспірином 5 мг на добу жінок зі звичним викиднем та гіпергомоцистеїнемією щодо пролонгування вагітності у 84,2% жінок [51].

Таким чином, за наявності гіпергомоцистеїнемії у жінок із обтяженим акушерським анамнезом можна застосовувати доступні методи лікування, що дасть змогу підвищити ймовірність живонароджуваність при наступній вагітності.

Результати дослідження De-Regil et al. (2016) щодо призначення вітаміну Д під час вагітності засвідчили зменшення ризику передчасних пологів та низької ваги при народженні [53]. Таким чином, у жінок репродуктивними втратами консультації на преконцепційному етапі можуть включати загальні поради щодо призначення профілактичних добавок вітаміну Д.

Усі пари з патологічним каріотипом плода або батьків повинні отримати генетичну консультацію та можуть бути поінформовані про можливі варіанти лікувальної тактики, включаючи їх переваги та недоліки. За умов виявлення генетичних відхилень може бути запропоноване проведення передімплантаційного генетичного тестування на моногенні або хромосомні структурні перебудови, що є альтернативою інвазивній пренатальній діагностиці та може сприяти уникненню переривання вагітності у пар з високим ризиком передачі генетичної патології [26, 27].

У жінок з репродуктивними втратами за наявності підслизової міоми матки або поліпів тіла матки понад 1 см рекомендоване гістероскопічне видалення. Хірургічне видалення інтрамуральної або субсерозної міоми немає достатніх доказів ефективності щодо виношування вагітності [8, 24, 26].

У жінок з діагностованими аномаліями розвитку матки, а саме за наявності внутрішньоматкової перетинки, має бути проведена гістероскопічна резекція перетинки матки, що має сприятливий вплив на результати вагітності, покращує народжуваність та знижує частоту викиднів, при цьому не завдаючи будь-якої шкоди. Застосування метропластики не рекомендується за наявності дворогої матки з нормальною шийкою матки та у жінок з подвоєною маткою та подвійною шийкою матки. За умов однорогої матки реконструктивні операції також не рекомендуються [8, 24].

Аніліз літературних даних не виявив достатньо доказів щодо користі хірургічного видалення внутрішньоматкових сінехій для наслідків вагітності. Лише невеликій спостережуваній дослідження показали, що дана операція може знизити частоту викиднів у жінок з звичним викиднем. При цьому після гістероскопічного роз'єднання внутрішньоматкових злук обов'язково необхідно вживати профілактичні заходи для запобігання рецидиву [8].

Найскладнішою проблемою сучасного акушерства є визначення лікувальної тактики за умов звичної втрати нез'ясованої етіології. Чисельні дослідження щодо можливості застосування тих чи інших методів терапії (лімфоцитімунотерапія, призначення внутрішньовенного імуноглобуліну, глюкокортикоїдів, гепарину, аспірину та інтраліпідів) дали досить суперечливі й непереконливі результати, що не дає змогу рекомендувати їх для рутинної практики та потребує подальших пошуків нових підходів до діагностики та лікування [24, 29].

Висновки

Ранні репродуктивні втрати мають багатофакторність етіології і патогенезу. Виявлення причин виникнення ускладнень у ранні терміни вагітності є ключовим моментом для кожного лікаря.

Незважаючи на велику кількість проведених досліджень, що присвячені вирішенню даної проблеми, багато аспектів етіології та патогенезу залишаються недостатньо вивченими, особливо з врахуванням досить високої частоти нез'ясованих причин втрати вагітності. Таким чином, подальший науковий пошук щодо уточнення механізмів патогенезу, встановлення маркерів ранньої діагностики ускладненого перебігу вагітності та розробка диференційованих підходів до лікування дасть змогу покращити результати терапевтичних заходів та зменшити частоту репродуктивних втрат.

Список літератури

1. Вдовиченко ЮП, Жилка НЯ. Стан та перспективи перинатальної допомоги в Україні. Здоров'я жінки. 2012;3:172–174.
2. Жабченко ІА. Звичне невиношування: що необхідно робити і чого робити не слід (Огляд). Здоров'я жінки. 2018;1:9–13.
3. Воробйова ІІ, Живецька-Денисова АА, Ткаченко ВБ, Рудакова НВ, Толкач СМ. Невиношування вагітності: сучасні погляди на проблему (Огляд літератури). Здоров'я жінки. 2017;3(119):113–16.
4. Шевченко АО, Любомирська КС, Кирилюк ОД. Невиношування вагітності: акцент на чинники ризику, патогенез та прогнозування. Міжнародний журнал педіатрії, акушерства та гінекології. 2016;10(2–3):58–61.
5. Горovenko НГ, Vovk ІБ, Trokhymovych ОВ, Rossokha ЗІ. Молекулярно-генетические аспекты ранних репродуктивных потерь. Репродуктивное здоровье. Восточная Европа: международный научно-практический журнал. 2015; 2 (38):8–14.
6. Веропотвелян НП. Наследственные тромбофилии у женщин со патологическими и привычными репродуктивными потерями в первом триместре беременности. Репродуктивное здоровье. Восточная Европа. 2014; 1 (31): 64–72.
7. Семенюк ЛМ. Гіперандрогенія як чинник репродуктивних втрат. Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. 2013; 1: 71–79.
8. ESHRE Guideline on Recurrent Pregnancy Loss, November 2017, Version 2. Available from: www.eshre.eu
9. Боровкова ЕИ. Взаимодействие возбудителей инфекции с организмом беременной как фактор риска внутриутробного инфицирования плода. Здоров'я жінки. 2013; 2: 95–98.
10. Корнацкая АГ, Флаксемберг МА, Трохимович ОВ, Даниленко ОГ, Биль ІА. Этиопатогенетические особенности неразвивающейся беременности. Репродуктивное здоровье. Восточная Европа: международный научно-практический журнал. 2015; 1 (37): 42–50.
11. Барковский ДЄ. Зміни Т-хелпер асоційованих цитокінів при загрозі невиношування вагітності. Запорізький медичний журнал. 2019;3(114):373–76.
12. Доброхотова ЮЗ, Ганковская ЛВ, Бахарева ІВ. Роль иммунных механизмов в патогенезе невынашивания беременности. Акушерство и гинекология. 2016;7: 5–10
13. Скрипченко НЯ, Воробйова ІІ, Мазур ТМ, Ткаченко ВБ. Оцінювання цитокінового статусу жінок з невиношуванням вагітності. Здоров'я жінки. 2019; 4:59–63.
14. Su MT, Lee IW, Chen YC et al. Association of progesterone receptor polymorphism with idiopathic recurrent pregnancy loss in Taiwanese Han population. J. Assist. Reprod. Genet. 2011; 3 (28):239–43.
15. Diptika Tiwari, Purabi Deka Bose, Somdatta Das, Chandana Ray Das, Ratul Datta, Sujoy Bose. MTHFR (C677T) polymorphism and PR (PROGINS) mutation as genetic factors for preterm delivery, fetal death and low birth weight: A Northeast Indian population based study. Meta Gene. 2015;3:31–42.

16. Van den Berg MM, Vissenberg R, Goddijn M. Recurrent miscarriage clinics. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2014;41: 145–155.
17. Thangaratinam S, Tan A, Knox E, Kilby MD, Franklyn J, Coomarasamy A. Association between thyroid autoantibodies and miscarriage and preterm birth: meta-analysis of evidence. *Bmj* 2011;342: d2616.
18. Maraka S, Mwangi R, McCoy RG, Yao X, Sangaralingham LR, Singh Ospina NM, O’Keeffe DT, De Ycaza AE, Rodriguez-Gutierrez R, Coddington CC, 3rd et al. Thyroid hormone treatment among pregnant women with subclinical hypothyroidism: US national assessment. *Bmj* 2017;356: i6865.
19. Alexander EK, Pearce EN, Brent GA, Brown RS, Chen H, Dosiou C, Grobman WA, Laurberg P, Lazarus JH, Mandel SJ et al. 2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease During Pregnancy and the Postpartum. *Thyroid* 2017;27: 315–389.
20. Arachchilage DR, Machin SJ, Mackie IJ, Cohen H. Diagnosis and management of non-criteria obstetric antiphospholipid syndrome. *Thromb Haemost* 2015;113: 13–19.
21. Song Y, Wang HY, Qiao J, Liu P, Chi HB. Antiphospholipid Antibody Titers and Clinical Outcomes in Patients with Recurrent Miscarriage and Antiphospholipid Antibody Syndrome: A Prospective Study. *Chin Med J (Engl)* 2017;130: 267–272.
22. Gao H, Tao FB. Prothrombin G20210A mutation is associated with recurrent pregnancy loss: a systematic review and meta-analysis update. *Thromb Res* 2015;135: 339–346.
23. Chen H, Yang X, Lu M. Methylenetetrahydrofolate reductase gene polymorphisms and recurrent pregnancy loss in China: a systematic review and meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet* 2016;293: 283–290.
24. Su M.T. Association of progesterone receptor polymorphism with idiopathic recurrent pregnancy loss in Taiwanese Han population // Su M.T., Lee I.W., Chen Y.C. et al. // *J. Assist. Reprod. Genet.* – 2011. – №3 (28). – P. 239–43.
25. Levin BL, Varga E. MTHFR: Addressing Genetic Counseling Dilemmas Using Evidence-Based Literature. *J Genet Couns* 2016;25: 901–911.
26. Sahoo T, Dzidic N, Strecker MN, Commander S, Travis MK, Doherty C, Tyson RW, Mendoza AE, Stephenson M, Dise CA et al. Comprehensive genetic analysis of pregnancy loss by chromosomal microarrays: outcomes, benefits, and challenges. *Genet Med* 2017;19: 83–89.
27. Ozawa N, Sago H, Matsuoka K, Maruyama T, Migita O, Aizu Y, Inazawa J. Cytogenetic analysis of spontaneously discharged products of conception by array-based comparative genomic hybridization. *Springerplus* 2016;5: 874.
28. Fan W, Li S, Huang Z, Chen Q. Relationship between HLA-G polymorphism and susceptibility to recurrent miscarriage: a meta-analysis of non-family-based studies. *J Assist Reprod Genet* 2014;31: 173–184.
29. Cavalcante MB, Costa FD, Araujo Junior E, Barini R. Risk factors associated with a new pregnancy loss and perinatal outcomes in cases of recurrent miscarriage treated with lymphocyte immunotherapy. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2014: 1–5.
30. Carlini T, Paoli D, Pelloni M, Faja F, Dal Lago A, Lombardo F, Lenzi A, Gandini L. Sperm DNA fragmentation in Italian couples with recurrent pregnancy loss. *Reprod Biomed Online* 2017;34: 58–65.
31. Zidi-Jrahi I, Hajlaoui A, Mougou-Zerelli S, Kammoun M, Meniaoui I, Sallem A, Brahem S, Fekih M, Bibi M, Saad A et al. Relationship between sperm aneuploidy, sperm DNA integrity, chromatin packaging, traditional semen parameters, and recurrent pregnancy loss. *Fertil Steril* 2016;105: 58–64.
32. Sharma R, Agarwal A, Rohra VK, Assidi M, Abu-Elmagd M, Turki RF. Effects of increased paternal age on sperm quality, reproductive outcome and associated epigenetic risks to offspring. *Reprod Biol Endocrinol* 2015;13: 35.
33. Habbema JD, Eijkemans MJ, Leridon H, te Velde ER. Realizing a desired family size: when should couples start? *Hum Reprod* 2015;30: 2215–2221.

34. Sauer MV. Reproduction at an advanced maternal age and maternal health. *Fertil Steril* 2015;103: 1136–1143.
35. Kolte AM, Olsen LR, Mikkelsen EM, Christiansen OB, Nielsen HS. Depression and emotional stress is highly prevalent among women with recurrent pregnancy loss. *Hum Reprod* 2015;30: 777–782.
36. Leung LW, Davies GA. Smoking Cessation Strategies in Pregnancy. *J Obstet Gynaecol Can* 2015;37: 791–797.
37. Andersen AM, Andersen PK, Olsen J, Gronbaek M, Strandberg-Larsen K. Moderate alcohol intake during pregnancy and risk of fetal death. *Int J Epidemiol* 2012;41: 405–413.
38. Avalos LA, Roberts SC, Kaskutas LA, Block G, Li DK. Volume and type of alcohol during early pregnancy and the risk of miscarriage. *Subst Use Misuse* 2014;49: 1437–1445.
39. Boots CE, Bernardi LA, Stephenson MD. Frequency of euploid miscarriage is increased in obese women with recurrent early pregnancy loss. *Fertil Steril* 2014;102: 455–459.
40. Hegaard HK, Ersboll AS, Damm P. Exercise in Pregnancy: First Trimester Risks. *Clin Obstet Gynecol* 2016;59: 559–567.
41. Coomarasamy A, Williams H, Truchanowicz E, Seed PT, Small R, Quenby S, Gupta P, Dawood F, Koot YE, Bender Atik R et al. A Randomized Trial of Progesterone in Women with Recurrent Miscarriages. *N Engl J Med* 2015;373: 2141–2148.
42. PROMISE: first-trimester progesterone therapy in women with a history of unexplained recurrent miscarriages – a randomised, double-blind, placebo-controlled, international multicentre trial and economic evaluation. A. Coomarasamy, H. Williams, E. Truchanowicz, P. Seed et.al. *Health Technology Assessment*, V.20, 2016
43. Schindler A. E., Carp H., Druckmann R. et.al. European progestin club Guidelines for prevention and treatment of threatened or recurrent (habitual) miscarriage with progestogens. *Gynecol Endocrinol*. 2015;31(6):447–449.
44. Kumar A, Begum N, Prasad S, Aggarwal S, Sharma S. Oral dydrogesterone treatment during early pregnancy to prevent recurrent pregnancy loss and its role in modulation of cytokine production: a double-blind, randomized, parallel, placebo-controlled trial. *Fertil Steril* 2014;102: 1357–1363.e1353.
45. Coomarasamy A, Williams H, Truchanowicz E, Seed PT, Small R, Quenby S, Gupta P, Dawood F, Koot YE, Bender Atik R et al. A Randomized Trial of Progesterone in Women with Recurrent Miscarriages. *N Engl J Med* 2015;373: 2141–2148.
46. Saccone G, Schoen C, Franasia JM, Scott RT, Jr., Berghella V. Supplementation with progestogens in the first trimester of pregnancy to prevent miscarriage in women with unexplained recurrent miscarriage: a systematic review and meta-analysis of randomized, controlled trials. *Fertil Steril* 2017;107: 430–438 e433.
47. Khan I, Okosieme OE, Lazarus JH. Current challenges in the pharmacological management of thyroid dysfunction in pregnancy. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2017;10: 97–109.
48. Al-Biate MA. Effect of metformin on early pregnancy loss in women with polycystic ovary syndrome. *Taiwan J Obstet Gynecol* 2015;54: 266–269.
49. Andrade C. Major malformation risk, pregnancy outcomes, and neurodevelopmental outcomes associated with metformin use during pregnancy. *J Clin Psychiatry* 2016;77: e411–414.
50. Bates SM, Middeldorp S, Rodger M, James AH, Greer I. Guidance for the treatment and prevention of obstetric-associated venous thromboembolism. *J Thromb Thrombolysis* 2016;41: 92–128.
51. Chakraborty P, Banerjee S, Saha P, Nandi SS, Sharma S, Goswami SK, Chakravarty B, Kabir SN. Aspirin and low-molecular weight heparin combination therapy effectively prevents recurrent miscarriage in hyperhomocysteinemic women. *PLoS One* 2013;8: e74155.
52. De-Regil LM, Palacios C, Lombardo LK, Pena-Rosas JP. Vitamin D supplementation for women during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2016: CD008873.

53. Wagner CL, Hollis BW, Kotsa K, Fakhoury H, Karras SN. Vitamin D administration during pregnancy as prevention for pregnancy, neonatal and postnatal complications. *Rev Endocr Metab Disord* 2017

Вагітність та пологи у жінок з великим інтергенетичним інтервалом

Туманова Л. Є., д.м.н., професор

Інтергенетичний інтервал (від лат. Inter – між і грец. Genesis – народження) – період часу між попередніми та наступними пологами.

Сучасні установки ВООЗ (2013) регламентують оптимальний інтергенетичний інтервал між двома послідовними пологами тривалістю **24 + 9 міс** (проміжок часу між пологами і наступним зачаттям плюс 9 міс гестації) [1]. Цей термін достатній і після **оперативного розродження** для стабілізації рубця на матці і зниження ризику розриву матки під час наступної вагітності, а також для зменшення вірогідності вrostання плаценти в рубець (placenta accreta). У той же час є дослідження, що підтверджують ще більш значиму мінімізацію ризику ускладнень при збільшенні інтергенетичного інтервалу до 5 років після кесаревого розтину [2].

Тривалість інтергенетичного інтервалу залежить від фізіологічних і соціальних чинників, останні мають вирішальну роль в умовах регулювання дітонародження. Якби цей інтервал визначався тільки фізіологічними факторами (тривалість вагітності, період лактації), його величина коливалася б від 24 до 34 місяців. Подовження інтергенетичного інтервалу більше середнього фізіологічного рівня є одним з ознак свідомого обмеження народжуваності.

Надмірне подовження інтергенетичного інтервалу також збільшує частоту несприятливих перинатальних наслідків [3, 4].

За даними літератури, тривалі інтергенетичні інтервали (60–100 місяців) асоційовані зі збільшенням ризику мертвонародження, дитячою смертністю [5]. Аналогічні результати отримані М.Е. Thoma і співавт. (2019), за даними яких загальна смертність (48,1 на 10 000 народжень) була вищою при коротких і довгих інтергенетичних інтервалах в порівнянні з інтервалом 18–23 місяців. Ризик надходження в реанімацію і розриву промежини збільшувався при більш тривалому інтервалі [6].

Е. R. Hegelund і співавт. (2018) досліджували асоціації тривалості інтергенетичного інтервалу з викиднем, мертвонародження, передчасними пологами і малої для гестаційного віку масою плода. Дослідження включало жінок, які народжували в Данії протягом 1994–2010 рр. (n = 328 577). Встановлено, що ризик викидня зростає зі збільшенням тривалості інтергенетичного інтервалу. У порівнянні з жінками з інтергенетичним інтервалом 18–23 місяців, жінки з інтервалом ≥ 60 місяців мали на 28,7 більше викиднів на 1000 вагітностей, а також на 1,7 більше мертвонароджених на 1000 народжених. Подібні асоціації були встановлені і для передчас-

них пологів, і для гестаційного віку масою плода жінки з інтервалом 18–23 місяців мали найменші ризики цих ускладнень [7].

Автори вважають, що тривалий інтергенетичний інтервал є важливим фактором ризику передчасних пологів і низької ваги при народженні. Медичні працівники повинні приділяти пильну увагу попередженню цих ускладнень під час пренатальної допомоги при другій вагітності, коли матері мають тривалі інтервали між пологами [8].

Жінки з тривалим інтервалом мали вищий ризик індукції пологів, кесаревого розтину, хоріоамніоніта, госпіталізації до терапевтичного стаціонару, передчасних пологів, оцінки новонародженого за шкалою Апгар <4 через 5 хв. після народження і переведення його до відділення інтенсивної терапії. Таким чином, у порівнянні з жінками з інтергенетичним інтервалом 18–36 місяців, пацієнтки з дуже тривалими інтервалами між пологами мають підвищений ризик несприятливих наслідків для матерів і новонароджених [9].

Проаналізована література з цього питання, яка, в основному, присвячена частоті акушерських і перинатальних ускладнень, практично не дає інформації про соматичне здоров'я і гінекологічну патологію у цих жінок. Ці питання висвітлювалися в роботах вітчизняних дослідників [10, 12].

В останні роки в Україні спостерігається помітна тенденція до збільшення кількості пацієнток, які вирішили народити другу дитину після значної перерви між пологами. Як правило, це жінки у віці 35–45 років, в особистому житті яких відбулися помітні зміни: значно поліпшилося матеріальне становище, успішно склалася кар'єра, другий шлюб тощо. Іноді це пов'язано з трагічною втратою дитини.

Останнім часом все частіше перед лікарем постає вікова вагітна, яка в більшості випадків має ускладнений акушерсько-гінекологічний анамнез, певну соматичну патологію, неврівноважену психіку, пов'язану з турботою про благополучний перебіг вагітності і пологів.

За нашими даними, частота пологів з великим інтергенетичним інтервалом за останні 20 років зросла з 2% до 15%. Зросла не тільки кількість пологів, але і частота різних ускладнень у цих жінок в динаміці. Так, переважна кількість вагітних з великим інтергенетичним інтервалом – це жінки старше 35 років. У 1987 році таких жінок було 57%, у 1997–63%, то в 2017 році їх частка становила 72%.

Вивчення соматичного здоров'я показало високу частоту екстрагенітальної патології саме у жінок з великим інтергенетичним інтервалом: захворювання серцево-судинної системи (22%), варикозна хвороба (16%), ожиріння (12%). Однак, частота екстрагенітальних захворювань не відрізнялася від даних у вікових первородящих [10].

42% цих жінок мали різні доброякісні пухлини молочних залоз, 22% – дисплазію шийки матки. Зміни щитовидної залози реєструвалися до 40% пацієнток [11, 12, 13, 14].

З гінекологічного анамнезу необхідно відзначити високу частоту гінекологічних захворювань (63%) і абортів. Протягом останніх десятиліть нами відзначена висока частота штучних абортів перед другими пологами (з 48% в 1997, 63 в 2007 і 53 в 2017 році). Тобто, якщо перед першими пологами близько 10% жінок мали в анамнезі аборти, то перед другим пологами таких жінок було більше 50%.

Дана вагітність у досліджуваних жінок супроводжувалася значною кількістю ускладнень. Частота раннього гестозу коливалася в межах 17,4%. Загроза переривання вагітності була найбільш поширеним ускладненням і зустрічалася в понад 50% випадків. Кров'яністі виділення в ранньому терміні мали місце в 16% випадків. Патологія навколоплідного середовища (маловоддя і багатоводдя) становила до 19% і мала тенденцію до зростання в останні 10 років. Частота прееклампсії у вагітних з великим інтергенетичним інтервалом становила в різні роки більше 30% [10].

Перебіг пологів у жінок з великим інтергенетичним інтервалом характеризується стабільно високим відсотком аномалій пологової діяльності (13,8–14,8%). Звертає на себе увагу тенденція до збільшення частоти передчасного вилиття навколоплідних вод з 12,9% в 1997; 9,3% в 2007 і 19,1% в 2017 році. Відзначається збільшення частоти дистресу плода в даній групі вагітних з 3,7% в 1997 рр. до 11,7% в 2017 [10].

Оперативні втручання під час пологів у досліджуваних жінок складають високий відсоток в усі роки. Кесарів розтин коливається в межах 16–19%, що може бути пов'язано як з високою частотою екстрагенітальної патології, так і зі збільшенням числа ускладнень під час пологів. Однак, частота оперативних розроджень у цих жінок була нижче, ніж у вікових первородящих.

Аналіз стану новонароджених показує, що переважна кількість дітей в 1987 і 1997 роках народилося з оцінкою за шкалою Апгар 8–10 балів. У 2017 році діти, народжені з такою оцінкою, становили лише 17,4%, що є свідченням значного погіршення здоров'я матері і збільшенням кількості ускладнень вагітності, незважаючи на удосконалення акушерських технологій і технічного забезпечення. Частота новонароджених з оцінкою по Апгар <4 балів майже не змінилася.

У післяпологовому періоді у 20% жінок з великим інтергенетичним інтервалом мало місце порушення інволюції матки, і, як наслідок, підвищена частота субінволюції матки і лохіометра склала до 25%.

До року зберегли лактацію всього 16% жінок з великим інтергенетичним інтервалом проти 29% вікових первородящих.

Таким чином, за останні 20 років значно зросла частка вагітних з великим інтергенетичним інтервалом (з 2% в 1987 до 15% 2017 р.) Серед вагітних з великим інтергенетичним інтервалом збільшилася кількість жінок старше 35 років.

За останні 20 років у цього контингенту жінок збільшилася частота загрози переривання, передчасних пологів, передчасного вилиття вод, дистресу плода і асфіксії новонароджених.

Частота прееклампсії і оперативного розродження не змінилася, залишаючись стабільно високою.

З огляду на вік жінок з великим інтергенетичним інтервалом, наявність соматичної патології, обтяженого акушерсько-гінекологічного анамнезу, прекоцепційна оцінка факторів ризику та корекція виявлених порушень сприяє зниженню несприятливих наслідків. Прегравідарна консультація, огляд терапевта, мамолога, УЗД щитовидної залози і внутрішніх органів, кольпоскопія і цитологія є обов'язковим.

При відсутності прегравідарної консультації рекомендовано дані дослідження проводити в І триместрі вагітності, а саме: огляд шийки, за показами кольпоскопія

і обов'язково ПАП мазок. Цитологічні зміни під час вагітності практично не впливають на показники цервікальної цитології. До спостереження за такими вагітними також треба залучати терапевта, ендокринолога і мамолога.

У жіночих консультаціях вагітних з великим інтергенетичним інтервалом необхідно віднести до групи підвищеного ризику з невиношування, прееклампсії з проведенням профілактичних заходів. Таким вагітним обов'язково проведення пренатального скринінгу в I і II триместрах, а також скринінг прееклампсії.

У післяпологовому періоді необхідно:

- створення післяпологових палат сімейного типу, де поряд з породіллею знаходиться чоловік або інший родич (особливо виправданий саме для жінок з великим інтергенетичним інтервалом, це пов'язано з медико-соціальною особливістю даного контингенту жінок: пізній репродуктивний вік, велика кількість різних екстрагенітальних захворювань, часті ускладнення, як під час вагітності та пологів, так і в післяпологовому періоді, психоемоційна нестабільність);
- відновлення балансу вагінального мікробіома (як однієї з причин післяпологових ускладнень). Рекомендуються протимікробні препарати (антисептики), які посилюють місцеві захисні реакції, регенеративні процеси, активують механізми імунного захисту і не впливають на гормональний статус і не мають протипоказань в період годування груддю (тамістол) в поєднанні з пробіотиками;
- стимуляція лактації;
- для контрацепції рекомендуються місцеві сперміциди, які особливо доцільно застосовувати після пологів та у період годування груддю. Крім контрацептивного ефекту, вони мають профілактичну дію щодо інфікування під час відновлення сексуальних відносин.

Список літератури

1. Family planning: a global handbook for providers. Geneva, WHO. URL: <https://www.fphandbook.org>.
2. Stamilio D.M., De Franco E., Pare E., Odibo A.O. et al. Short interpregnancy interval: risk of uterine rupture and complications of vaginal birth after cesarean delivery. *Obstet Gynecol.* 2007;110(5):1075–1082. [PMID: 17978122]
3. De Franco E.A., Seske L.M., Greenberg J.M. et al. Influence of interpregnancy interval on neonatal morbidity// *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2015;212(3):386.e1–386.e9. [PMID: 25460837]
4. Clieen I., Jhangri G.S., Chandra S. Relationship between interpregnancy interval and congenital anomalies. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2014;210(6):564.e1–564.e8. [PMID: 24508646]
5. Gupta PM, Freedman AA, Kramer MR, Goldenberg RL, Willinger M, Stoll BJ, et al. Interpregnancy interval and risk of stillbirth: a population-based case control study. *Ann Epidemiol.* 2019 Jul;35:35–41. doi: 10.1016/j.annepidem.2019.05.001.
6. De Silva DA, Thoma ME. The association between interpregnancy interval and severe maternal morbidities using revised national birth certificate data: A probabilistic bias analysis. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2019 Jun 23. doi: 10.1111/ppe.12560.
7. Hegelund ER, Urhoj SK, Andersen AN, Mortensen LH. Interpregnancy Interval and Risk of Adverse Pregnancy Outcomes: A Register-Based Study of 328,577 Pregnancies in Denmark 1994–2010. *Matern Child Health J.* 2018 Jul;22(7):1008–1015. doi: 10.1007/s10995-018-2480-7.

8. Qin C, Mi C, Xia A, Chen WT, Chen C, Li Y, et al. A first look at the effects of long inter-pregnancy interval and advanced maternal age on perinatal outcomes: A retrospective cohort study. *Birth*. 2017 Sep;44(3):230–237. doi: 10.1111/birt.12289.
9. Yee LM, Truong YN, Caughey AB, Cheng YW. The association between interdelivery interval and adverse perinatal outcomes in a diverse US population. *J Perinatol*. 2016 Aug;36(8):593–7. doi: 10.1038/jp.2016.54.
10. Акушерская и экстрагенитальная патология у женщин с большим интергенетическим интервалом / Туманова Л.Е., Медведь В.И., Сорокин А.В., Коломиец Е.В., Бадзюк Н.П. Репродуктивное здоровье. Восточная Европа .2015. №4(40). С. 53–60.
11. Туманова Л.Є., Коломієць О.В., Бадзюк Н.П. Кольпоскопічно-цитологічні паралелі у вагітних з великим інтергенетичним інтервалом. **Здоровье женщины**. 2016. №6 (112). С. 77–81.
12. Соматичний стан та показники ультразвукового дослідження внутрішніх органів у вагітних з великим інтергенетичним / Туманова Л.Є., Головченко Л.В., Коломієць О.В., Бадзюк Н.П., Деменіна Н.К. Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. Рівне: ПП Естери, 2017. Випуск 2(40). С. 272–278.
13. Стан молочних залоз під час вагітності та лактаційна функція у жінок з великим інтергенетичним інтервалом /Туманова Л. Є., Коломієць О.В., Бадзюк Н.П., Деменіна Н.К., Гридина Т. **Перинатология и педиатрия**. 2018. №2(74). С. 26–30 (Автором особисто проведено збір та аналіз матеріалу, підготовка до друку).
14. Стан щитовидної залози у вагітних з великим інтергенетичним інтервалом / Туманова Л.Є., Головченко Л.В., Коломієць О.В., Бадзюк Н.П., Деменіна Н.К. Тези у збірник матеріалів Пленуму Асоціації акушерів-гінекологів України та науково-практичної конференції з міжнародною участю «Акушерство, гінекологія та репродуктологія: освіта, клініка, наука». Одеса, 21–22 вересня-2017. С. 40–41.

ПСИХОСОМАТИЧНІ ПРОБЛЕМИ В АКУШЕРСТВІ ТА ГІНЕКОЛОГІЇ

Сучасні погляди на психосоматичну патологію

Даниленко О.Г., к.м.н.

Психосоматичні захворювання – це хвороби або хворобливі стани, при яких психологічні фактори відіграють провідну роль в етіології, формуванні та розвитку патології.

В сучасному світі психосоматика – це наука про взаємодію психосоціальних та соматичних процесів, а також система лікувальних заходів, пов'язаних з даними розладами. Таким чином, психосоматика переслідує одночасно дві мети:

- психосоматична медицина – це нова назва, старої, як саме мистецтво лікування, галузі медицини;
- це не спеціалізація, а особливий підхід, що включає в себе всі медичні дисципліни; підхід, який має на меті не ігнорування соматики, а надання особливої уваги психіці.

Фундатор психосоматичної медицини Ф.Александр відніс до класичних психосоматичних станів сім захворювань (так звана, «holy seven» – «чикагська сімка»): пептичну виразку, бронхіальну астму, виразковий коліт, ревматоїдний артрит, артеріальну гіпертензію, нейродерміт та гіпертиреоз.

В сучасному світі до даного первинного переліку можна додати приступи нестабільної стенокардії, гострий інфаркт міокарда, гіпертонічний криз, мігрень, цукровий діабет, сексуальні розлади, порушення менструального циклу, неплідність, клімактеричний синдром та інші. Проте необхідно пам'ятати сучасну тезу «немає психосоматичних захворювань, існують психосоматичні хворі».

Сучасне життя диктує високі ритми, значні стресові навантаження, негативні емоції, що можуть формувати зміни, які проявляються у формі функціональних порушень, такі зміни діагностуються як «вегето-судинна дистонія» або «вагосимпатичний розлад». Підґрунтям для розвитку психосоматичних захворювань є повторні, тривалі, стійкі негативні емоції, що провокують спочатку розлади настрою в формі субдепресивних змін, потім неврози, психопатії, а потім захворювання внутрішніх органів.

Таким чином, не викликає сумнівів актуальність даної проблеми, її вирішення лежить в площині синтезу всіх сучасних методів як діагностики, так і лікування з урахуванням індивідуальних особливостей пацієнта та травмуючих факторів.

Відповідно до МКБ-10 розрізняють такі психосоматичні розлади:

- органічні, що включають симптоматичні, психічні розлади (рубрика F04-F07, відповідними реакціями екзогенного типу К. Bonhoffer);
- невротичні, пов'язані з стресом та соматоформними розладами (рубрики F44.4-F44.7, що відповідає психогеніям та F45 – соматоформні розлади);

Більшість психосоматичних розладів називаються соматоформними та розглядаються в окремій рубриці – F45.

Під соматоформними розладами мають на увазі виникнення фізичних симптомів, що повторюються та нагадують соматичні захворювання, проте жодних об'єктивних клініко-лабораторних підтверджень тому немає. Наявність соматичної симптоматики не в змозі пояснити природу, ступінь вираженості симптомів або страждань, скарг пацієнта. Також необхідно звернути увагу в деяких випадках на стиль поведінки хворих – демонстративно-образливий – «мені погано, а вони не вірять».

F45.3 Соматоформна дисфункція вегетативної нервової системи включає:

- кардіальний невроз;
- синдром да Кости;
- гастроневроз;
- нейроциркуляторну астенію;
- психогенні форми: аерофагії, кашель, діареї, диспепсії, дизурії, метеоризм, гикавка, синдром подразненого кишечника тощо.

До цієї підгрупи відносять психосоматози – захворювання в більш вузькому розумінні. В основі даних захворювань – первинно тілесна реакція на конфліктне переживання, а відповідна схильність (*locus minoris*) впливає на вибір органу.

Захворювання, пов'язані з органічними змінами, називають істинними психосоматичними захворюваннями або психосоматозами. Класичними вважаються сім психосоматозів – «*holy seven*» – «чикагська сімка», що були зазначені вище.

Необхідно відзначити, що у дітей дошкільного та шкільного віку прояви даної патології більш складні і різноманітні. Поряд з вище названими розладами апетиту, надмірною масою тіла (тучність), закрепами, нетриманням сечі та калу можуть виникати розлади шлунково-кишкового тракту, акту дихання, головні болі, незрозуміла лихоманка, шкірні та інші прояви, що можуть бути обумовлені нервовими потрясіннями.

Етіопатогенез психосоматичних розладів в значній мірі, особливо на ранніх стадіях захворювання, пов'язаний з психологічно значущими для особистості подразниками із навколишнього середовища. Але паралельно виникають функціональні зсуви з боку внутрішніх органів, які у найбільш віддалених стадіях хвороби, призводять до органічних змін, таким чином, набувають усіх рис захворювання.

Сучасна людина постійно живе на грані стресу. Забруднення довкілля, жорсткий режим міського життя, агресивне соціальне середовище тощо постійно спонукають людину до перебування у стані психоемоційного напруження. Так, за даними популярних статистичних досліджень, 90% населення США постійно перебуває у стані сильного стресу, причому 60% відчувають стрес 1–2 рази на тиждень, а 30% – майже щодня.

Приблизно 70% росіян постійно перебувають у стані стресу, а третина всього населення країни – у стані сильного стресу. В країнах Європейського Союзу із 147 млн. працюючих 40 млн. страждають від стресів, що обходиться суспільству в 19 млрд. доларів США щороку.

Враховуючи реалії політичного та економічного життя України, війну на Сході, кількість людей, котрі перебувають у стані стресу, має бути не меншою, ніж у США та Росії.

До найбільш типових стресорів нашого часу належать:

- **виробничі стресори** (інформаційне перенавантаження, відповідальна робота за умов дефіциту часу тощо);
- **стресори психосоціальної мотивації** (різні змагання, конкурси, захист диплому, складання іспиту);
- **стресори перемог і поразок** (у кар'єрі, спорті, особистому житті);
- **стресори відокремлення** (конфліктні ситуації, сварки, загрози тощо);
- **стресори обмежень** (різні захворювання, ізоляція, сексуальна дисгармонія, голод);
- **фізичні стресори** (хірургічні втручання, медичні процедури, травми, фізичні навантаження);
- **інформаційні стресори** (повідомлення в засобах масової інформації про війни, катастрофи, тероризм);
- **стресори, пов'язані** з політичними подіями, нестабільним економічним становищем, безробіттям, невпевненістю в завтрашньому дні.

Наслідками дії на організм людини перелічених вище стресорів є: «синдром хронічної втоми», психосоматичні захворювання, що зустрічаються в практиці лікарів загального профілю, та психічні розлади невротичного рівня. Підґрунтям для розвитку психосоматичних захворювань є повторні, тривалі, стійкі негативні емоції, стреси, що провокують розлади строю в формі субдепресивних змін, неврозів і більш тяжких психосомозів.

Розуміння ролі емоційного фактору у виникненні та прогресуванні соматичних розладів, а також протилежний процес – виникнення розладів психоемоційної сфери як відповідь на гостре чи хронічне захворювання внутрішніх органів, набуває особливої важливості на сучасному етапі, коли відбувається збільшення частоти межових нервово-психічних розладів у всьому світі.

Це пов'язано з рядом факторів: урбанізацією, зміною темпу та способу життя, зростанням соціального напруження, воєнними конфліктами тощо. Все це значною мірою стосується України, яка тривалий час переживає соціальну кризу, що призводить до погіршення рівня життя, вимушеної міграції, безробіття або зміни роботи із зниженням професійного статусу, особливо від цього страждають хворі на хронічні захворювання, які потребують тривалої кваліфікованої медичної допомоги та медикаментозної терапії.

Основні ознаки психічного розладу за критеріями ВООЗ:

- наявність чіткого психологічного дискомфорту;
- порушення спроможності виконувати певну роботу або навчання;
- підвищення ризику смерті страждання або порушення діяльності;

Також для визначення психоемоційних змін розроблені критерії депресії за DSM-IV (Diagnostic and Statistical Mental Disorders, Fourth Edition). Основною умовою входження і підтвердження депресивного стану є виявлення 5 і більше симптомів, обов'язковою умовою має бути наявність пригніченого настрою тривалістю, принаймні, протягом двох тижнів.

Симптоми, депресивних змін включають:

- пригнічений настрій;
- втрата задоволення від звичайної діяльності (ангедонія);
- відчуття беззмістовності існування або недоречної провини;
- неспроможність зосередитися;

- втома або втрата енергійності;
- безсоння або сонливість;
- психомоторне збудження або пригнічення;
- суттєве збільшення або зменшення ваги тіла;
- наявність думки про смерть або суїцид.

Розлади психоемоційної сфери розвиваються на тлі змін емоцій, настрою, почуттів та мають як прямий, так і зворотній зв'язок з усіма органами та системами організму, оскільки зароджуються в центральній нервовій системі і контролюють всю життєдіяльність, формуючи при тривалому розладі психосоматичні захворювання.

Г. Сельє запропонував концепцію стресу та загального адаптаційного синдрому, в основі якого лежать механізми впливу чинників оточення (стресорів) та можливі наслідки зазначених впливів на організм людини. Загальний адаптаційний синдром, що виникає у відповідь на вплив стресових чинників, має неспецифічний характер, полегшує діяльність перенапружених структур організму та є раціональним і доцільним, адже дає змогу зберегти функціональну стійкість у неадекватних умовах середовища. Якщо впливовий чинник не є великим за своєю силою або ж його вплив є короткочасним, то організм спроможний, застосовуючи власні ресурси, зберегти задовільну адаптацію.

Але в умовах постійно діючих стресів, адаптивні механізми організму знаходяться в умовах постійної напруги, що рано чи пізно призведе до виснаження, а отже, призведе до зворотньої реакції – ураження. Таким чином, стрес в сучасних умовах перетворюється з адаптаційного явища в одну з ланок патогенезу захворювання. Термін «стрес» з'явився з «легкої руки» Нобелівського лауреата Ганса Сел'є в 1936 році.

Неспецифічна стресреалізуюча система складається з центральної ланки та двох периферичних гілок. Центральна ланка знаходиться в головному мозку – в гіпоталамусі та ядрах стовбура мозку, які продукують рилізінг-гормони і здійснюють стимуляцію, контроль за подальшими процесами в усіх органах і системах. До периферичної ланки відносять гіпоталамо-гіпофізарно-наднирникову систему (ГГНС), симпатно-адреналову систему (САС) та парасимпатичну нервову систему.

Провідну роль у відповіді на стрес виконує САС. Вона першою реагує, але ефект її швидкоплинний. Проте вона підключає ГГНС, а потім посилює і доповнює їх ефект.

Інтерес до взаємозв'язку психопатологічних проявів та імунної функції є досить сталим. Г. Сел'є в межах загального адаптаційного синдрому описав три стадії адаптації, в тому числі початкову коротку реакцію тривоги з подальшим тривалим періодом опору і термінальною стадією виснаження й смертю. Ця основоположна робота сприяла подальшій появі багатьох досліджень щодо ролі і функціонування глюкокортикоїдів.

У. Кеннон, професор фізіології Гарвардського університету, що у 1932 році запровадив термін «гомеостаз», зазначав існування відносин між емоціями і вегетативною нервовою системою у вигляді симпатичної і парасимпатичної відповідей. Припущення про роль аутоімунізації у розвитку психічних захворювань висловлював ще Є. К. Краснушкін у 1920 році, але факти щодо підтвердження ролі імунних процесів у патогенезі психічних розладів було отримано значно пізніше.

У 1964 році Джордж Ф. Соломон ввів термін «психоімунологія» і опублікував знакову статтю «Емоції, імунітет і хвороби: уможлидна теоретична інтеграція» (Emotions, immunity and disease: a speculative theoretical integration).

У 1975 році Р. Адер та Н. Коен після дослідів класичного кондиціонування імунної функції ввели термін «психонейроімуннологія».

У 1985 році дослідження К. Перта показало, що нейропептид-специфічні рецептори присутні на клітинних стінках як головного мозку, так і імунної системи. Відкриття того, що нейропептиди і нейротрансмітери діють безпосередньо на імунну систему, довело існування механізмів взаємозалежності нервової, ендокринної та імунної систем.

Хронічний стрес, що ініціює зміни в гіпоталамо-гіпофізарно-наднирковій та імунній системі, може виступати в якості тригера тривоги і депресії. Дослідження, проведені в клінічних популяціях, показали, що високий рівень тривожності пов'язаний з порушенням клітинного імунітету. В дослідженні М. Е. Bauer (2010) було показано, що посттравматичний стресовий розлад (ПТСР) пов'язаний з ослабленням функції гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової (НРА) вісі, функцією і активацією імунних реакцій.

Зв'язок між хронічним психосоціальним і метаболічним стресом та патогенезом психосоматичних захворювань вже добре відомий. Проте клітинні механізми, за допомогою яких стресовий життєвий досвід і пов'язані з ним первинні нейроендокринні медіатори викликають біологічні пошкодження і збільшують ризик психосоматичного захворювання, залишаються не до кінця зрозумілими.

Насправді центральне місце в цьому процесі займає мітохондріальне регулювання енергетичного метаболізму і клітинної сигналізації. Хронічно підвищений рівень глюкози внаслідок дії хронічного стресу може пошкодити мітохондрії та мітохондріальну ДНК, створюючи токсичні продукти, які запускають системне запалення, що змінює експресію генів і прискорює старіння клітин. Введено поняття «мітохондріального алоstaticного навантаження», що визначає згубні структурні і функціональні зміни, які зазнають мітохондрії у відповідь на стресорно підвищений рівень глюкози.

Психосоматичні стани, незважаючи на те, що ці захворювання мають різну етіологію та патогенез, об'єднує ціла низка загальних ознак.

1. Початок захворювання провокується психічними чинниками (психічна травма, емоційний стрес, невроз), дія яких може бути короткочасною (смерть близької людини, депресія), досить тривалою (конфлікт в сім'ї, на роботі, хвороба близької людини) або хронічною (наявність нерозв'язних проблем через певні особливості, комплекс неповноцінності, каліцтво).

2. Не лише початок захворювання пов'язаний із стресовою ситуацією, а й будь-яке загострення або рецидив хвороби.

3. Перебіг захворювання певною мірою залежить від статі і стадії статевого дозрівання (бронхіальна астма до періоду статевого дозрівання вдвічі частіше зустрічається у хлопчиків, ніж у дівчаток, тоді як у зрілому віці – частіше у жінок, ніж у чоловіків; хронічна кропив'янка і тиреотоксикоз більш притаманні жінкам, а ішемічна хвороба серця та артеріальна гіпертензія – чоловікам).

4. Психосоматичні розлади зазвичай перебігають фазно, і їхні загострення певною мірою мають сезонний характер (сезонні осінньо-весняні загострення властиві виразковій хворобі шлунку і дванадцятипалої кишки, а в перебігу псоріазу виділяють літню і зимову форму).

5. Психосоматичні хвороби виникають в осіб із генетичною і конституційною схильністю (практичним лікарям цей факт добре відомий: в родині пацієнта з артеріальною гіпертензією обов'язково є «гіпертоніки» тощо).

Важлива роль у виникненні і прогресуванні психосоматичних захворювань належить вегетативній нервовій системі. Так, зв'язок між тілом і психікою здійснюється через вегетативну нервову систему і проявляється у вигляді вегето-судинних реакцій. Психогенна ситуація як провокуючий чинник запускає спочатку загальну неспецифічну реакцію адаптації. Такі неспецифічні реакції можуть супроводжуватися тривогою або страхом.

Тривога – це психологічний та/або фізичний стан, що включає соматичні, емоційні, когнітивні та поведінкові компоненти. Її можна розцінювати як нормальну реакцію на стрес, проте, якщо тривога стає постійним супутником, необхідно говорити про тривожні розлади. Рішення цих проблем лежить в площині початкового емоційного стану, у можливості його корекції, міжособистісних стосунках в сім'ї, соціально-економічного становища тощо.

Найчастіше зустрічаються три типи таких реакцій:

1. Реакції з боку органів виділення: пітливість, блювання, прискорене сечовипускання, пронос («ведмежа хвороба») – виникають при хвилюванні перед іспитом, відповідальною доповіддю тощо.

2. Температурна реакція часто спостерігається у дітей в будь-якій стресовій ситуації (прорізування зубів, сильний плач, перевтома). Вона характерна і для деяких жінок, причому в тривалій психотравмуючій ситуації може утримуватися субфебрилітет (37,0–37,5 °C).

3. Реакція з боку серцево-судинної системи у вигляді серцевих спазмів, підвищення АТ, серцебиття.

Для діагностики змін в психоемоційній сфері необхідно, в першу чергу, вивчати за допомогою опитувальників та психологічних методик, емоційну сферу, зміни настрою, самопочуття та активність, а також більш складні психотести, що розкривають такі особливості особистості, як стресостабільність та соціальна адаптація, а також вивчення рівнів тривожності та диференційованої діагностики депресивних станів.

Таким чином, з урахуванням виявлених змін необхідно взяти за основу індивідуальний, диференційований, комплексний підхід; з урахуванням особливостей розвитку психосоматичної патології – підхід, що дасть можливість прогнозувати подальший перебіг захворювання, шляхи реабілітації, покращення якості життя у даного контингенту хворих.

У медичній практиці поняття якості життя (ЯЖ) – це суб'єктивний показник, що відображає сприйняття пацієнтом ступеня власного благополуччя та якості життя, як він бажає.

Проте, J.E. Ware вважає, що якість життя – це поняття більш широке й не враховує об'єктивний стан здоров'я, тому в медичній практиці більш коректно використовувати поняття «пов'язана зі здоров'ям якість життя». Науковими дослідженнями останніх років підтверджено важливість оцінки стану здоров'я та якості життя хворих.

Тому важливим результатом будь-якого лікувального процесу є не тільки його радикалізм по відношенню до хвороби, а також покращення стану пацієнта по відношенню до всіх сфер його життєдіяльності по закінченню лікування, оскільки якість життя є другим та значним показником ефективності лікування після виживання.

Фармакотерапія таких пацієнтів передбачає певну послідовність лікування, хоча в залежності від клінічної ситуації вона може змінюватись. Вона включає:

- 1) нейтралізація безпосередньої сомато-вегетативної реакції організму (підйом АТ, біль у серці тощо);
- 2) призначення психотропних засобів (транквілізаторів, антидепресантів, снодійних, ноотропів), що опосередковано стабілізують фізичні функції;
- 3) застосування психотерапії, що спрямована на навчання регуляторної функції, корекцію особистих рис хворого, його поведінкових реакцій, підвищення адаптаційного порогу, врегулювання взаємин у сім'ї тощо;
- 4) застосування седативних фітопрепаратів.

Люди з такою рисою характеру, як тривожність, більш чутливі до стресу, ніж ті особи, в яких тривожність виникає лише в критичних ситуаціях. Хоча такий поділ залежить від умов та життєвого досвіду. Але в будь-якому разі, незалежно від того, активно чи пасивно людина поводить себе під час стресу та які індивідуальні риси характеру вона має, їй слід володіти інформацією про засоби послаблення стресу. Існує багато альтернативних стратегій, спрямованих на подолання стресової ситуації.

Представлені нижче стратегії не можна вважати вичерпними, але, можливо, вони стануть у нагоді та допоможуть вийти зі скрутного становища.

Фізична активність: прогулянка пішки, танці, теніс, плавання та різні вправи з аеробіки послаблюють стрес.

Гумор: спробуйте подивитися на ситуацію з іншого боку, зважте на її абсурдність, покепуйте з неї. Уявіть стрес в іншому контексті, сприймайте, як щось несерйозне, що не варте вашого хвилювання.

Література: поезія та художні твори, журнальні статті – ефективний засіб розрядки ваших негативних емоцій.

Релаксація: найефективнішими методами релаксації є медитація, прогресивна м'язова релаксація, глибоке дихання, аутогенне тренування та самогіпноз.

Медитація складається з чотирьох компонентів. Пам'ятаємо, що при медитації варто знаходитися у затишному місці та звести всі відволікаючі фактори до мінімуму. По-друге, дуже важливо обрати правильне положення, в якому ви будете знаходитись протягом 15–20 хвилин. По-третє: оберіть об'єкт, на який ви зможете сконцентруватись, слово або звук. Це може бути навіть реальний образ (полум'я свічки), який буде затримувати вашу увагу. Найбільш складний компонент – зберігати стан, який характеризується повною абстракцією, відсутністю повної зацікавленості. Ви повинні відчувати себе некритично, повністю тут і зараз.

Самогіпноз для розслаблення. Ви можете самостійно занурювати себе у гіпноз та звільнитись від стресу. Систематично розслаблюйте своє тіло, уявіть себе у затишному місці та повторюйте текст для глибокого розслаблення («Моє тіло стає все легше та легше, я занурююсь у темряву, мені добре, мені спокійно»). Потім порухуйте у висхідному порядку та поверніться у реальність.

Прогресивна м'язова релаксація. Найпростіша процедура полягає в тому, що група м'язів одночасно напружується, а потім розляблюється. Напружуйте кожну групу м'язів приблизно на 7 секунд, потім розслабляйте на 20–30 секунд. Зверніть увагу на різницю між відчуттями напруження та розслаблення.

Дихання. Щоб жити, ви повинні дихати. Щоб добре жити, ви повинні добре дихати. Нормальне дихання є природним способом послаблення стресу. Основний спосіб – глибоке дихання, яким ви можете займатись в різних положеннях. Коли ви

навчитися дихати животом, займайтесь такою вправою кожен раз, коли ви відчуваєте напругу. Неважливо, чи ви знаходитесь у горизонтальному, чи вертикальному положенні. Просто сконцентруйтеся на рухах живота вгору та вниз у міру того, як повітря входить в легені та виходить з них. Ви відчуєте релаксацію від глибокого дихання.

Вербалізація переживань. Коли ви говорите вголос, що вас турбує, слова самі по собі послаблюють стрес. Навіть, якщо ви кричите про стрес, сидючи в машині у безлюдній місцевості, ви відчуєте полегшення, це заспокоїть вас, а іноді навіть може вилікувати.

Вільний час. Читання цікавих книжок, перегляд улюблених фільмів, ігри та хобі можуть стати вашою психологічною допомогою у подоланні стресу.

Рішення проблем. Коли ви спрямовуєте свою енергію на аналіз проблем, стрес зменшується, оскільки ви обмірковуєте причини своїх труднощів. Коли попереду ви бачите полегшення, ви відчуваєте себе не таким безпомічним.

Взаємодія з іншими людьми з метою полегшити стрес. Коли ви дозволяєте іншій людині дізнатись про свої негаразди, її підтримка та співпереживання послаблюють стрес та допомагають подолати фрустрацію.

Побийте подушку або постіль. Це чудовий спосіб розрядити свої емоції без глядачів та є надзвичайно заспокійливим засобом.

Музика. Музика є також заспокійливим засобом. Якщо ви увімкнете на деякий час свою улюблену музику, досить вірогідно, що стрес відступить.

Відпочинок. Деякий час корисно зовсім нічого не робити. Зробіть паузу, наприклад, порадуйте себе та зробіть глибокий вдих перед тим, як сказати та або зробити щось, – це заспокоїть вас.

Є багато інших засобів, які допомагають людям зменшити збудження. Одні з них є ефективними, інші – деструктивними. До переліку деструктивних можна віднести алкоголь, наркотики, безглузді вчинки, пошук пригод, а також виконання людиною ролі безпомічної особи. Зрозуміло, що вони можуть заблокувати біль та послабити стрес, але їх негативні наслідки переважають позитивні.

Список літератури

1. Наугольник Л. Б. Психологія стресу: підручник / Л. Б. Наугольник. – Львів: Львівський державний університет внутрішніх справ, 2015. – 324с.
2. Хаустова О. О. Нейроімунноендокринологія: сучасний погляд на психосоматичний діалог людини з стресом / О. О. Хаустова // журнал Ліки України № 1(207). – 201
3. Палій І. Г. Стрес як фактор розповсюджених терапевтичних захворювань та шляхи його оптимальної корекції / Палій І. Г., Заїка С. В., Вихристюк Г. І. // журнал Ліки України № 7(133). – 2009. – С. 65–70.
4. Божок Н. О. Стрес та альтернативні стратегії його послаблення / Н. О. Божок // Психолог. – К.: Шкільний Світ, 2011. – № 1 (433). – С. 3–6.
5. Лууле Виилма Понимание языка стрессов [Электронный ресурс]. – режим доступа <http://www.klex.ru/23z>
6. Маклаков А. Общая психология / А. Г. Маклаков [Электронный ресурс]. – режим доступа: http://www.guer.info/biblioteka_buks/makl/19.ghp.
7. Проноза К. В. Особливості психокорекції психосоматичних хворих середнього віку / Лушин П. В., Проноза К. В. // Інститут менеджменту та психології ДВНЗ «УМО» НАПН України.
8. Туриніно О. Л. Психологія травмуючи ситуацій: навчальний посібник для студ. вищ. навч. закл. / О. Л. Туриніно-К: ДП «Вид дім «Персонал», 2017. – 160с.

Токофобія як страх вагітності та пологів

Коваленко Т. М., к. фіз. вих. і спорту

Проблеми тривожності і тривоги, страхів і фобій вагітних широко вивчаються і представлені в роботах акушерів-гінекологів, перинатальних психологів, фізіотерапевтів. При цьому тлумачення цих термінів не завжди однозначно. У зв'язку з цим зупинимося на визначеннях обговорюваних понять.

Тривога – емоція, яка відображає переживання очікування, та виникає в ситуації невизначеності, що припускає несприятливий розвиток подій. Саме в такій ситуації виявляється вагітна. Чим більша невизначеність майбутнього, тим вища тривога.

Тривожність – це риса особистості, яка виявляється в тому, що об'єктивно безпечні обставини сприймаються як такі, що містять загрозу.

Страх можна визначити як емоційну реакцію на конкретну загрозу, яка виявляється у вигляді вегетативних змін і переживань внутрішньої напруженості, пов'язаної з загрозою благополуччю, здоров'ю або життю людини. При цьому інтенсивність емоційної реакції пропорційна величині, що викликає її небезпеку. З. Фрейд вважав страх виразом інстинкту самозбереження.

Попередній період, що веде до пологів, може стати причиною нервового зриву у вагітної через непередбачувану природу самих пологів. Цей процес змушує жінку турбуватися, виникає страх і цей стан відомий як «токофобія».

Токофобія – патологічна боязнь дітонародження. Найчастіше токофобія пов'язана зі страхом болю (алгофобія), рідше – з острахом виникнення побутових та інших складнощів.

За даними коду МКБ 10-F40 – фобічні тривожні розлади діагноз з кодом F40 включає 5 уточнюючих діагнозів (підрубрик МКБ 10). Токофобія кодується як – F40.2 – специфічні (ізолювані) фобії.

Закономірно і нормально мати деяке підвищення рівня тривоги і виникнення страхів, що відзначалися у більшості жінок, які відчувають під час вагітності дефіцит інформації про те, як буде протікати вагітність, розвиток дитини, яким чином і з яким результатом відбудеться розродження. Завдяки цим емоціям жінки стають більш відповідальними, обережними, дбайливіше ставляться до свого здоров'я. Таким чином, тривога і страхи сприяють адаптації жінки до її нового стану. Ознаками нормальних тривоги і страху є їх адекватність, логічність, зниження при вирішенні ситуації.

Патологічний характер: тривога перестає грати адаптивну роль і, навпаки, призводить до формування страху (Добряков І. В., 1999, 2003).

Класифікація токофобії

Токофобію поділяють на первинну – у жінок які не народжували раніше і вторинну токофобію, до неї відносять зазвичай жінок з попереднім негативним досвідом народження.

До первинної токофобії призводять тривожні стани вагітних, які сприяють формуванню страхів. Фактори, що сприяють розвитку токофобії:

- випадковість вагітності;
- маніпулятивний характер мотивів, які спонукали жінку завагітніти (меркантильний, самоствердження, компенсаторний і т.п.);
- вагітність поза шлюбом;
- подружня дисгармонія;
- дисфункціональна сім'я;
- несприятливі матеріально-побутові умови;
- деякі особистісні особливості (низька самооцінка, високий рівень тривожності і т.п.);
- соматичне нездоров'я;
- психічне нездоров'я.

Вторинна токофобія формується у жінок з урахуванням і в результаті наступних факторів:

- тривожні типи особистості,
- попереднє сексуальне жорстоке поводження з вагітною;
- минулі травмуючі пологи або будь-який травмуючий досвід в охороні здоров'я;
- попередні викидні;
- перинатальні втрати (внаслідок пренатальної діагностики важкої патології; втрати в ситуації смерті одного з близнюків; перинатальна втрата в ситуації смерті немовляти після реанімації);
- тривалий безплідний період;
- куріння;
- низька соціальна підтримка і погані партнерські відносини.

Загальна поширеність токофобії в світі коливаються в межах 1,9% і 14,2%. У пострадянських країнах проблемою остраху пологів, з наукової точки зору, почали займатися в 80-х роках минулого століття. Відзначається значна різниця в поширеності токофобії в Європейських країнах, за даними зарубіжної літератури. Скандинавські країни є піонерами в області досліджень токофобії. Так, вагітні Швеції та Естонії відчують більшу тривогу, пов'язану з пологами, ніж в Бельгії. Підвищення соціальної та клінічної обізнаності про токофобію призвело до зниження частоти цього стану в Швеції: за минуле десятиліття з 6–10% до 2,5–4,5%, відсоток багатоплідних вагітностей, обізнаних про токофобію в 1997 році становив 1,5% і збільшився до 7,8% в 2010 році, і відповідні значення у первісток жінок становили 1,1% в 1997 році і 3,6% в 2010 році.

У Норвегії поширеність остраху пологів становить 12% в порівнянні з 8% в решті Європи і 23% в Італії. Поширеність токофобії в часі: вона була нижчою у 1980 та 1990 роки, але зросла в останні 2000 роки. За даними наукових досліджень Польських вчених, відзначено, що токофобія більш поширена у первісток старших за 30 років, причиною тому є тривога, викликана страхом родового болю.

До 20% британських вагітних наполягають на плановій операції кесарів розтин без акушерських та інших показань у зв'язку зі страхом народжувати самостійно.

Однак, згідно із статистичними даними, кожна шоста жінка схильна до страху перед пологами (токофобії). Виразність токофобії може бути настільки сильною, що деякі жінки через сильний страх перед пологами не наважуються на народження дитини. Слід зазначити, що стан психоемоційного напруження з наявністю тривожності різного рівня спостерігається у 40% жінок навіть з фізіологічним перебігом вагітності, практично всі вагітні схильні до різних емоційних перепадів.

Слід знати, що у жінок тривожного типу досить часто відзначається поєднання спочатку високого рівня тривожності (як стійкої особистісної характеристики) і реакцій на актуальні проблеми (акушерсько-гінекологічні ускладнення, сімейні проблеми, що насувається термін розродження та інше). З моменту усвідомлення своєї вагітності вони знаходяться у владі поганих передчуттів, в постійному нервовому напруженні. Виникаючі при цьому соматовегетативні реакції впливають на суб'єктивне самопочуття, погіршують стан. Їх характеризують такі особистісні риси, як: вразливість, недовірливість, підвищена стомлюваність, метушливість, емоційна лабільність. Вони не впевнені в собі, легко засмучуються і втрачають душевну рівновагу. Їх відрізняє високе почуття відповідальності.

Вони соромляться своєї вагітності, їм дуже неприємно, якщо сторонні люди помічають, що вони «в положенні». Їх турбує ставлення до вагітності батьків, чоловіка, навіть якщо підстав для цього немає. Їм часто здається, що чоловік став до них гірше ставитися, виникають побоювання залишитися сам на сам з дитиною. Жінки бояться ускладнень вагітності, постійно турбуються про дитину. Появу ворухіння часто трактують як прояв його дискомфорту або нездоров'я. Вони вважають, що під час пологів неодмінно має статися щось недобре або з ними, або з малюком, або з обома. Без яких-небудь підстав тривожні жінки вважають, що у них будуть проблеми з годуванням грудьми, бояться, що не зможуть добре справлятися з обов'язками матері. При цьому на тлі тривожних переживань протягом усього періоду гестації вагітність сприймається ними як соматично хворобливий стан.

У першому триместрі емоційний фон тривожно-депресивний. У другому триместрі стан жінки не поліпшується, спорадично виникає підвищення рівня тривоги. Перше ворухіння плода відчувається рано, але жінка або сумнівається і насилу відрізняє його від інших відчуттів, або, навпаки, чітко пам'ятає дату, час, ситуацію, коли відчула ворухіння вперше. І в тому, і в іншому випадку перше ворухіння плода супроводжують негативні емоції: страх, наростання тривоги, неприємні, іноді хворобливі відчуття. Подальші ворухіння часто інтерпретуються як прояви можливих порушень у розвитку плоду. В третьому триместрі стан погіршується, тривога наростає. Активність в третьому триместрі визначається страхами за результат вагітності, пологів, післяпологового періоду.

Нерідко у жінок з токофобією відзначається описаний Н.В. Боровіковою (1998) симптом суперечливого ставлення до вагітності. При цьому, з одного боку, жінка відчуває радість від того, що з народженням дитини вона стане не такою самотньою, а з іншого – побоюється, що не впорається з материнськими обов'язками. Г.Г. Філіппова виділяє особливий амбівалентний стиль переживання вагітності. В цілому прояви цього стилю відповідають тривожному стилю, для якого цілком

можуть бути характерні амбівалентні емоції та амбітендентні вчинки, які нерідко є причиною підвищеної тривожності або збільшують тривожний фон. Спостерігаючи за тривожними вагітними, можна побачити поєднання позитивних емоцій, викликаних ворухінням плода, з неприємними, аж до болю, відчуттями при ворухінні. Нерідко при цьому виникали характерні для тривожного стилю пошуки причин того, що заважає радіти вагітності, поява страхів порушення перебігу вагітності, розвитку плода, пологів. Стрес під час вагітності при токофобії обумовлює прояв наступних негативних впливів на плід:

- підвищення ризику плацентарної недостатності;
- затримку росту плода;
- розвиток різних патологій плоду через надмірну концентрацію стероїдних гормонів у крові матері при тривалих стресових станах;
- народження дитини з низькою вагою;
- збільшення ризику невиношування або самовільного переривання вагітності.

Характерні обставини, які провокують і лякають жінку в період вагітності, хронологічна послідовність факторів:

- незапланована спонтанна вагітність: побачивши позитивні результати тесту, жінка починає судорожно згадувати, які алкогольні напої вона пила, скільки сигарет викурювала і які ліки приймала. Якщо результати підрахунків невтішні, починається паніка;
- можливі ускладнення під час вагітності, які можуть вплинути на здоров'я майбутньої дитини. Спектр хвилювань тут вельми об'ємний: від шкідливої для здоров'я роботи за комп'ютером до незроблених колись щеплень і побоювання захворіти на грип чи краснуху;
- боязнь пологів: очікування болю, відчуття безпорадності, відсутність влади над власним тілом;
- генетичні страхи: народження неповноцінної дитини внаслідок незворотних природних причин;
- естетичні страхи: боязнь тих змін, які відбуваються з особою і фігурою – чи повернеться колишня форма;
- один з найпоширеніших страхів – страх про здоров'я майбутньої дитини;
- страх стати поганою матір'ю: сумнів у власній здатності правильно доглядати за дитиною;
- боязнь відповідальності за долю дитини: ніхто в такій мірі не відповідає за життя і здоров'я іншої людини, як мати за дитя;
- страх майбутнього: різних змін в сім'ї, пов'язаних з появою дитини – від матеріальних і житлових складнощів до зміни відносин з чоловіком і краху професійної кар'єри.

Те, що з'явився конкретний страх, – це непогано. Спрацював психологічний захист, пішов процес адаптації до нових життєвих умов. Знайшовши те, що слід боятися в ситуації вагітності і пологів, психіка жінки зробила перший крок до співволодіння з тривогою. Найхарактернішою ознакою токофобії у тривожних вагітних є тривожна гіпотимія, що виражається в постійному очікуванні чогось поганого на фоні зниженого настрою. При цьому ймовірність виникнення неприємностей перебільшується жінками. Тривоги можуть бути різними. Переживання, пов'язані з очікуванням конкретної небезпеки, називаються епікритичною тривогою (грец.

epi – приставка, що означає проходження за чим-небудь; *pathos* – переживання, страждання). Така тривога може бути цілком виправдана і зрозуміла (наявність супутніх гострих або хронічних захворювань, дисгармонійні відносини в родині, незадовільні матеріально-побутові умови і т.п.).

При протипатичній тривозі (грец. *protos* – первинний; *pathos* – переживання, страждання) предмет побоювань не визначений. Жінка може сказати, які неприємності очікує. Така тривога спонукає жінку шукати джерело небезпеки, що нерідко супроводжується іпохондричністю. Відзначається, що сама ситуація вагітності викликає у жінки тривогу, часто робить її вразливою. Різні психологогенії можуть провокувати і посилювати стан вагітної при його наявності, сприяти формуванню у жінки різних страхів і фобій.

Поява страхів і фобій у жінок з підвищеною тривожністю взагалі зустрічається досить часто і свідчить про тяжкість їх стану. Важливо мати на увазі, що вагітні нікому не говорять про них. Для ефективної діагностики та фізіопсихологічної підготовки вагітної до пологів, страхи необхідно диференціювати. Слід розрізняти домінуючі, нав'язливі, насильницькі, надцінні, маревні страхи, зміст яких може бути однаковим. Всі вони можуть зустрічатися у вагітних, особливо часто при тривожному і депресивному стані психіки.

Домінуючий страх може відчувати будь-яка здорова вагітна. Цей страх має під собою реальне підґрунтя. Він виникає в дійсно небезпечній ситуації, на якийсь час стає домінуючою емоцією, що затьмарює всі інші, але швидко проходить з вирішенням ситуації. Домінуючий страх може трансформуватися в нав'язування при розумінні його неадекватності, безглуздості, появі спроб впоратися з ним. Страх, що став нав'язливим, завжди є відхиленням від норми.

Нав'язливий страх не має під собою реальних підстав. Усвідомлення цього спонукає безуспішно боротися з ним, відчувати почуття неповноцінності у зв'язку з його наявністю. Саме нав'язливий страх, і тільки він, називається фобією.

Насильницький страх характеризується всіма ознаками нав'язливого, але виникає завжди гостро, несподівано, під впливом раптових насильницьких ідей гоміцидного змісту, які суперечать моральним установкам і жахає.

Надцінний страх має реальне підґрунтя, однак перебільшений, відповідає за змістом надцинним ідеям, відіграє надмірну роль в житті хворого і призводить до порушень поведінки та дезадаптації. Критичного ставлення до надцінного страху, прагнення боротися з ним, у хворого немає.

Маревний страх безглуздий, пов'язаний з маячними ідеями і насиченим їх змістом, грубо порушує поведінку хворого і його адаптацію. Критичного ставлення до маячних страхів у хворого немає. Страхи у вагітних жінок найчастіше носять домінуючий характер, тобто визначають фон настрою. Наявність насильницьких, надцинних або маячних страхів у вагітної свідчить про наявність у неї тяжкого психічного стану і необхідність спостереження та лікування у психотерапевта або психіатра. Наявність фобій є показанням до лікування у лікаря-психотерапевта. У табл. 1 представлені ознаки, що дозволяють диференціювати страхи.

Таблиця 1. Ознаки, що дозволяють диференціювати страхи

Страхи				
домінуючий	нав'язливий	насильницький	надцінний	маревний

Реальні підстави страху	є	відсутні	відсутні	є, але переоцінені	відсутні
Ідеї, що провокують страх	домінуючі	нав'язливі	насильницькі	надцінні	маревні
Критичне ставлення до страху	є	є	є	різко знижені	відсутні
Спроби боротьби зі страхом	є	є	є	відсутні	відсутні
Неадекватна поведінка, пов'язана зі страхом	відсутні	є	виражені	виражені	виражені
Деадаптація, пов'язана з переживанням страху	відсутній	є	значна	значна	значна

Знижений настрій, пов'язаний з нав'язливим страхом або страхами, називається фобічною гіпотимією.

У вагітних жінок зустрічаються страхи, зміст яких може бути у будь-якої людини, і специфічні страхи, зміст яких безпосередньо пов'язаний з гестацією.

За змістом найбільш часто зустрічаються страхи і фобії вагітних жінок, їх розподіляють на три групи, представлені в таблиці 2:

- особливо страшних або сороміцьких (для вагітної) ситуацій;
- шкідливого впливу;
- дисфункцій власного організму.

Таблиця 2. Фобії, які найбільш часто зустрічаючі при вагітності

Особливо страшних або сороміцьких ситуацій	Шкідливого впливу	Дисфункції власного організму
Клаустрофобія	Бактеріофобія	Танатофобія
Монофобія	Мізофобія	Дісморфобія
Ізолофобія	Копрофобія	Нозофобія
Апатофобія	Теніофобія	Блатофобія
Ніктофобія	Зоофобія	Ріпофобія
Агорафобія	Айлуорофобія	Коітофобія
Топофобія	Термофобія	Кіпрідофобія (венерофобія)
Ценотофобія	Хеймофобія	Сіфілофобія (люофобія)
Скопофобія	Аеромізофобія	Спідофобія
Спектрофобія	Аміхофобія	Партуріфобія (токофобії)
Петтофобія	Оксіофобія	
Харпаксофобія	Белонофобія	
Маніакофобія	Фармакофобія	
Демофобія	Демонофобія	
Гомілофобія	Ейхофобія	
Скоптофобія		

У таблиці 2 наведено список фобій, які зустрічаються у вагітних. Патоморфоз фобій та їх зміст у конкретної жінки залежать від багатьох факторів.

І страхи, і фобії у вагітних можуть розвиватися на основі переживань, випробуваних ними ще в перинатальному періоді. В процесі власних пологів дівчинка відчуває сильну тривогу, страх смерті. Це пов'язано як із сильними больовими відчуттями, так і з попаданням в абсолютно нове, незнайоме середовище, з необхідністю адаптуватися до нього, з повною залежністю від оточуючих, перш за все, від матері.

Якщо у дівчинки турботлива мати і потреби дитини задовольняються, тривога відходить, якщо немає, то на її тлі з'являються різноманітні страхи, які знову можуть виникати у дорослої жінки в ситуаціях, що викликають при підвищенні рівня тривоги. При цьому під час вагітності буде формуватися тривожний психологічний варіант.

До страхів, детермінованих перинатальними проблемами самої жінки, відносять страх темряви, страх замкнутого простору. Перші два пов'язані з внутрішньоутробним перебуванням і пережитим дискомфортом, а страх відкритого простору – *агорафобія* – з переживаннями, спрямованими на немовля, при народженні потоку різких невідомих відчуттів світла, звуків, холоду і т.п.

Природні для вагітних жінок підвищення рівня тривоги, більш уважне ставлення до свого здоров'я, обмеження контактів можуть прийняти хворобливі форми у вигляді страху нових, незнайомих ситуацій – *ценофобії* або *кайнофобії* (грец. *kaipos* – новий). Може виникнути страх великого скупчення людей і *демофобія* (грец. *demos* – народ) або *охлофобія* (грец. *ochlos* – натовп), а також страх спілкування – *гомілофобія* (грец. *homilia* – спілкування).

Зміни зовнішності, пов'язані з вагітністю, супроводжуються у деяких жінок відповідним страхом – *дисморфобією* (грец. *dys* – приставка, що означає відхилення від норми; *morphe* – форма). При цьому може з'явитися страх здатися смішною – *скоптофобія* (грец. *scopto* – жартувати, кепкувати). Страх повернути до себе увагу може перейти в *скопофобію* (грец. *skopeo* – розглядати). До цієї ж групи симптомів можна віднести описаний В.М. Бехтеревим нав'язливий страх пильного чужого погляду (1900). Деяким стає неприємно дивитися у дзеркало, вони намагаються уникати цього. Багато вагітних жінок стають забобонними.

Деякі жінки починають відчувати страх добрих побажань, які, нібито, можуть накликати біду, а потім – *ейхофобію* (грец. *eichos* – побажання). Нерідко зустрічається страх чаклунства, «нечистої сили», «лихого ока», що трансформуються в *демонофобію* (грец. *daimon* – злий дух) або *сатанофобію* (грец. *satanos* – сатана).

Деякі фізіологічні зміни, пов'язані з вагітністю, викликають дискомфорт, можуть провокувати у жінок наприклад: страх, підвищене потовиділення, пов'язаний з цим неприємний запах – *гідрозофобію* (грец. *hidros* – піт); страх появи позиву до сечовипускання в невідповідному обстановці – *урофобію* (грец. *uron* – сеча); *петтофобію* (грец. *petto* – перетравлювати) – нав'язливий страх нетримання кишкових газів в присутності інших людей.

Нерідко страхи і фобії вагітної носять ятрогенний характер. Якщо медичні працівники, з якими вона спілкується, надмірно фіксують її увагу на шкідливі наслідки забруднення, то це може спровокувати виникнення відповідних страхів і фобій: страх забруднення – *мізофобія* (грец. *mysos* – забруднення); конкретніший страх забруднення калом – *копрофобія* (грец. *kopros* – кал), страхи зараження інфекційним захворюванням або отримання глистової інвазії, які, ставши нав'язливими,

трансформуються в *бактеріофобію* (грец. *bacterion* – паличка) – *теніофобію* (грец. *taenia* – стрічковий черв'як). З цим також може бути пов'язаний страх відвідування вбиралень та *анопатофобія* (грец. *anopatos* – відхоже місце).

Іншим поясненням появи *анопатофобії* може бути страх жінки пошкодити внутрішньоутробний плід при потугах під час дефекації. Нав'язливий страх дефекації як процесу називається *рінофобією* (грец. *rhypos* – бруд). З побоюваннями нашкодити своїй дитині – *блаптофобією* (грец. *blapto* – боюся зашкодити) може бути пов'язаний страх статевих відносин – *коітофобія* (лат. *coitus* – статевий акт). При цьому додатковим страхом може бути зараження венеричними захворюваннями (на сифіліс, гонорею, ВІЛ-інфекцію), які теж можуть стати нав'язливими: *кіпрідофобія* (грец. *kypris* – Киприда, богиня любові) або *венерофобія* (лат. *venus* – Венера, богиня кохання); *сіфілофобія* або *люофобія* (лат. *lues* – зараза); *снідофобія*. Побоювання можливості інфікування через рану можуть привести до страху порушення цілісності шкірних покривів – *аміхофобії* (грец. *amysche* – дряпати).

Тварини, які можуть подряпати, вкусити також нерідко стають джерелом страху – *зоофобія* (грец. *zoon* – тварина) вагітних жінок. Почерпнуті знання про те, що вони можуть бути причиною алергії, посилюють ці страхи. Особливо часто зустрічається страх кішок – *айлуурофобією* (грец. *ailuros* – кішка) або *галеофобія* (лат. *gale* – кішка) або *гатофобія* (ісп. *gata* – кіт).

Постійні заклики «берегти себе» нерідко призводять до страху смерті – *танофобія* (грец. *thanatos* – смерть). Страх смерті взагалі лежить в основі багатьох страхів, але далеко не завжди усвідомлюється.

При ускладненому перебігу вагітності вразливі жінки, налякані лікарями і сусідками по палаті акушерсько-гінекологічної клініки, можуть відчувати страх, якщо змушені залишитися одні.

При проведенні допологової підготовки без належного врахування особливостей емоційного стану, підвищеної сугестивності вагітної можливе виникнення страхів і фобій дидактогенії психологічного характеру. Так, неправильні акценти на заняттях з допологової підготовки можуть ініціювати у вагітних жінок страх до будь-яких медичних втручань. Страх до застосування ліків нерідко стає нав'язливим і називається *фармакофобією* (грец. *pharmakon* – ліки). Нерідко саме після занять з допологової підготовки, присвячених «біомеханізму пологів», у вагітних жінок з'являється страх майбутніх пологів – *партуріфобія* (лат. *partus* – пологи) або *токофобія* (грец. *tocos* – пологи).

Нерідко, описуючи страхи у вагітних, терміном «фобія» (грец. *phobia*, *phobos* – нав'язливий страх) користуються некоректно. Фобією слід називати тільки страхи, які набули ознак нав'язливості (усвідомлення їх неадекватності, критичне ставлення до них, спроби боротися з ними).

Як уже зазначалося, страх – це реакція на конкретну актуальну загрозу (а не передчуття, очікування біди, як при тривожній гіпотимії). Страх проявляється у вигляді соматовегетативних реакцій і переживаннях внутрішньої напруженості, пов'язаної з загрозою благополуччю, здоров'ю або життю суб'єкта чи його близьких. Поведінка хворого, охопленого страхом, носить активний чи пасивний захисно-оборонний характер.

Підвищений рівень тривожності, страхи і фобії часто є невротичними симптомами, проте легко виникають і на тлі органічного ураження центральної нервової системи, можуть зустрічатися і при ендогенних психічних розладах.

І невротичні, і резидуально-органічні зміни, соматичні захворювання жінки, а також їх поєднання є тим фоном, який сприяє формуванню тривожного психічного стану вагітної.

Всі ці порушення необхідно виявляти і враховувати при проведенні допологової підготовки. Недостатня увага до цих особливостей призводить до одного з найбільш часто зустрічаються недоліків допологової підготовки: недиференційованого підходу.

При цьому на заняття запрошують, як правило, всіх бажаючих вагітних без розбору, не враховуючи їх рівень освіти, вихідний рівень знань про фізіологію вагітності, майбутніх пологів, сімейний стан, а також особистості жінки, наявність або відсутність у неї соматичної патології, невротично-психічні розлади.

Попередній відбір пацієнток з тривожним варіантом психіки, як правило, потребує індивідуальної роботи, який готує їх до групових занять або навіть вимагає психотерапевтичного втручання і подальших занять за індивідуальними спеціальними програмами, це зможе істотно поліпшити результати роботи.

У минулому загальноприйнятим підходом серед фахівців, які надавали медичну допомогу вагітним, була практика огорожі вагітних від неприємних відчуттів, залучення до прекрасного, яке приносить естетичне задоволення, що є одним з факторів профілактики невиношування вагітності та ускладнень родового періоду. У Китаї вже більше 1000 років тому існували заклади типу пренатальних клінік, де вагітні проводили час, оточені спокоєм і красою.

Формування позитивних емоцій у вагітної, почуття задоволеності сприяють підвищенню стійкості організму до дії різних стресогенних факторів, в тому числі і больового. Підвищення вироблення ендогенних опіатів (ендорфінів) викликає зміну порогу больової чутливості, що призводить до скорочення часу хворобливих відчуттів під час пологів, їх інтенсивності, нівелювання психомоторного збудження. Однак очікування болю в процесі пологів, невпевненість в собі, в своїх силах, переживання різних страхів, розвиток тривожно-фобічних розладів можуть сприяти виникненню ускладнень фізіологічного перебігу вагітності, формування психічних і поведінкових розладів, різних вегето-судинних порушень, загрозу переривання вагітності і т.п.

У третьому триместрі вагітності і, особливо під час пологів, вагітна на підсвідомому рівні максимально сприймає і засвоює будь-яку інформацію. Тому в деяких пологових будинках вербальне спілкування лікарів і акушерок з жінками в другому періоді пологів зведено до мінімуму. Одночасно, особливо в перший період пологів, в пологовому блоці активно використовуються безпосередньо музико- та ароматерапія. Музикотерапія забезпечує у вагітних психоемоційний комфорт і м'язову релаксацію, що сприяє нормалізації процесів гальмування і збудження в ЦНС, підтвердженням є відображення на електроенцефалограмі сталого альфа-ритму, характерного для стану спокою і внутрішньої гармонії.

Під час вагітності весь організм жінки зазнає значних змін, що, саме по собі, сприяє розвитку тривоги. Фізіологічна перебудова в центральній нервовій системі призводить до того, що переважно, ослаблений фізичний стан цілком може

привести до неспокою. Тобто, майбутня мама спочатку за фізіологічними показниками схильна до тривожності.

Крім того, в період очікування дитини у жінки переважають інтереси, пов'язані з народженням і здоров'ям майбутньої дитини, все інше відходить на другий план. При цьому жінка може не відчувати себе готовою піклуватися про малюка. Відповідальність за дитину породжує підвищені вимоги до себе: чи впораюся, чи вийде у мене це? Завищені вимоги до себе, прагнення досягти ідеалу і стати зразковою мамою також веде до тривоги.

Ще один важливий момент: розвитку тривоги сприяє відірваність майбутньої мами від активного життя, особливо, коли вона не працює і сидить вдома, відсутність нових вражень і позитивних емоцій, а також негативний чужий досвід (припустимо, що жінка яка народила напередодні, описала вам в деталях жахи своїх пологів і вельми клопітну життєдіяльність молодой мами), то поява тривоги в цей період цілком передбачувана (за спостереженнями лікарів, одна третина всіх жінок відчуває щось подібне в період вагітності).

Боязнь пологів легко переборна, якщо відвідувати курси підготовки до пологів.

Пологи – це природний фізіологічний рефлекторний процес, що починається з моменту регулярної родової діяльності і закінчується народженням дитини.

Пологи вимагають від жінки, яка називається з їх початком і до їх закінчення «породілля», максимального фізичного та психічного напруження. Д. В. Віннікотт вважає пологи подією, що призводить до змін в житті матері і взагалі в житті батьків навіть більших, ніж в житті дитини. До моменту появи дитини на світ здорова жінка, якщо про неї достатньо дбали, володіє знаннями, що не почерпнути з книг або курсів допологової підготовки, прекрасно знає потреби дитини і готова діяти, тобто, у неї формується родова домінанта.

Дослідження Г. Б. Мальгін показали, що у жінок, які переживають стресові ситуації в кінці вагітності, формування домінанти пологів порушується. У них в 2,5–2,7 рази частіше пологи наступають пізніше встановленого терміну, в 7,0–7,6 разів частіше виявляється вторинна слабкість і / або дискоординація родової діяльності в 2,7–2,9 рази частіше виникає патологічна втрата крові. Ризик внутрішньоутробної гіпоксії плода збільшується в 3,8–4,4 рази. З огляду на все це, напевно чи можна вважати «спекуляціями» уявлення про те, що емоції і тілесні відчуття, які відчувались плодом в процесі пологів, залишаються в його підсвідомості і в подальшому впливають на розвиток нервово-психічних особливостей.

Дитина отримує в процесі пологів найсильнішу фізичну і психічну травму. Отто Ранк надавав їй велике значення і називав «родовою травмою» (не в акушерському, а в психічному сенсі) і «первинним шоком». Пологи по О. Ранку призводять до переживання втрати первинного об'єкта любові (матері). Зазнавши це, людина протягом усього дитинства, а іноді і в дорослому стані, намагається відновити його.

Тривалість фізіологічних пологів може бути різною і становить у первородящих приблизно 12–16 годин, а у жінок, які народжують повторно – 8–10 годин. У клінічному перебігу пологів виділяють три періоди: перший період – розкриття шийки матки; другий період – вигнання плоду; третій період – народження плаценти.

За кілька днів до початку пологів в крові матері зростає рівень адреналіну і норадреналіну, що підготовлюють діду «мати-дитина» до стресових впливів.

У 1935 році англійцем Г.Д. Рідом був розроблений метод знеболення пологів, названий «природним дітонародженням» або «пологами без страху». Він стверджував, що цивілізація, порушивши концепцію примітивного захисту, «що виражається в первородному інстинкті втечі», породила емоцію страху, яка нерозривно пов'язана з напруженням і болем. Страх, обумовлений відсутністю у породіллі знань про події, що відбуваються в процесі пологів, провокує напруження м'язів (в т.ч. м'язів нижнього сегмента матки), що викликає біль. Тому вагітна, на думку автора, в антенатальному періоді повинна отримати знання про те, що відбувається під час пологів.

У 50–60 роках американський лікар Роберт Бредлі вивчав природні методи розродження без зайвих медикаментів та інструментальних втручань. Він вчив пацієнок, що страх пологів збільшує напругу і веде до посилення болю – чим сильніший біль, тим більший страх. Таким чином, утворюється порочне коло, яке можна розірвати, використовуючи психотерапевтичні методи розслаблення під час пологів, елементи аутотренінгу. Однак головним досягненням Бредлі було залучення чоловіків до безпосередньої участі в пологах дружини.

З 60-х років великий вплив на методи підготовки до пологів в світі став надавати психосексуальний підхід антрополога Шейлі Кітсінджер (Великобританія), яка розглядала пологи як серйозну особисту, сексуальну і соціальну подію. Суть методу Кітсінджер полягає в свідомому контролі над своїм тілом, нових методах розслаблення і спеціальних прийомах дихання.

У 1977 році Leboyer (Англія) запропонований метод «народження без примушення» передбачав народження в спокійній, звичній обстановці в напівзатемненій кімнаті, на звичайному ліжку. Пологи за цим методом в ряді випадків протікали швидше і менш болісно. При цьому заохочувався фізичний контакт між матір'ю і дитиною.

Однак сумнів викликала можливість забезпечення безпеки пологів, оскільки вище описана обстановка ускладнювала спостереження і надання в разі ускладнень необхідної медичної допомоги.

На сьогодні існують різні методики, мета яких – формування готовності жінки до пологів. Обираючи ті чи інші курси, майбутнім мамам в допологову програму повинні бути включені чотири основні компоненти підготовки:

- психопрофілактична підготовка – це можуть бути індивідуальні бесіди та лекції, які спрямовані на усунення негативних емоцій, пов'язаних з пологами і страхом перед ними. Основна мета психофізіологічної підготовки вагітних до пологів полягає в наступному: виробити у жінки свідоме ставлення до вагітності, навчити сприймати пологи як фізіологічний процес, а також створити хороший емоційний фон і впевненість у сприятливому перебігу вагітності та завершенні пологів;
- страх болю під час пологів долається не тільки за допомогою знання природного для жінки механізму пологів, а й значною мірою допомагає присутність близької людини, якій жінка довіряє, це може бути не тільки чоловік, але і лікар, акушерка, з якими у породіллі склалися довірчі відносини;
- групові заняття спеціальною гімнастикою зазвичай спрямовані на тренування дихання і групи м'язів, на які чекає особливо напружена робота під час пологів: черевний прес, м'язи тазового дна;

- знання особливостей фізіології новонароджених також позбавляють маму від численних переживань з приводу його здоров'я, а заняття, які навчають доглядати за дитиною, реально здатні полегшити майбутнє молодій мамі.

Зазвичай подібні заняття проводяться в групах по 6–8 чоловік, це важливо в психологічному плані: створюється можливість поспілкуватися з іншими жінками, обмінятися враженнями і поговорити про хвилювання майбутніх мам, створюється відчуття залучення до активного життя, приходить розуміння, що ваші страхи поділяють багато жінок.

Найбільш ефективним методом подолання тривожності вважається когнітивно-біхевіоральна психотерапія. Цей метод заснований на тому, що саме мислення людини – його спосіб сприйняття себе, світу та інших людей – визначає його поведінку, його почуття і його проблеми. Перебудувавши своє неадекватне мислення і розвинувши здатність мислити більш реалістично й конструктивно, людина вже зовсім інакше починає дивитися на світ і своє місце в ньому – вчиться жити, підлаштовуючись під обставини, які не в силах змінити.

Лікар-психіатр Томас Верни надав докази емоційного, психологічного та інтелектуального розвитку особистості плода у внутрішньоутробному періоді. Плід, виявляється, може бачити, чути, переживати і на примітивному рівні навіть навчатися. Існують дивовижні історії знаменитих музикантів, які могли грати якісь музичні п'єси, жодного разу до цього не бачачи навіть нот! Виявляється, їх матері грали ці п'єси багато разів під час вагітності. Багаторічні спостереження вчених-перинатологів підтверджують, що від того, які сигнали отримувала дитина, перебуваючи в утробі матері, в деякій мірі залежить буде він щасливим або нещасним, агресивним або м'яким, спокійним або дратівливим у своєму подальшому житті. Головне джерело цих сигналів – сама мати, чиї сумніви і страхи з приводу народження дитини можуть завдати йому психологічну травму. Жінка не завжди може оцінити, наскільки запропоновані рекомендації підходять саме їй. Але психологами робиться спроба надати майбутній мамі якомога більше інформації, щоб вона, її дитина та лікар змогли прийняти найкраще для конкретної ситуації рішення.

При проведенні допологової підготовки необхідно оцінювати психічний стан вагітної. В подальшому шляхом опитування проводиться вивчення анамнестичних відомостей. Необхідно з'ясувати ставлення породіллі до вагітності, характер стосунків у сім'ї, наявність психічних травм, встановити уяви вагітної про пологи, обґрунтованість страху перед пологами, ставлення до родової болі. При цьому доцільно вивчити характерологічні особливості вагітної, її емоційно-вольові якості. З самого початку роботи важливо привернути увагу жінки, викликати у неї зацікавленість і довіру. Лікар повинен вміти встановити контакт з пацієнткою, виявити психологічні проблеми, актуальні для жінки, особливості особистості, встановити провідні механізми психологічного захисту.

Для визначення психологічного стану жінок можна використовувати як окремо, так і в комплексі різні експериментально-психологічні, психометричні і патопсихологічні методики в залежності від мети дослідження. Зокрема, тест «Самопочуття-активність-настрій» (САН), будучи достатньо чутливим, що відрізняється простотою в роботі, що не вимагає багато часу, може використовуватися будь-яким фахівцем, який знає принципи його проведення та інтерпретації. З метою проведення скринінг-діагностики тривожно-депресивних станів можна

використовувати «Шпитальну шкалу тривоги і депресії». Для поглибленого дослідження вираженості тривоги і депресії при необхідності можна використовувати психометричні шкали: Гамільтона, Монтгомері-Асберг, Бека, Спілбергера-Ханіна та ін. Для дослідження особистісних особливостей вагітної можуть бути використані: «Фрайбургський особистісний опитувальник», «СМІЛ», «характерологічний тест Шмішека» та ін. В даний час анкета очікуваної доставки Wijma (W-DEQ) є найбільш часто використовуваним інструментом методом оцінки та діагностики токофобії.

Психодіагностичні дослідження мають велику цінність. У роботі з вагітною необхідно застосовувати методики, які за мінімум часу дають максимум інформації і не викликають у жінки негативних явищ.

Знання про різноманітні страхи і фобії, що зустрічаються у вагітних жінок, дозволять медичним працівникам, психологам пам'ятати про можливість ятрогеній, егروتогеній, дидактогеній і психологогеній, цілеспрямовано займатися профілактикою страхів і фобій, своєчасно їх діагностувати, адекватно і ефективно надавати психотерапевтичну допологову допомогу.

Створення роділлі максимально комфортних умов сприяє фізіологічному розродженню, що знижує кількість та інтенсивність негативних переживань як у матері, так і у дитини. Таким чином, оптимальну організацію процесу пологів, грамотну допомогу, що включає психологічну допомогу породіллі, можна вважати профілактичними заходами, спрямованими на запобігання соматичних і нервово-психічних розладів у матері й дитини.

Психологічно сприятлива обстановка протягом усього періоду пологів виникає при повній довірі й взаєморозумінні між жінкою і медперсоналом. Породілля потребує доброзичливого поводження протягом усього пологового акту і після пологів. Важливо розуміти, що багато жінок під час пологів відчують тривогу, пов'язану насамперед з дефіцитом інформації про те, що відбувається з нею зараз і про те, що має бути. Поліпшити емоційний стан породіллі може своєчасне і делікатне інформування її про майбутні маніпуляції і пов'язані з ними можливі відчуття.

У разі ускладнень жінці необхідно сказати про них. При цьому спокійний тон, чіткі інструкції повинні вселяти їй впевненість в успішному результаті пологів.

Важливо також прагнути створити жінці максимальний фізичний комфорт. Доцільне використання індивідуальних пологових приміщень, що дозволяє запобігти обміну роділлями інформацією негативного характеру, індукування негативних емоцій.

Список літератури

1. Ayers S. Fear of childbirth, postnatal post-traumatic stress disorder and midwifery care. *Midwifery*. 2014;30:145–8.
2. Howard LM, Molyneaux E., Dennis C–L., Rochat T., Stein A., Milgrom J. Non-psychotic mental disorders in the perinatal period. *Lancet*. 2014;384:1775–88.
3. Aksoy AN., Ozkan H., Gundogdu G. Fear of childbirth in women with normal pregnancy evolution. *Clin Exp Obstet Gynecol*. 2015;42:179–83.
4. Ternstrom E., Hildingsson I., Haines H., Rubertsson C. Higher prevalence of childbirth related fear in foreign born pregnant women – findings from a community sample in Sweden. *Midwifery*. 2015;31:445–50.
5. Niemenen K., Malmquist A., Wijma B., Ryding E., Andersson G., Wijma K. Nulliparous pregnant women's narratives of imminent childbirth before and after internet-based cognitive behavioural therapy for severe fear of childbirth: a qualitative study. *BJOG*. 2015;122:1259–65.

6. Matinnia N., Faisal I., Hanafiah Juni M., Herjar A., Moeini B., Osman Z. Fears related to pregnancy and childbirth among primigravidae who requested caesarean versus vaginal delivery in Iran. *Matern Child Health J.* 2015;19:1121–30.
7. Coxon K., Homer CM., Bisits AM., Sandall JR., Bick D. Reconceptualising risk in childbirth. *Midwifery.* 2016;38:1–5.
8. Wijma K., Wijma B., Zar M. Psychometric aspects of the W-DEQ; a new questionnaire for the measurement of fear of childbirth, *J. Psychosom. Obstet. Gynecol.* 19 (1998) 84–97.
9. O'Connell M., Leahy-Warren P., Khashan A., et al. Tocophobia – the new hysteria? *Obstet Gynaecol Reprod Med.* 2015;25(6):175–177, doi: 10.1016/j.ogrm.2015.03.002.
10. Christiaens W., Van De Velde S., Bracke P. Pregnant women's fear of childbirth in midwife- and obstetrician-led care in Belgium and the Netherlands: test of the medicalization hypothesis. *Women Health.* 2011;51:220–39.
11. Coxon K., Homer CM., Bisits AM., Sandall JR., Bick D. Reconceptualising risk in childbirth. *Midwifery.* 2016;38:1–5.
12. Urszula Sioma-Markowska. Causes and frequency of tocophobia – own experiences. *Ginekologia Polska* 2017, vol. 88, no. 5, 239–243 Copyright © 2017 Via Medica ISSN0017–0011 DOI: 10.5603/GP.a2017.0045
13. Gebuza G, Kaźmierczak M, Gierszewska M, et al. Lęk przed porodem w III trymestrze ciąży i jego powiązania ze stanem noworodka. (Fear of childbirth in the third trimester of pregnancy and its relationship with the state of newborn). *Medycyna Ogólna i Nauki o Zdrowiu.* 2015; 21(1): 39–44.
14. Muldner-Nieckowski Ł., Cyranka K., Smiatek-Mazgaj B., et al. Psychotherapy for pregnant women with psychiatric disorders. *Psychiatria Polska.* 2015; 49: 49–56, doi: 10.12740/pp/31493.
15. Aksoy A.N., Ozkan H., Gundogdu G. Fear of childbirth in women with normal pregnancy evolution, *Clin. Exp. Obstet. Gynecol.* 2015; 42(2): 179–183.
16. Raisanen S., Lehto S.M., Nielsen H.S., Gissler M., Kramer M.R., Heinonen S. Fear of childbirth in nulliparous and multiparous women: a population-based analysis of all singleton births in Finland in 1997–2010, *BJOG.* 2014; 121(8): 965–970.
17. O'Connell M.A., Leahy-Warren P., Khashan A.S., Kenny L.C., O'Neill S.M. Worldwide prevalence of tocophobia in pregnant women: systematic review and meta-analysis, *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 2017; 96(8): 907–920.
18. Pazzagli C., Laghezza L., Capurso M., Sommella C., Lelli F., Mazzeschi C. Antecedents and consequences of fear of childbirth in nulliparous and parous women, *Infant Ment. Health J.* 2015; 36(1): 62–74.
19. Klabbers G., Van Den Heuvel MMA, Bakel H., Vingerhoets A. Severe fear of childbirth: its features, assesment, prevalence, determinants, consequences and possible treatments, *Psihologijske Teme* 2016; 25(1): 107–127.
20. Handelzalts J.E., Becker G., Ahren M.P., Lurie S., Raz N., Tamir Z. et al., Personality, fear of childbirth and birth outcomes in nulliparous women, *Arch. Gynecol. Obstet.* 2015; 291(5): 1055–1062.
21. Добряков В. И. Перинатальная психология. Перинатальная психология.: Питер; СПб.; 2010. ISBN978–5–49807–191–6.
22. Enrico Calderania, Lisa Giardinellia, Silvia Scannerinia, Tocophobia in the DSM-5 era: Outcomes of a new cut-off analysis of the Wijma delivery expectancy/experience questionnaire based on clinical. Presentation. *Journal of Psychosomatic Research.* 2019;116: 37–43.
23. O'Connell M.A., Leahy-Warren P., Khashan A.S., Kenny L.C., O'Neill S.M. Worldwide prevalence of tocophobia in pregnant women: systematic review and meta-analysis. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 2017;96 (8):907–920.

НОВІТНІ РЕЗУЛЬТАТИ УЛЬТРАЗВУКОВОЇ ДІАГНОСТИКИ, КЛІНІЧНОЇ ІМУНОЛОГІЇ ТА ПАТОМОРФОЛОГІЇ В АКУШЕРСТВІ ТА ГІНЕКОЛОГІЇ

Вроджена діафрагмальна кила. Перинатальні діагностичні і організаційні заходи

Гордієнко І. Ю., д.м.н., професор

Одна з складових перинатології – медицина плода, вона включає профілактику, пренатальну діагностику вроджених та спадкових захворювань плода, а також лікування. Профілактичні заходи щодо більшості вроджених вад розвитку (ВВР) не розроблені, пренатальні лікувальні втручання відносно плода (оперативні та консервативні) відбуваються достатньо рідко, тому провідне місце посідає діагностика. Серед пріоритетних напрямків медицини плода виділяють організацію ефективної допомоги плодам, як пацієнтам, та новонародженим дітям за наявності у них ВВР, які потребують своєчасного хірургічного втручання (пренатального чи постнатального) для виживання.

Вроджена діафрагмальна кила (ВДК) складає не тільки важливу медичну, але й соціальну проблему у всіх країнах, оскільки є однією з провідних причин захворюваності, смертності та інвалідності у дітей різного віку [1, 2]. Вона є найбільш поширеною причиною легеневої гіпоплазії інтраторакального походження, тому представляє серйозну перинатальну проблему. Частота ВДК в популяції від 1 на 2200 до 1 на 5000 народжень, хоча при статистичному аналізі даної ВВР не враховується певна кількість мертвонароджених. Рівень перинатальної смертності при ВДК є дуже високим і може сягати 60–80% [3]. У плодів ВДК зустрічається з частотою до 2,83 на 10000 вагітностей, у народжених живими – 1: 7000 [4]. Вона внесена до переліку органних захворювань – ORPHA: 2140 [5]. В реєстрі кодування вад розвитку згідно ICD – 10 – CM – Diagnosis Codes 2019 ВДК означена як Q79.0+Q33.6 і в групі вад розвитку легень, грудної клітки та діафрагми є найбільш частою патологією (67,0%).

Відомі результати спостереження при ВДК у плодів, де загальна смертність складала 61,9%, антенатальна загибель реєструвалась у 28,5%, рання неонатальна смертність – 19%, а виживання всього 38% [6]. Дослідження інших авторів [7] виявили, що частота переривання вагітності до 24 тижнів складала 33,3% (10/30) при ізольованій та 73,9% (17/23) при асоційованій ВДК у плодів. Серед 44 народжених живими малюків виживаність сягала 66,7% (24/36) при ізольованій, та 37,5% (3/8) при асоційованій ВДК. Рішення про переривання вагітності приймалось у 73,9% за наявності плодів з асоційованою ВДК, порівняно з 37,5% у випадках з ізольованою ВДК [8]. На жаль, прояви цих вад часто мають пізню маніфестацію і рідко діагностуються вчасно [9].

Групу високого ризику з виникнення ВВР легень, грудної клітки та діафрагми у плода складають вагітні з перенесеними вірусними захворювання в I триместрі

вагітності, носійством TORCH-інфекції (хламідійна, цитомегаловірусна, герпетична інфекція та токсоплазмоз), запальними гінекологічними захворюваннями, загрозою переривання вагітності в I триместрі [10]. У таких вагітних за наявності інфекційних факторів, що традиційно враховують серед інших причин виникнення вроджених вад, частіше бувають викидні, передчасні пологи, дисфункція плаценти та затримка розвитку плода. Наявність у плодів вроджених вад розвитку суттєво впливає на перебіг вагітності й пологів у жінок. Частота антенатальної загибелі серед плодів з ВВР легень становить 31/1000. Виникнення стресу, тривоги, депресії призводить до збільшення частоти передчасних пологів в 1,5–2 рази [11]. Є дані про зв'язок раннього пренатального виявлення ВДК з вищою летальністю новонароджених, що пояснюється значними патологічними змінами при ВДК, які легше діагностувати у плода, та більш тяжким клінічним варіантом. Таким чином, всі дослідники підкреслюють високу летальність при ВДК, основною причиною якої є гіпоплазія легень та легенева гіпертензія [12].

Внаслідок уповільнення закриття плевро-перитонеального каналу при ВДК формується патологічний отвір в діафрагмі. Через цей отвір відбувається проходження органів черевної порожнини в грудну клітку (ГК). Відрізняють істинну та хибну діафрагмальну килу. В першому випадку органи черевної порожнини вкриті листками парієтальної очеревини та плеври, які формують киловий мішок, а в другому – органи черевної порожнини безпосередньо розташовані в плевральній порожнині. При ВДК відбувається суттєве ураження легень плода – як первинне, так і вторинне. При порушенні закладки легень, особливо іпсилатеральної легені на стороні дефекту діафрагми, часто має місце її аплазія та агенезія, тому оцінку тяжкості стану плода проводять відповідно контрлатеральної легені. В динаміці вагітності внаслідок компресії легень органами черевної порожнини з'являються вторинні ураження, які призводять до розвитку гіпоплазії легень та легеневої гіпертензії [13], що є основними причинами захворюваності та смертності дітей після народження. ВДК представляє собою складний патофізіологічний процес. Окрім порушення ембріонального розвитку легень, важливу роль відіграють зміни процесу розвитку органів шлунково-кишкового тракту (ШКТ), серця та нирок. Герніація органів черевної порожнини в ГК відбувається в псевдогландулярну та каналікулярну стадії розвитку легень і призводить до порушення бронхіогенезу, подальшому зниженню кількості, розміру термінальних бронхіол та альвеол. Зменшується кількість гілок легеневої артерії, що відповідає розгалуженню бронхіального дерева. Результати аутопсій та досліджень на тваринах підтвердили, що це, у свою чергу, призводить до помітного зниження об'єму та маси легень.

Морфометричний аналіз також продемонстрував значне зниження маси легень, індексів відношення маси легень до маси тіла, зменшення бронхіолярного розгалуження. Виявлено аномальний розвиток хрящів бронхіол, зменшення загальної кількості альвеол в уражених легенях, затримку ацинарного розвитку, а також збільшення товщини м'язового шару в судинах системи легеневої артерії. При ВДК мускуляризація судин продовжується до преацинарної ділянки. Зазначені гістоморфометричні зміни відповідають за зростання резистентності в респіраторній системі, а також за розвиток стійкої до терапії легеневої гіпертензії, що часто має місце при ВДК. Прогресивні порушення розвитку легень в більш пізні фази (24–40 тижнів вагітності) призводять до недостатньої диференціації плоского епі-

телію з альвеолярного епітелію клітин типів I і II. Недостатня диференціація пневмоцитів II типу сприяє зменшенню секреції сурфактанту і подальшому зниженню поверхневого натягу в легенях. При ВДК часто буває первинне порушення закладки легень, особливо іпсилатеральної. Детальні морфометричні дослідження легень новонароджених, які померли, показали завжди більш тяжке ураження іпсилатеральної легені, тому вирішальну роль щодо виживання має саме ступінь гіпоплазії контрлатеральної легені. Ці результати є основою для розуміння основних причин високої дитячої смертності при ВДК [14, 15, 16].

За класифікатором Potter's pathology of the fetus and infant [17] виділяють 4 основних типи ВДК, що обумовлені різними варіантами локалізації отвору діафрагми:

- задньолатеральна кила Бохдалека (проста комунікація плевроперітонеального каналу), в більшості випадків лівобічна;
- парастернальна кила Морган'ї (дефект в ділянці грудино-реберного м'язового трикутника), в більшості випадків правобічна;
- дефекти поперекової перетинки в центральній сухожильній частині (по типу Кантрелла);
- щілиноподібні кили, що проходять через природний отвір стравоходу.

Ці типи відносять до так званих «класичних» варіантів, але певна частка випадків ВДК не відповідають жодному з класичних типів. Наприклад, описані антеріолатеральні, латеральні, постеріомедіальні дефекти, дифузні дефекти мускуляризації.

Для уточнення діагнозу використовується також удосконалена клініко-анатомічна класифікація ВДК [18].

За розташуванням:

- гемідіафрагмальні/аплазії;
- задні (постеріомедіальні та постеріолатеральні дефекти);
- латеральні;
- передні (в ретрочи парастернальних відділах);
- антеріолатеральні;
- центрального сухожилля (central tendon).

За типом дефекту:

- комунікуючі;
- некомунікуючі.

За обсягом:

- 1) помірна – менше 1/3 об'єму ГК заповнено абдомінальними органами;
- 2) середнього ступеня – заповнено від 1/3 до 2/3 ГК;
- 3) тяжка – заповнено більше 2/3 об'єму ГК.

Особливості пренатальної діагностики при ВДК

Вагітним жінкам в Україні проводиться пренатальне ультразвукове обстеження відповідно до рекомендацій та наказу МОЗ України (від 15.07.2011 р. № 417 «Про організацію амбулаторної акушерсько-гінекологічної допомоги в Україні»). Результати пренатальної діагностики можуть критично вплинути як на ведення вагітності до 22 тижнів, так і на подальшу тактику після 22 тижнів, а також розродження. Втім, не зважаючи на розвиток УЗ програм, на сьогодні частка прена-

тально діагностованих випадків ВДК при скринінгах залишається досить низькою, і в середньому коливається від 25 до 54%.

Пренатальні діагностичні обстеження при ВДК у плода мають бути стандартизовані, уніфіковані, відповідати схемам та включати:

- а) ультразвукове сканування в режимах 2D/ 3D та доплерометрію;
- б) інвазивні процедури (трансабдомінальна біопсія хоріону/плаценти, кордоцентез під УЗ контролем);
- в) цитогенетичне дослідження біоптату хоріону/плаценти та лімфоцитів пуповинної крові.

Пренатальні діагностичні обстеження при ВДК у плода мають бути стандартизовані, уніфіковані, відповідати схемам та включати:

- а) ультразвукове сканування в режимах 2D/ 3D та доплерометрію;
- б) інвазивні процедури (трансабдомінальна біопсія хоріону/плаценти, кордоцентез під УЗ контролем);
- в) цитогенетичне дослідження біоптату хоріону/плаценти та лімфоцитів пуповинної крові.

Під час обстеження плодів з підозрою на ВДК ретельно проводиться **пошук супутньої патології**, яка погіршує прогноз і сприяє появі вкрай тяжких перинатальних та віддалених клінічних наслідків.

Найчастіше зустрічаються:

- вроджені вади серця (**ВВС**): дефекти міжшлуночкової перетинки, міжпередсердної перетинки, АВК, тетрада Фалло). ВВС при ВДК розрізняють як первинну асоційовану патологію чи вторинні ураження серця внаслідок компресії – зменшення лівих відділів серця;
- ВВР центральної нервової системи (**ЦНС**): варіанти синдрому Денді-Уокера, аненцефалія, екзенцефалія, голопрозенцефалія, агенезія мозолястого тіла, спинномозкова кида);
- ВВР кістково-м'язової системи (**КМС**): вкорочення довгих трубчатих кісток верхніх та нижніх кінцівок, диспропорційне збільшення розмірів голови, деформація кистей та стоп, кіфосколіоз, порушення осифікації хребта та черепа);
- ВВР сечостатевої системи (**ССС**): уретерогідронефроз, полікістоз нирок, гіпоплазія, дистопія, неповне подвоєння нирок гіпоспадія/крипторхізм);
- патологія обличчя (розщеплення верхньої губи, щелепи і піднебіння).

Хромосомна патологія при ВДК зустрічається рідше, ніж структурні аномалії.

Сторона дефекту дуже суттєво впливає на пренатальну оцінку ВДК. Розрізняють лівобічну ВДК, правобічну, двобічну, центральну. Найчастіше пренатально діагностується лівобічна ВДК. При двобічній та правобічній ВДК, які пізно діагностуються, спостерігається найвища смертність.

Герніація печінки – один з основних моментів діагностики. **Якісна/бінарна** оцінка обумовлена локалізацією печінки в грудній порожнині (liver-up), чи в черевній (liver-down). **Кількісна оцінка** визначається з використанням спеціальних розрахунків за допомогою УЗД та МРТ.

Гернійована частка печінки на початку II триместру може значно не відрізнятися за структурою та ехогенністю від легеневої тканини. Вірогідно, саме тому правобічну ВДК пренатально діагностувати в ранні терміни тяжче, ніж лівобічну

[19]. Кольорове доплерівське картування допомагає візуалізувати портальні вени для діагностики герніації печінки в ГК. Визначення герніації печінки при лівобічній ВДК є вкрай важливим, оскільки ця ознака є негативним прогностичним фактором [20].

Розташування шлунку має **якісну** оцінку: шлунок в грудній порожнині (**stomach – up**), в черевній порожнині (**stomach – down**), шлунок зовсім **не візуалізується**. Використовується також оцінка за ранжуванням (grades):

- абдомінальне розташування шлунку;
- попереду ліворуч в ГК;
- середнє до задньо-лівого в ГК;
- ретрокардіальне.

Шлунок плода, заповнений рідиною, має найбільшу УЗ – контрастність серед органів черевної порожнини. Його локалізація визначається легко (рис. 1), за винятком випадків неналежного наповнення. Відсутність візуалізації шлунка в черевній порожнині та в ГК у плодів може бути обумовлена порушенням прохідності стравоходу при його атрезії або компресії при значному зрушенні органів межистиння.

При герніації в ГК плода тільки **кишечнику** (рис. 2), з розташуванням шлунку в черевній порожнині, інколи спостерігаються наступні зміни анатомічних взаємовідносин органів черевної порожнини: зрушення пілоричної частини шлунку, або дистопія всього шлунку в напрямку малого тазу, а також ротація печінки у фронтальній площині та її часткова дистопія в напрямку малого тазу. В подібних випадках зустрічається цікавий феномен – візуалізація жовчного міхура та шлунку поруч з сечовим міхуром плода.



Рис. 1. УЗ-зображення ГК в поперечній площині у плода з лівобічною ВДК в III триместрі вагітності: серце зрушено праворуч, в ГК визначаються шлунок (центрально), петлі кишечника (ліворуч) та селезінка праворуч, позаду серця, біля правої легені плода (стрілка)



Рис. 2. УЗ-зображення ГК в поперечній площині у плода з лівобічною ВДК в 30 тижнів вагітності: ліворуч визначаються петлі кишечника, серце помірно зрушене праворуч, шлунок в ГК відсутній, праворуч візуалізується права легена (стрілка)

пів в напрямку малого тазу. В подібних випадках зустрічається цікавий феномен – візуалізація жовчного міхура та шлунку поруч з сечовим міхуром плода.

Особливості пренатальної УЗ візуалізації різних органів черевної порожнини обумовлюють діагностику їх герніації в ГК. Найбільш контрастно, порівняно з легеневою тканиною, виглядають шлунок та петлі кишечника, заповнені рідиною. УЗ-зображення петель кишечника значно відрізняється в II та III триместрах (рис. 3). Кишечник, що не заповнений рідиною (на початку II триместру вагітності), часто має низьку УЗ контрастність. Отже, діагностика ВДК при герніації в ГК лише кишечника, при відсутності зміщення серця, може

бути складним завданням при скринінговому УЗ дослідженні в I та на початку II триместру.

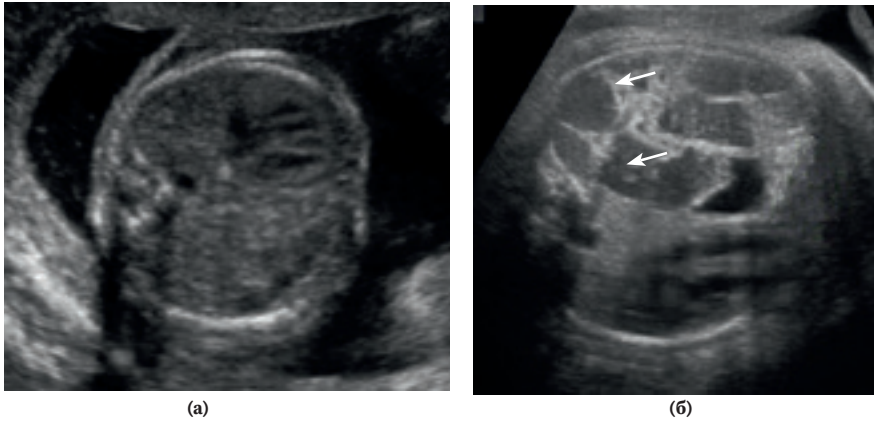


Рис. 3. УЗ-візуалізація кишечника (стрілки) в ГК у плодів з лівобічною ВДК в 21 тиж. (а) та в 37 тиж. (б) вагітності.

Візуалізація селезінки через її малі розміри на початку II триместру у плодів з ВДК не завжди буває можливою. Слід зазначити, що малі розміри селезінки та низька УЗ-контрастність у порівнянні з іншими органами черевної порожнини можуть призводити до помилок в її візуалізації і при звичайному розташуванні у плода. Основні нормограмні таблиці розмірів селезінки плода починаються з 18 тижнів вагітності. В більш пізні терміни селезінку завжди можливо візуалізувати та описати її розташування, крім випадків при значному розширенні петель кишечника. Через зазначені причини, а також через невеликі розміри, не вирізняють окремі клінічні варіанти герніації органів в залежності від наявності селезінки в ГК. Варіант ВДК з герніацією лише селезінки діагностується дуже рідко (рис. 4).

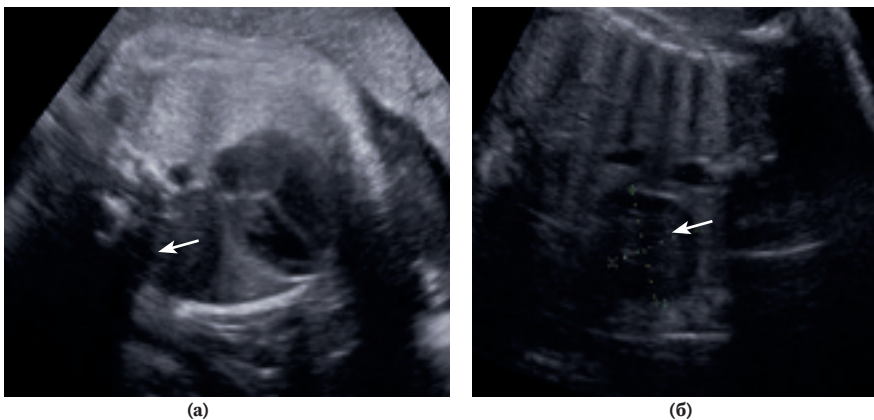


Рис. 4. УЗ-візуалізація селезінки (стрілка) ліворуч в ГК у плода з лівобічною ВДК при скануванні в поперечній (а) та (б) фронтальній площинах. Термін вагітності 38–39 тиж.

Наднирник, нирка та жовчний міхур частіше визначаються в ГК у плодів з лівобічною, ніж правобічною ВДК (рис. 5).

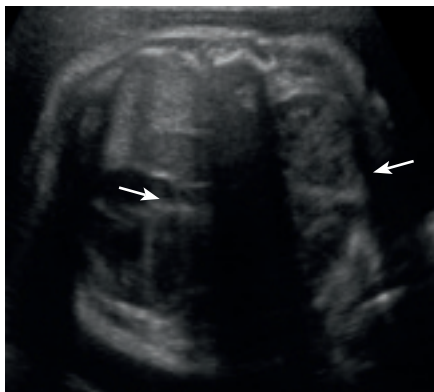


Рис. 5. УЗ-візуалізація нирки (стрілка) ліворуч в ГК у плода з лівобічною ВДК при скануванні в поперечній площині на рівні чотирикамерного зрізу серця. Праворуч за серцем визначається селезінка (порожня стрілка). Термін вагітності 34 тижні

Дуже рідко при правобічній ВДК може бути переміщення в грудну порожнину жовчного міхура (рис. 6, 7).

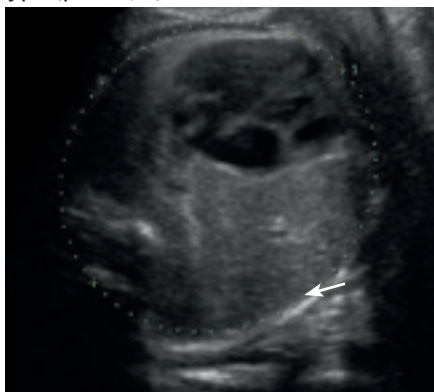
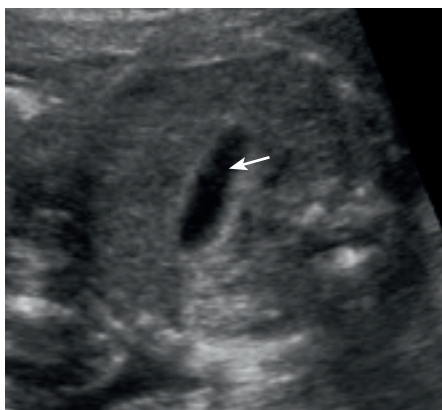
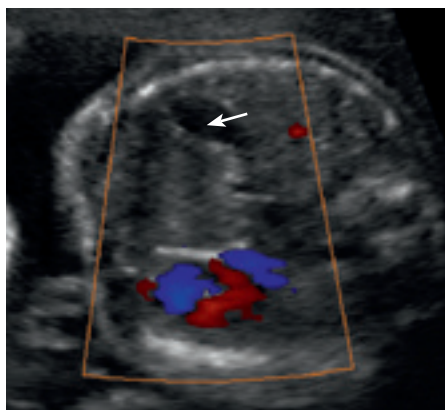


Рис. 6. УЗ-зображення ГК в поперечній площині у плода з правобічною ВДК в III триместрі вагітності: серце зрушено ліворуч (екстрасиністрокардія), праворуч визначається печінка (стрілка) з характерною структурою



(а)

(б)

Рис. 7. (а) УЗ-зображення ГК в поперечній площині у плода з правобічною ВДК в II триместрі вагітності: серце значно зрушено ліворуч, праворуч визначається печінка та жовчний міхур (стрілка); (б) шлунок візуалізується в черевній порожнині центрально.

Оцінка взаємного розташування органів черевної порожнини, заочеревинного простору та ГК, а також особливостей УЗ візуалізації органів черевної порожнини при різних типах ВДК в динаміці вагітності має велике значення для розробки організаційних заходів в кожному конкретному випадку. Аналіз пренатальних ультразвукових зображень при ВДК у плода представляє високу варіабельність візуалізації органів черевної порожнини та заочеревинного простору в ГК. При лівобічній ВДК найбільш часто в ГК візуалізується кишечник, шлунок, печінка, селезінка, а при правобічній ВДК – печінка та петлі кишечника. Двобічна ВДК характеризується локалізацією в ГК великої частки печінки, іноді у вигляді «метелика» (рис. 8).

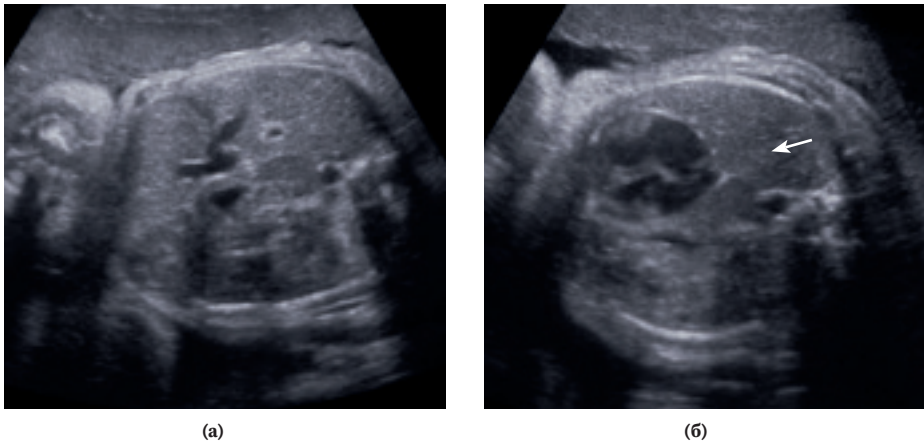


Рис. 8 – УЗ-візуалізація печінки в черевній порожнині (а) та ГК (б) плода з двобічною ВДК в III триместрі вагітності: в ГК печінка визначається праворуч (стрілка), позаду серця, в проекції типового розташування правої легені при лівобічних ВДК. Серце помірно зрушено праворуч.

Ультразвукові ознаки ВДК:

- зрушення серця та органів середостіння;
- наявність органів черевної порожнини в грудній клітці;
- змінена форма легень, зменшення розмірів легень, особливо на боці дефекту (іпсилатеральна легеня може не візуалізуватися взагалі);
- дефект діафрагми;
- шлунок не візуалізується в типовому місці;
- окружність живота менше, ніж очікується;
- багатоводдя.

Дуже важливим для прогнозування перинатальних наслідків при різних варіантах ВДК є коректна оцінка розмірів легень та легеневих індексів відповідно терміну вагітності.

Пренатальна ультразвукова діагностика ВДК

1. Стандартизоване вимірювання легень (2D/3D): визначення лінійних розмірів, площі, об'єму легень та порівняння з нормограмами на кожний тиждень гестації.

Поперечне сканування грудної клітки проводиться на рівні клапанів серця (чотирикамерний зріз серця). Вимірюються максимальні передньо-задній та перпендикулярний розміри правої та лівої легені, одиниця виміру – мм (Рис. 9); площі

обох легень – функцією мануального обводу (trace), одиниця виміру – см^2 (Рис. 10), площа грудної клітки – по зовнішньому контуру ребер, хребта та грудини на цьому ж рівні, одиниці виміру – см^2 (Рис. 11).

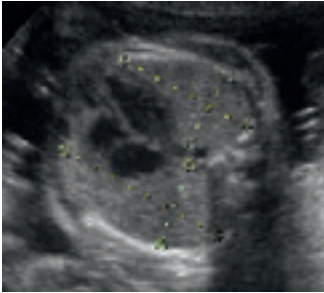


Рис. 9. Вимірювання передньо-заднього та перпендикулярного розмірів правої та лівої легень плода на рівні чотирикамерного зрізу серця, одиниця виміру – мм

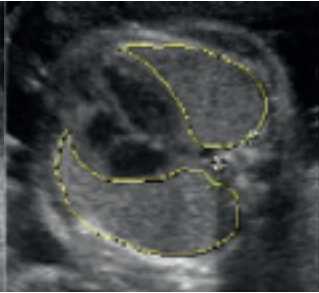


Рис. 10. Вимірювання площі обох легень плода на рівні чотирикамерного зрізу серця функцією мануального обводу (trace), одиниця виміру – см^2

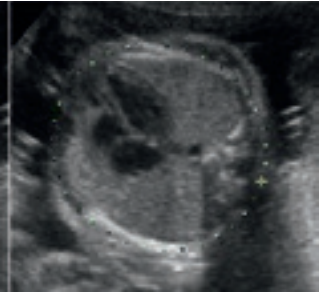


Рис. 11. Вимірювання площі грудної клітини плода на рівні чотирикамерного зрізу серця по зовнішньому контуру ребер, хребта та грудини на цьому ж рівні, одиниця виміру – см^2

Оцінка стану легень плода за умови неускладненого перебігу вагітності, нормального розвитку плода та відповідності його розмірів гестаційному терміну, визначає поступове зростання лінійних розмірів легень, площі легень та ГК плода з терміном вагітності.

У двовірному режимі об'єм легень оцінюється за формулою розрахунку об'єму піраміди (площа підстави $\times 1/3$ висоти). Площа легень вимірюється при поперечному скануванні на рівні чотирьохкамерного зрізу серця, а висота легень – на правій стороні в сагітальному зрізі в парамедіальній області (максимальний розмір від верхівки правої легень до діафрагми). Об'єм обох легень обчислюється за формулою: (площа правої легень + площа лівої легень) $\times 1/3$ висоти правої легень. З використанням 3D ультразвукового обстеження проводиться тривимірна реконструкція легень та визначається їх об'єм. Втім, дослідження легень у тривимірному режимі вимагає істотно більших навичок, ніж при використанні двовірної ехографії. Даний метод потребує спеціального обладнання, наявності досвідченого висококваліфікованого персоналу, а також значних витрат часу. При порівнянні нормограм для 2D і 3D УЗ методу оцінки об'ємів легень, достовірних відмінностей у вимірах зображень немає, тому при необхідності можна оцінити цей параметр з використанням обладнання середнього класу. В останні роки все більше уваги приділяється визначенню об'ємів легень за допомогою тривимірного МРТ.

2. Розрахунок прогностичних індексів при ВДК на основі відношення розмірів легень до інших біометричних параметрів плода з метою оцінки відповідності розмірів легень плода гестаційному терміну. Найбільш популярні індекси:

- легенево-краніальний індекс (ЛКІ), (Lung-to-Head Ratio, **LHR**) [21];
- легенево-торакальний індекс (ЛТІ), (Lung-thorax transverse area ratio, **L/T R**) [22];
- кількісний легеневий індекс (КЛІ), (Quantitative lung index, **QLI**) [23];
- легенево-феморальний індекс (ЛФІ), (Lung-to-Femur Index, **LFI**) [24].

ЛКІ (LHR) є відношенням площі легень контрлатерального дефекту діафрагми (отриманої шляхом множення передньо-заднього та перпендикулярного розмірів)

до окружності голівки плода НС. Прогностично несприятливим для плода є показник легенево-краніального індексу менше 1,0, 1,0–1,4 прогноз сумнівний, а ЛКІ вище 1,4 – прогноз сприятливий. Але, хоч в дослідженнях ЛКІ було доведено статистично достовірне зростання показників перинатальної смертності в групах пацієнтів з критичними значеннями індексів, рівень смертності дорівнював 50%, а не 100%, як можна було б очікувати. Крім того, цей індекс залежить від терміну вагітності, він збільшується в нормі експоненціально зі збільшенням терміну – від 1,6 в 16 тижнів до 4,2 в 32 тижні.

Класифікація ступенів гіпоплазії легень плода базується на ультразвуковій біометрії [25]. Для оцінювання ступеня гіпоплазії легень було введено співвідношення розмірів легені або індексів, обчислених в певному випадку, до нормативних показників відповідного терміну – відношення отриманого до очікуваного об'єму легень, отриманого до очікуваного легенево-краніального індексу (observed to expected LHR, (O/E LHR) тощо. На основі обчислення цього індексу у плодів з гіпоплазією легень було розроблено класифікацію ступенів гіпоплазії:

- O/E LHR < 15% – крайній ступінь гіпоплазії легень, 100% летальність;
- O/E LHR від 15 до 25% – тяжка легенева гіпоплазія, летальність 85%;
- O/E LHR від 26 до 45% – помірна легенева гіпоплазія, летальність від 40% до 70%;
- O/E LHR більше 46% – легка гіпоплазія, сприятливий прогноз, летальність < 40%.

Проводилась оцінка розмірів легень плодів, що померли антенатально, новонароджених дітей, померлих постнатально без операції або після операції з приводу ВДК. Було підтверджено, що глибокою гіпоплазією можна вважати таку, якщо маса легені менше однієї третини від маси нормальної легені, та помірно при її масі більше однієї третини маси нормальної легені.

КЛІ (QLI). Зважаючи на те, що ЛКІ виявився залежним від віку гестації, було запропоновано зростання правої легені (контрлатеральної при лівобічній ВДК) визначати за формулою: $QLI = \text{площа легені} / (\text{НС} / 10) ^ 2$. Відповідно 50-й перцентилі QLI залишався незмінним приблизно на рівні 1,0 протягом гестаційного віку між 16–32 тижнями. Помірна гіпоплазія (<1 перцентилі) відповідала QLI <0,6, а при тяжкій гіпоплазії з несприятливим прогнозом QLI був <0,4. Таким чином, зростання правої легені плода при лівобічній ВДК можна адекватно визначити за допомогою QLI, незалежно від віку гестації.

ЛТІ (L/T R) є відношенням площі обох легень (обчисленої обведенням їх контурів) до площі грудної клітки на рівні чотирикамерної проекції серця. Критичною гіпоплазією легень вважаються випадки, коли показник **ЛТІ** дорівнює 0,08 або менше. Цей індекс не залежить від терміну вагітності.

ЛФІ (LFI) Для поліпшення діагностики гіпоплазії легень у плода і при експертних, і при скринінгових обстеженнях, а також враховуючи дані про меншу варіабельність розмірів стегнової кістки плода порівняно з розміром окружності голівки, запропонований простий для відтворення пренатальний ультразвуковий метод визначення гіпоплазії легень для скринінгових ультразвукових обстежень – легенево-феморальний індекс (ЛФІ). Результати показали, що ЛФІ був стабільним і не відрізнявся в динаміці вагітності. Розраховані результати 5-го, 50-го та 95-го перцентилів для правої та лівої легені з 12 до 37 тижня вагітності та порогові показники, що складають для правої легені 0,77, для лівої легені – 0,61. Обчислені індекси порівнюються із показниками нормограм на певний тиждень вагітності,

і якщо ЛФІ є меншим за пороговий показник, встановлюється попередній діагноз гіпоплазії легень у плода.

На основі ЛФІ розроблена робоча класифікація ступеня гіпоплазії легень, завдяки якій пропонується подальша тактика ведення даної вагітності з ВДК у плода. Ступені гіпоплазії легень визначаються на основі відношення площі виміряної у плода легені, контрлатеральної до сторони ураження, до очікуваного середнього показника площі у відповідному гестаційному терміні. Результат помножується на 100%. При обчисленні відсотку виміряної площі легені від середнього показника для даного терміну виділено ступені гіпоплазії легень і відповідність їм розрахованих показників [26]: помірна гіпоплазія легень – показник для даного терміну від 60 до 75%; гіпоплазія середнього ступеня – показник для даного терміну від 30 до 59%; тяжка гіпоплазія – показник для даного терміну < 30%.

Помірній гіпоплазії відповідає ЛФІ для правої легені від 0,60 до 0,77 (прогноз сприятливий), гіпоплазії середньої важкості – ЛФІ для правої легені від 0,3 до 0,6 (прогноз сумнівний), тяжкій гіпоплазії – ЛФІ для правої легені нижче 0,29 (прогноз несприятливий). Обчислення відсотку виміряної площі легені від середнього значення ЛФІ для даного терміну є відповідним стабільним показником визначення ступеня гіпоплазії легень. В тому числі, ЛФІ є надійним та простим інструментом для швидкої оцінки відповідності розміру легень терміну вагітності, який можна використовувати для оцінки гіпоплазії легень при скринінгових УЗ обстеженнях. Під час уточнення ступеня гіпоплазії легень при ВДК, як правило, використовуються кілька надійних прогностичних індексів, що не залежать від терміну вагітності. За результатами аналізу результатів пренатальної діагностики у плодів з ВДК, причин смерті мертвонароджених дітей, новонароджених, померлих без операції чи після хірургічної корекції вади, були розроблені основні прогностичні показники, які впливають на виживання при ВДК:

- зростання легень в динаміці вагітності;
- ступінь гіпоплазії легень з акцентом на контрлатеральну легеню;
- сторона дефекту;
- супутня патологія;
- термін первинної діагностики;
- герніяція печінки;
- медіастінальний шифт;
- розташування шлунку;
- ознаки ураження серця;
- розміри аорти, легеневої артерії та її гілок;
- порушення кровообігу при доплерівських дослідженнях;
- кількість амніотичної рідини;
- стан плаценти.

Визначається несприятливий прогноз при ВДК у плода до 22 тижня вагітності: при ізольованій ВДК:

- агенезія (аплазія) купола діафрагми;
- двобічна ВДК І, в тому числі, двобічна агенезія (аплазія) діафрагми;
- правобічна ВДК;
- наявність печінки в грудній клітці на боці ВДК;

- аплазія або глибока гіпоплазія обох легень ($ЛТІ < 0,08$, $ЛКІ \leq 1,0$, для правої легені $ЛФІ < 0,29$, хоча би одного з них);
- гіпоплазія серця, що обумовлена компресією гризовим вмістом;
- при асоційованих вадах розвитку:
- асоційовані важкі вади розвитку і, в тому числі, множинні, що не сумісні із життям – серцево-судинної, сечовидільної та центральної нервової систем, опорно-рухового апарату та інші, навіть при нормальних показниках $ЛТІ$, $КЛІ$, $ЛКІ$ та $ЛФІ$;
- супутня хромосомна патологія (хвороба Дауна, синдром Патау, тощо).

Обстеження плода після 22 тижнів в динаміці вагітності, крім вищеназваних ознак, може виявити і додаткові зміни, які за наявності сумнівного наближають до несприятливого прогнозу:

- зменшення розмірів контрлатеральної легені в динаміці вагітності;
- зміна ступеня гіпоплазії контрлатеральної легені з помірного на тяжкий;
- погіршення ознак тяжкої супутньої патології;
- прогресивна герніяція печінки, нирок та інших органів в ГК;
- значне зрушення серця в ГК (екстрадекстрокардія, екстрасіністрокардія);
- УЗ ознаки вторинного ураження правих відділів серця (стеноз легеневої артерії, збільшення розмірів правого передсердя, тощо);
- багатоводдя, маловоддя.

Для сприятливого прогнозу, який в переважній більшості визначається теж до 22 тижня гестації, необхідні наступні умови:

- ізолювана ВДК;
- збільшення розмірів контрлатеральної легені в динаміці вагітності;
- гіпоплазія контрлатеральної легені легкого чи помірного ступеня;
- візуалізація іпсилатеральної легені на рівні чотирикамерного зрізу серця;
- відсутність герніяції печінки в ГК;
- відсутні ознаки вторинного ураження серця;
- відсутність багатоводдя чи маловоддя.

Сумнівний прогноз може бути ближче до сприятливого чи несприятливого, а в певний момент за деякими ознаками перейти в сприятливий чи несприятливий. При сумнівному прогнозі тактика ведення вагітності та розродження визначається як при сприятливому, після розширених досліджень в динаміці вагітності, що включають не тільки УЗ дослідження, але й МРТ.

Для оптимізації пренатальної організаційної роботи та збереження належним чином інформації про виявлені випадки вроджених вад розвитку та хромосомної патології у відділенні медицини плода було розроблено концепцію ефективної пренатальної диспансеризації плодів, як пацієнтів [27]. Одночасно з пренатальним діагнозом ВВР, наразі ВДК, вирішується питання про тактику ведення вагітності, пологів, постнатальне лікування новонароджених чи спостереження в подальшому у дитячих хірургів, нейрохірургів, урологів, кардіохірургів, кардіологів, ортопедів та інших фахівців. Під час пренатальних мультидисциплінарних консилиумів запрошуються необхідні спеціалісти для вибору тактики ведення вагітності, пологів, місця та способу розродження, а також обсягу необхідної спеціалізованої допомоги новонародженому. Цю інформацію отримують також батьки майбутньої дитини. При ВДК залежно від тяжкості вади та прогнозу виживаності плоди, як

пацієнти, розподіляються в одну з трьох робочих груп для обговорення під час мультидисциплінарних консилиумів у складі акушерів-гінекологів – фахівців з пренатальної діагностики, акушерів-гінекологів акушерських пологових відділень та дитячих хірургів. Після встановлення діагнозу ВДК, ступеня гіпоплазії легень, супутньої патології та прогнозу для плода розробляються спеціалізовані заходи щодо подальшого ведення вагітності, пологів та можливості лікування.

Робочі групи пренатальної диспансеризації.

B1 – група плодів з вітальною патологією, ВВР, що не загрожують життєздатності плода, підлягають диспансерному спостереженню або нескладним оперативним втручанням; прогноз для плода сприятливий;

B2 – група плодів з умовно вітальною патологією, тяжкими ВВР, зокрема ВДК, що потребують складних оперативних втручань, в ряді випадків супроводжуються інвалідністю. Пацієнти без операції не виживають; прогноз для плода сумнівний (ближче до сприятливого, чи до несприятливого);

Л – група плодів з летальною вродженою і спадковою патологією, летальними хромосомними аномаліями, всі типи ВДК з несприятливим прогнозом.

За наявності ВДК плоди входять до робочих груп **B2** і **Л**. Вагітні з плодами пренатальної диспансерної робочої групи **Л** потребують своєчасного ретельного обстеження з метою коректної оцінки прогнозу виживаності плода. Під час мультидисциплінарних консилиумів до 21–22 тижня вагітності при летальних аномаліях у плода обговорюються питання про доцільність збереження чи переривання вагітності. З вагітною та її рідними проводяться інформативні бесіди щодо встановленого діагнозу і перспективи для плода та новонародженої дитини, відбувається знайомство з дитячим хірургом. Пацієнткам рекомендується звертатися з висновками консилиуму в медичні установи за місцем проживання для вирішення питання про подальше ведення вагітності спеціальними комісіями згідно наказу МОЗ України від 24.05.2013 р. №423. Якщо термін гестації перевищує 22 тижні, вагітні спостерігаються в перинатальних центрах за місцем проживання, розродження проводиться відповідно акушерської ситуації. Велика увага приділяється проблемам біоетики. Кожна сім'я має інформований вибір.

Відповідно до принципів пренатальної диспансеризації переважна більшість плодів з ВДК, як пацієнтів, при розподіленні належать до робочої групи **B2**. Вони мають сумнівний прогноз (ближче до сприятливого чи до несприятливого) щодо виживання, потребують ретельного обстеження з визначенням стабільності легневих індексів в динаміці чи їх змін. Доведено, що в переважній більшості випадків пренатальний прогноз щодо стану пацієнтів з ВДК відповідає постнатальному [28]. Під час мультидисциплінарних консилиумів можуть плануватися фетоскопічні втручання відповідно критеріям фетальної хірургії (якщо є показання і можливість їх проводити). Вирішується питання про місце та термін розродження шляхом кесарського розтину з метою зниження ризику баротравми, пошкодження гіпоплазованих легень та дистопованих органів черевної порожнини під час проходження дитини через природні пологові шляхи. Одночасно планується місце в конкретному медичному закладі та обсяг спеціалізованої хірургічної допомоги новонародженій дитині.

Оптимальною є програма розродження вагітних з ВДК у плода в установах вищого рівня, де в складі багатопрофільних акушерських клінік є високоспеціалі-

зовані відділення хірургічної корекції вроджених вад у дітей, як в ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені акад. О.М. Лук'янової НАМНУ». Перевага такої робочої системи (поки що єдиної в Україні) – це ефективна пренатальна діагностика, швидка організація високоспеціалізованих мультидисциплінарних консиліумів, безпосередній контакт профільних фахівців з сім'єю для обговорення ситуації, що виникла. Стабілізація стану новонародженої дитини з ВДК починається невідкладно ще в пологовому залі під спостереженням дитячих хірургів та реаніматологів, і малюк за лічені хвилини дуже швидко опиняється в відділенні хірургічної корекції ВВР у дітей. Велике значення має відсутність довготривалого транспортування, яке завжди негативно впливає на стан пацієнта. Переважна кількість оперативних втручань при ВДК проводиться у новонароджених дітей після стабілізації їх стану [29]. Вклад кожного фахівця на шляху від коректної пренатальної діагностики ВДК, до розродження шляхом кесарського розтину і передачі дитини для стабілізації стану реаніматологам та дитячим хірургам, сприяє поліпшенню перинатальних результатів. Завдяки сумісній роботі фахівців з пренатальної діагностики, акушерів-гінекологів стаціонарних відділень, дитячих хірургів, реаніматологів та впровадженню пренатальних та постнатальних інноваційних розробок, післяопераційна летальність в спеціалізованих клініках знижується до 15–18% [30], що відповідає показникам кращих європейських клінік. Втім цінність пренатальної діагностики полягає ще в тому, що корекція ВДК стає можливою до народження дитини. В розвинутих країнах проводяться не тільки постнатальні, але й такі пренатальні хірургічні втручання, як оклюзія трахеї при ВДК у плода з метою профілактики подальшого розвитку гіпоплазії легень.

Стандартні критерії для хірургії плода:

1. Операція плода має значні можливості зберігання життя чи запобігання тяжких незворотніх змін, захворювань чи пошкоджень плода.
2. Операція характеризується низькою смертністю і низьким чи керованим ризиком тяжких та незворотніх пошкоджень плода.
3. Летальний ризик щодо вагітної жінки низький, а ризик хвороби, пошкодження та непрацездатності низький чи керований, включаючи ризик для наступної вагітності.
4. Ефективність пренатального лікування вище за постнатальне.

Критеріям пренатальної хірургії відповідають не всі втручання, що пропонуються проводити на плоді [31]. Тому ці операції розподіляються на 3 рівня доказовості їх ефективності: I, II та III.

I рівень:

- пренатальна корекція дефекту (гістеротомія) при мієломенінгоцеле;

I-II рівень:

- фетоскопічна оклюзія трахеї при ВДК;
- фетоскопічна лазерна коагуляція при фето-фетальному трансфузійному синдромі;

II рівень:

- фетоскопічна лазерна коагуляція при синдромі зворотної артеріальної перфузії;

III рівень:

- черезшкірна вальвулопластика аортального/легеневого клапану плода при стенозі аорти, легеневої артерії;

- фетоскопічна лазерна високочастотна облітерація судин пухлини при крижово-куприковій тератомі;
- черезшкірна склеротерапія, фетоскопічна лазерна коагуляція при вродженій кістозно-аденоматозній ваді розвитку легень, легеневій секвестрації;

Автори визначення рівнів ефективності пренатальних операцій мають різні думки з приводу рівня доказовості щодо ВДК, бо в деяких випадках негативні наслідки втручання для вагітної і плода перевищують користь. Зважаючи на те, що ВДК є дуже тяжкою вродженою патологією з багатьма складовими, після пренатальних та постнатальних операцій можливі ускладнення, в тому числі, і віддалені в часі.

Віддалені наслідки:

- рецидив захворювання;
- дихальні розлади внаслідок пренатального порушення розвитку легень – дихальна недостатність, астма;
- підвищена вразливість до респіраторно-синцитіального вірусу;
- легенева гіпертензія;
- неможливість адекватного перорального харчування внаслідок значної втомлюваності або порушень ковтання;
- гастро-езофагальний рефлюкс, інколи з наявністю болю, блювоти, апное під час прийому їжі;
- порушення функції кишечника, злуки, кишкова непрохідність, аномальне розташування апендиксу з нетиповою клінічною картиною апендициту;
- деформація хребта, грудної клітки;
- порушення слуху (особливо у дітей, яким проводилась екстракорпоральна мембранна оксигенація);
- затримка розвитку, неврологічні порушення, судоми.

Висновки

Вроджена діафрагмальна кила – це складна вада розвитку, яка супроводжується порушенням закладки та розвитку легень, пренатальним формуванням легеневої гіпертензії та часто поєднується з іншою патологією. ВДК має високі показники перинатальної смертності, а також значну кількість віддалених негативних наслідків. Патологічний процес здатний до прогресу під час вагітності, що може ускладнювати перинатальне прогнозування. Комплексне пренатальне обстеження при підозрі на ВДК, що включає ультразвукову біометрію легень плода, визначення гіпоплазії легень та її ступеня, діагностику асоційованих вад, має бути стандартизованим і уніфікованим. Пренатальна диспансеризація та своєчасне скерування вагітних з ВДК у плода до установи вищого рівня дозволяє удосконалити якість обстеження, уточнити прогноз, визначити тактику ведення вагітності, пологів, спланувати надання спеціалізованої хірургічної допомоги новонародженим дітям та значно покращити перинатальні результати.

Список літератури

1. Coughlin M.A. Prenatally diagnosed severe CDH: mortality and morbidity remain high / M.A. Coughlin, N.L. Werner, R. Gajarski [et al.] // J Pediatr Surg.– 2016.– Vol. 51(7).– P. 1091–1095.

2. Aihole J.S. Clinical study on congenital diaphragmatic hernia in neonates: Our institutional experience. / J.S. Aihole, A. Gowdra, D. Javaregowda, V. Jadhav [et al.] // J Indian Assoc Pediatr Surg.– 2018 Jul-Sep.– Vol. 23(3). P. 131–139.
3. Mahfoos A. Case Report: Right Sided Congenital Diaphragmatic Defect with Liver Hernia/ A. Mahfoos, F. Faris, D. Bhusare [et al.] // NISP.–2015.– Vol. 4–3.– P. 175–178.
4. Frey H.A. The epidemiology, etiology, and costs of preterm birth / H. A Frey, M.A. Klebanoff // Semin Fetal Neonatal Med.– 2016.– Vol. 21(2).– P. 68–73.
5. Congenital diaphragmatic hernia. Orphanet. The portal for rare diseases and orphan drugs. URL: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=GB&Expert=2140.
6. Tudorache S. Prenatal diagnosis and perinatal outcome in congenital diaphragmatic hernia. Single tertiary center report / S. Tudorache, L.C. Chiuțu, D.G. Iliescu [et al.] // Rom J Morphol Embryol.– 2014.– Vol. 55(3).– P. 823–833.
7. Oh T. Fetal Outcomes of Prenatally Diagnosed Congenital Diaphragmatic Hernia: Nine Years of Clinical Experience in a Canadian Tertiary Hospital / T. Oh, S. Chan, S. Kieffer, M. F. Delisle // J Obstet Gynaecol Can.– 2016.– Vol. 38(1).– P. 17–22.
8. Burgos C.M. Differences in Outcomes in Prenatally Diagnosed Congenital Diaphragmatic Hernia Compared to Postnatal Detection: A Single-Center Experience / C.M. Burgos, J. Hammarqvist-Vejde, B. Frenckner, P. Conner // Fetal Diagn Ther.– 2016.– Vol.– 39(4).– P. 241–247.
9. Kitano Y. Re-evaluation of stomach position as a simple prognostic factor in fetal left congenital diaphragmatic hernia: a multicenter survey in Japan /Y.Kitano, H. Okuyama, M. Saito, N. Usui [et al.] // Ultrasound Obstet Gynecol.– 2011.– Vol. 37 (3).– P.– 277–282.
10. Нідельчук О. В. Аналіз перебігу вагітності та пологів у жінок з пренатально діагностованими вродженими вадами розвитку легень і грудної клітки у плода / О. В. Нідельчук, Т. В. Авраменко, І. Ю. Гордієнко, Г. О. Гребініченко // Здоровье женщины.– 2018.– №9(135).– С. 54–58.
11. Marlow J. A review of congenital diaphragmatic hernia / J. Marlow, T. Joseph // Australia's J Ultrasound Med.– 2013.– Vol. 16 (1).– P.– 16–21.
12. Kitagawa M. Lung hypoplasia in congenital diaphragmatic hernia. A quantitative study of airway, artery, and alveolar development / M. Kitagawa, A. Hislop, E.A. Boyden [et al.] // Br J Surg.– 1971.– Vol. 58(5).– P. 342–346.
13. Biyyam D.R. Congenital Lung Abnormalities: Embryologic Features, Prenatal Diagnosis, and Postnatal Radiologic-Pathologic Correlation /D. R. Biyyam, T. Chapman, M. R. Ferguson, G. Deutsch [et al.] // RadioGraphics.– 2010.– Vol. 30.– P.– 1721–1738.
14. Kalanj J. Congenital diaphragmatic hernia – a Belgrade single center experience / J. Kalanj, P. Salevic, S. Rsovac [et al.] // J Perinat Med.– 2016.– Vol. 44(8).– P. 913–918.
15. Putnam L.R. Congenital diaphragmatic hernia defect size and infant morbidity / L.R. Putnam, M. T. Harting, K. Tsao, F. Morini [et al.] // Pediatrics.– 2016.– Vol. 138 (5).– P. 2016–2043.
16. Ferreira T.A. Congenital thoracic malformations in pediatric patients: Two decades of experience / I. S.S. Chagas, R. T.T. Ramos, E.D. Souza // J Bras Pneumol.– 2015.– Vol. 41(2).– P. 196–199.
17. Gilbert-Barness E. Potter's Pathology of the Fetus, Infant and Child / Enid Gilbert-Barness.– Mosby, 1997.– 2444p.
18. Ackerman K. G. Congenital diaphragmatic defects: proposal for a new classification based on observations in 234 patients / K. G. Ackerman, S. O. Vargas, J.A. Wilson [et al.] // Pediatr Dev Pathol.– 2012.– Vol. 15(4).– P. 265–274.
19. Burgos C.M. Right versus left congenital diaphragmatic hernia – What's the difference? / C.M. Burgos, B. Frenckner, M. Luco [et al.] Congenital Diaphragmatic Hernia Study Group // J Pediatr Surg.– 2018.– Vol. 53 (1).– P. 113–117.

20. Спосіб визначення ступеня герніації печінки в грудну клітку у плодів з вродженою діафрагмальною килою: пат. на винахід 120568 Україна: МПК (2019.01) A61B8/00 G01N29/00. / Г.О.Гребініченко, І.Ю.Гордієнко, О.М.Тарапурова, О.К.Слепов, А.В.Величко, О.П.Пономаренко.– №а201807161; заявл. 26.06.2018; опубл. 26.12.2019, Бюл.№ 24.
21. Metkus A. P. Sonographic predictors of survival in fetal diaphragmatic hernia / A. P. Metkus, R. A. Filly, M. D. Stringer [et al.] // J. Pediatr. Surg.– 1996.– Vol. 31.– P.– 148–151.
22. Hasegawa T. Use of lung-thorax transverse area ratio in the antenatal evaluation of lung hypoplasia in congenital diaphragmatic hernia / T. Hasegawa, S. Kamata, K. Imura, [et al.] // J. Clin. Ultrasound.– 1990.– Vol. 18.– P. 705–709.
23. Quintero R. A. The quantitative lung index (QLI): a gestational age-independent sonographic predictor of fetal lung growth / R. A. Quintero, L. F. Quintero, R. Chmait, L. G. Castro [et al.] // AJOG.– 2011.– V. 205 (6).– P. 544.E1–544.E8.
24. Спосіб визначення відповідності розмірів легенів плода терміну вагітності: пат. на винахід 104531 Україна: МПК (2014.01) A61B10/00. / І.Ю.Гордієнко, О.К.Слепов, О.М.Тарапурова, Г.О.Гребініченко, А.О.Носко, О.В.Нідельчук.– №а201214559; заявл. 19.12.2012; опубл. 10.02.2014, Бюл. №3.
25. Jani J. Observed to expected lung area to head circumference ratio in the prediction of survival in fetuses with isolated diaphragmatic hernia / J. Jani, K. H. Nicolaides, R. L. Keller [et al.] // Ultrasound Obstet. Gynecol.– 2007- Vol. 30.– P. 67–71.
26. Спосіб визначення ступеня гіпоплазії легенів у плода: пат. на винахід 106319 Україна. МПК (2014.01) A61B5/107 A61B8/00. // І.Ю.Гордієнко, Г.О.Гребініченко, О.М.Тарапурова, О.К.Слепов, О.В.Нідельчук, В.Л.Весельський, А.В.Величко, О.П.Пономаренко – №а201308397; заявл. 04.07.2013; опубл. 11.08.2014, Бюл. № 15.
27. Гордиенко И. Ю. Ультразвуковая диагностика – основа пренатальной диспансеризации // Ультразвуковая диагностика в перинатологии и педиатрии.– Тез. докл. 1 Всесоюзной школы-семинара.– Таллинн, 19–22 сентября 1988. – Тарту, 1988.– С. 63–64.
28. Werner N. L. Prenatal and postnatal markers of severity in congenital diaphragmatic hernia have similar prognostic ability /N. L. Werner, M. Coughlin, S. M. Kunisaki, R. Hirschl [et al.]. // Prenat Diagn.– 216.– Vol. 36 (2).– P. 107–11.
29. Слепов О.К. Пренатальна і рання постнатальна діагностика вродженої діафрагмальної грижі у плодів та в новонароджених дітей / О.К.Слепов, І.Ю.Гордієнко, О.П.Пономаренко, О.М.Тарапурова [та інші]. // Хірургія дитячого віку.–2012.– 1(34).– С.– 59–66.
30. Нідельчук О.В. Оптимізація пренатальної діагностики, ведення вагітності і пологів при вроджених вадах розвитку легень та діафрагмальній килі у плода: автореф. дис. ... канд.. мед. наук: 14.01.01 / Оксана Василівна Нідельчук; [наук. керівник І.Ю.Гордієнко]; ДУ «Ін-т педіатр., акуш. і гінек. ім. О.М.Лук'янової НАМН України».– Київ, 2019.– 20 с.
31. Diemert A. Intrauterine Surgery – Choices and Limitations /A. Diemert, W. Diehl, P. Glosemeyer, J. Deprest [et al.] // Dtsch Arztebl Int.– 2012.– V. 109(38).– P. 603–638.

Імунологія репродукції: плодово-материнська толерантність

Донської Б. В., к. б. н., Чернишов В. П., д. м. н., професор

Репродуктивна імунна відповідь формується на передімплантаційному етапі й контролює всі етапи репродукції-запліднення, імплантацію ембріону, інвазію трофобласту, утворення плаценти, ранні та пізні етапи перебігу вагітності. Роль імунної системи полягає в розпізнаванні та контролі цих процесів [1]. Перші спроби пояснити складні взаємовідносини між імунною системою та внутрішньочеревним розвитком плоду належать Пітеру Медовару.

Він сформулював три потенційні механізми, що пояснюють відсутність відторгнення з боку імунної системи:

- 1 – відокремлення та ізолюваність тканин, антигенного матеріалу плода від імунної системи плода;
- 2 – незрілість антигенного матеріалу плода;
- 3 – інертність та реактивність імунної системи матері.

Материнська імунна система супресується плодовими та батьківськими антигенами протягом вагітності [2]. Велика кількість механізмів задіяна в підлатуванні та прийнятті імунною системою такого складного виклику як вагітність напівалогенним плодом. Плацента презентує антигени плода для материнської імунної системи й одночасно здійснює трансфер материнських антитіл, тобто пасивну імунізацію задля захисту плода [4]. Плацента як складний імуnoreгуляторний орган має обмежену та унікальну презентацію HLA-антигенів, експресію комплемент-інгібуючих рецепторів та унікальний спектр цитокінів, що продукуються, і це все задіяно задля створення плідно материнської толерантності [4]. Ці механізми формують не імунологічну інертність, а навпаки, імунну реакцію, що модифікована під перебіг вагітності. Така модифікація призводить до зсуву продукції цитокінів, що продукуються Т-хелперами із прозапального спектру в протизапальний. Цьому сприяють також наростання рівня стероїдних гормонів (прогестерону та естрогену) та інгібіторів комплементу [5, 6]. Найбільш розповсюджене ускладнення вагітності – звичайне невиношування вагітності, що складає 15–20% від усіх ранніх вагітностей [7]. Раніше було описано цілу низку ланок, що є критичними в цих процесах [8], найбільш розповсюдженими із них є невідповідна функція популяцій НК-лімфоцитів [9] та макрофагів [10], зниження експресії HLA-G молекул на поверхні клітин трофобласту (позаворсинчастого та ендovasкулярного цитотрофобласту) [11], дисбаланс між Th17, Th2, регуляторними Т-клітинами в периферійній крові та децидуальній оболонці [12]. У деяких дослідженнях акцентується на негативному впливі паління на перебіг вагітності в мишей та людей, оскільки паління підвищує кількість НК-лімфоцитів прозапальних макрофагів та знижує кількість регуляторних Т-клітин [13]. Проте,

у переважній більшості причини імунного розбалансування залишаються невідомими і є недостатньо вивченими.

Імунний баланс активно регулює фетально-материнську толерантність. Імунно-регуляторний баланс є головною темою вивчення в сучасній імунології, окремим складним його випадком є фетально-материнська толерантність у забезпеченні нормального перебігу вагітності. Визначення й вивчення імунно-регуляторного балансу ускладнюється постійними відкриттями все більшої кількості нових клітин та популяцій, а також механізмів регуляції. Класична типологізація CD4 T-хелперів на Th1 та Th2 базується на спектрі цитокінів, що продукуються та їх регуляторних активності [14]. Добре вивчений зсув у бік Th2 під час вагітності, який є також сприятливим фактором перебігу репродуктивного процесу [15]. Супресування Th1 типу відповіді здійснюється за рахунок зниження функції NF- κ B (nuclear factor-kappa B) та T-bet транскрипції у цей період [16]. Із відкриттям Th17 типу відповіді стара парадигма Th1 /Th2 балансу суттєво ускладнилася [17]. Подібно до Th1 клітин Th17 клітини беруть участь у захисті від бактерій та грибів [18, 19], проте вони асоціюються із ускладненнями вагітності, їх високий рівень виявляється в пацієток із звичним невиношуванням вагітності. Вони формують своєрідну функціональну контрпару із T-регуляторними клітинами, і цей баланс є важливим для сприятливого перебігу репродуктивного процесу.

Дисбаланс Th17/ T-рег є важливим фактором для багатьох випадків звичного невиношування вагітності [20, 14]. Інтерлейкін-10 (IL)-10, що є головним цитокіном, який продукується T-рег клітинами супресує секрецію інтерлейкіну-17 (IL)-17 клітинами Th17 типу [21]. Цитотоксичні Т-лімфоцити CD8+ клітини беруть участь в імунній відповіді проти багатьох тканин через продукцію цитотоксичних молекул. Проте, ці цитотоксичні клітини, знаходячись у децидуальній оболонці, навпаки захищають клітини позаворсинчастого-трофобласту від цитолізу [22, 23]. Подібна реверсна функція клітин імунної системи дуже часто визначається під час репродуктивного процесу.

Інший складний імуnoreгуляторний баланс реалізується популяціями NK-лімфоцитів. За одним варіантом систематики NK-клітини можна поділити на NK1, NK2, NK3, та регуляторні NK-клітини. Для позначення аналогу TH1 цитокін продукуючих NK (NK1), аналогу TH2 цитокінпродукуючих NK (NK2), TGF- β (transforming growth factor-beta) продукуючих (NK3) та IL-10 продукуючих регуляторних NK (NK-reg). Високі рівні NK3 у децидуальній оболонці та NK-reg у периферійній крові описані як сприятливий фактор перебігу репродуктивного процесу, тоді як баланс NK1, NK2 не є настільки критичним для клінічного перебігу вагітності [24]. Імовірно, функції NK3 та NK-reg є аналогами T-регуляторних клітин.

Модифікація функцій імунних клітин під час вагітності

Характеристика змін функціонально клітинного спектру в матці, що спостерігається при прогресуванні вагітності, дає змогу оцінити фізіологічні аспекти розвитку плодово-материнської толерантності [25]. Було виявлено, що інертність імуnoreагування на плід базується на активації клітин імунної систему унікальним альтернативним шляхом, що в результаті призводить до підлаштування та толерантності до плода.

Дендритні клітини – потужна ланка формування толерантності в розвитку вагітності. Вони є важливими антигенпрезентуючими клітинами, що є надкритичні за розвитку первинної імунної відповіді [26]. Дендритні клітини захоплюють екзогенні антигени, здійснюють їх процесінг та презентацію для Т-лімфоцитів. Також вони складають 5–10% усіх гемопоетичних клітин ендометрію й критичними у формуванні фетально-материнської толерантності. Дендритні клітини знаходяться в слизовому та епідермальному шарах жіночого репродуктивного тракту, мають біфункціональну роль, тобто формування толерантності або імунореактивності [27]. Зміни у функціях дендритних клітин є важливим маркером стану імунореагування за трансплантації, а також можуть характеризувати формування фетально-материнської толерантності [28]. Декілька механізмів, що пояснюють фізіологію цих процесів, були запропоновані.

Дендритні клітини під час нормальної вагітності часто незрілі або неактивні. Фенотип таких клітин характеризується зниженою експресією CD80, CD86 [29, 30] та HLA-DR [31]. HLA-DR для цих клітин є маркером зрілості і в пацієток із нормальним перебігом вагітності: його експресія знижена порівняно з пацієнтками з розвитком прееклампсії. Щодо експресії іншого маркера зрілості, CD80 на дендритних клітинах у плаценті такого клінічного зв'язку не було виявлено [32, 33]. Дендритні клітини підсилюють реактивність цитотоксичних Т-лімфоцитів, коли мігрують у регіональні лімфовузли. Проте, дослідження продемонстрували, що вони втрачають здатність до міграції під час децидуалізації й залишаються в децидуальній оболонці, що пояснює їх фенотипові та функціональну незрілість [34].

З іншого боку, було показано, що незрілі дендритні клітини, які взагалі не експресують – CD80, CD86 та CD40, асоціюються з негативним впливом на васкуляризацію матки як під час нормального розвитку вагітності, так і під час розвитку затримки розвитку плода [35]. Така діалектика у функціональній значущості факторів імунної системи для нормального розвитку вагітності й розвитку ускладнень є типовою в репродуктивних процесах – коли фактор є критично необхідним для нормального розвитку, проте відхилення в бік зниження або зростання одночасно є несприятливими для прогнозу. Таким чином, роль дендритних клітин та їхньої незрілості для сприятливого перебігу вагітності зрозуміла не до кінця.

Інший фактор, що пояснює толерогенність дендритних клітин, – це експресія ICAM-3 (intracellular adhesion molecule-3, або CD209). Він також є маркером незрілості й експресується лише в тканинах, що асоційовані з вагітністю [36]. Культура дендритних клітин, що експресують CD209, не здатна стимулювати алогенспецифічні наївні Т-клітини, тобто генерувати первинну відповідь, проте стимулюють та активують Т-регуляторні клітини, які є дуже важливими в створенні фетально-материнської толерантності [37]. Існує ще багато факторів, що регулюють участь дендритних клітин у генерації Трегуляторних клітин – HLA-G і ILT-4 (immunoglobulin-like transcripts4) [38], [39]. IL-10 є дуже важливим цитокіном як у генерації Т-регуляторних клітин, так і в розвитку Th1 типу імунної відповіді. Є багато досліджень, що демонструють продукцію цього цитокіну клітинами трофобласту, його участь у зупинці дозрівання дендритних клітин та підсилення секреції HLA-G та ILT4 під час вагітності [40]. Дефіцит IL-10 у плаценті часто призводить до втрати вагітності або прееклампсії [41]. Було описано цілу популяцію так званих IL-10 продукуючих дендритних клітин, які потрапляють у децидуальну оболонку із перифе-

рійної крові, а іноді є резидентними ендометріальними дендритними клітинами. Високі рівні IL-10 призводять до секреції HLA-G, ILT-2 та ILT-4 резидентними децидуальними дендритними клітинами [42]. Вважається, що IL-10 продукуючі дендритні клітини мають бути новою мішенню для патогенетичного лікування неплідності.

Доля плазмацитоїдних дендритних клітин у периферійній крові зменшена у вагітних, тоді як доля CD54 позитивних (ICAM1) та CD86 клітин збільшена [43]. Цей факт дозволяє деяким дослідникам припускати, що системний загальний імунний статус може бути навіть важливішим, ніж знижені показники локальної фетально-материнської толерантності. Так мишача сироватка, взята на етапі другого триместру вагітності, супресує дозрівання дендритних клітин та впливає на їх функціональну активність, а саме блокує їх участь у стимуляції проліферації антиген специфічних лімфоцитів та продукцію (IFN)-γ у порівнянні із сироваткою невагітних тварин [44]. Також, імовірно, що комбінація сироваткових факторів із спектром гормонів за вагітності грає важливу роль у цих процесах [45]. Як би там не було, дендритні клітини займають особливе місце в регуляції багатьох типів відповіді і у формуванні фетально-материнської толерантності. І багато різних факторів задіяні в цих процесах.

Гетерогенність макрофагів під час вагітності

Макрофаги грають надважливу роль у запаленні, відновленні тканин у вродженій та набутій імунореактивності [46]. Децидуальні макрофаги є другою за чисельністю популяцією у децидуальній оболонці. Їх кількість та гетерогенність відповідає функціям підтримки фетально-материнської толерантності під час вагітності. Вони розпізнають небезпечних патогенів через систему (TLR) toll-like receptor, що відіграє ключову роль у захисті від інфекцій в децидуальній оболонці. Активація через TLR може індукувати запалення та пошкодження тканин, що іноді призводить до передчасних пологів [47]. Так було продемонстровано, що присутність TLR3 лігандів у децидуальній оболонці, призводить до підвищення вмісту хемокинових лігандів CCL5 та інтерферону гамма IFN-γ і в результаті до передчасних пологів [48].

TLR4 також високо експресована на децидуальних макрофагах його активація активує синтез простагландинів, що й дає початок пологової діяльності [461]. Присутність макрофагів у децидуальній оболонці допомагає підтримувати імунну толерантність до аллогенних антигенів плоду під час вагітності [49]. Такий інактивованний стан індукується локальним мікрооточенням. Розділяють два класичні фенотипи макрофагів: M1 та M2 [50]. M1 макрофаги секретують TNF-α (tumor necrosis factor-α) та інтерлейкін 12 (IL-12), що беруть участь у прогресуванні запальних реакцій та призводять до невиношування вагітності. Вони також беруть участь у Fas/Fas ліганд залежному апоптозі, що теж є фактором спонтанного замирання розвитку вагітності [51]. M2 популяція виконує імунорегуляторну функцію й бере участь у відновленні тканин та формуванні толерантності. Th2 цитокіни IL-4, IL-10 та IL-13, а також гормони вагітності призводять до M2 поляризації [52]. M2 популяція виконує функцію локальної імунорегуляції та підтримання фетально-материнської толерантності. Так, було продемонстровано, що децидуальні макрофаги у пацієнток із прееклампсією мають змінений фенотип, а саме – нижче CD163/CD14 співвідношення порівняно з клітинами здорових жінок. Це

підтверджує думку, що зниження CD163 позитивних M2 макрофагів є однією із причин прееклампсії [53].

Існує інша запропонована класифікація децидуальних макрофагів на першому триместрі вагітності. Це розділення за рівнем експресії CD11c на клітини, що високо експресують CD11c (CD11chi) та які слабо експресують CD11c (CD11clow).

CD11chi клітини асоціюються із запальними реакціями, вони здатні розпізнавати ліпідні молекули на клітинних стінках патогенів та непатогенів, здійснюючи імунний захисту децидуальній оболонці. Функція CD11clow клітин полягає в створенні екстрацелюлярного матриксу, органогенезі та формуванні плаценти. Баланс декретованих цими популяціями цитокінів (про- або протизапальні) регулює стан фетально-материнської толерантності [54].

Диференціація Т-лімфоцитів

Диференціювання нативних Т-лімфоцитів регулюється транскрипційними факторами, що починають діяти після ранжирування Т-клітинного рецептору, та керується сигналами, що Т-клітина отримує від антиген презентуючої клітини. Th1 цитотоксичні клітини (CTL) секретиують такі цитокіни, як IL-1, IL-2, IL-6, IL-12, IL-15, IL-18, IFN- γ та TNF- α , тоді як Th2 продукують IL-4, IL-5, IL-10 та IL-13. Різні фенотипи призводять до різних форм імунної відповіді. Домінування Th2 призводить до сприятливого перебігу вагітності [55].

Із іншого боку, така домінація часто пов'язана із формуванням Th2 автоімунної відповіді. У таких випадках автоімунні симптоми зникають після народження й переключення на більш збалансований тип імунної відповіді. Цей факт висвітлює ще одне цікаве діалектичне протиріччя: оптимальна сприятливість імунофенотипу для вагітності не є оптимальною для перебігу інших клінічних станів, і навпаки. Таке Th2 залежне автоімунне захворювання як системний червоний вовчак на фоні вагітності сильно загострюється й призводить до небезпечних наслідків [56], тоді як Th1 залежне захворювання системний ревматоїдний артрит під час вагітності згасає, проте часто реактивується після народження [57].

Результат перебігу вагітності залежить не лише від диференціації Т-клітин, а й від їх проліферації. Важливим фактором, що регулює проліферацію та активацію Т-лімфоцитів, є indoleamine 2, 3-dioxygenase (IDO). Цей фактор продукується периферійними та децидуальними дендритними клітинами та моноцитами і є сприятливим для успішного перебігу вагітності. Він сприяє проникненню триптофану всередину Т-клітин, що знаходяться в децидуальному мікрооточенні та знижує їх здатність до проліферації [58].

Т-регуляторні клітини

Т-регуляторні клітини – це CD4+CD25+Forkhead box P3 (Foxp3)+Т лімфоцити, що мають тимічне походження, і здатні супресувати імунну відповідь та попереджати розвиток автоімунних захворювань. Класична теорія онтогенезу регуляторних клітин полягає в тому, що презентація власними антигенами в тимусі призводить до появи та відбору наївних Т-лімфоцитів, що потім перетворюються в окрему популяцію регуляторних Т-лімфоцитів. Інші типи регуляторних клітин наприклад, природні Т-регуляторні CD8+Treg, Th3 клітини та тип 1 Т-регуляторні також беруть участь у розвитку імунної толерантності під час вагітності [59].

Тимус є не єдиним джерелом Т-регуляторних клітин, клітини, що пройшли диференціювання в периферійних тканинах та були селектовані тимусом, можуть бути джерелом попередників Т-регуляторних клітин. Таким чином, Т-регуляторний пул формується й доступний у будь-який час, у тому числі й під час вагітності. Проте, під час вагітності цей процес відбувається надпотужно і є критичним для успішного перебігу репродуктивного процесу.

Незрілі регуляторні Т-клітини, що генеруються в периферійних тканинах при контакті із толерогенними антигенпрезентуючими клітинами, активно мігрують у децидуальну оболонку [60]. Таким чином, природні регуляторні клітини та незрілі регуляторні клітини діють синергічно в процесах підтримання фетально-материнської толерантності.

У певних аспектах вагітність нагадує процеси при трансплантації тканин та органів, особливо в тому, що обидва протікають за збільшення кількості регуляторних Т-клітин [61]. Під час вагітності це захищає напівалогенний плід від ало-реактивної імунної відповіді матері, під час трансплантації це сприяє приживленню алогеного трансплантату [62]. Дослідження підтверджують, що неплідність невиношування та прееклампсія асоціюються із зниженням кількості або функціональної активності Т-регуляторних клітин [63]. Кількість ендометріальних Т-регуляторних клітин знижена в пацієнок, що страждають на звичайне невиношування вагітності та первинну ідіопатичну неплідність.

Дослідження на тваринах показали, що адаптивний трансфер Т-регуляторних клітин на початкових стадіях вагітності у мишей попереджає розвиток спонтанної резорбції плодів [64]. Оскільки Т-регуляторні клітини мають більшу щільність рецептору CD25, вони мають набагато більшу чутливість до ростового фактору (інтерлейкін 2) і тому нагромаджуються в більшій кількості у децидуальній оболонці, порівняно із ефекторними клітинами [65]. У жінок рівень Т-регуляторних клітин змінюється під впливом менструального циклу та корелює з рівнем естрогенів [66].

Рівень Т-регуляторних клітин під час вагітності різко зростає не лише у децидуальній оболонці, а й у периферійній крові, досягає піку в другому триместрі й спадає після народження до рівня, що передував вагітності. Т-регуляторні клітини у ендометрії важливі для етапу імплантації ембріону [67]. Відмічається збільшення їх рівня в постовуляторному ендометрії. Було підтверджено, що преімплантаційне циклічне зростання рівня Т-регуляторних клітин відбувається як за рахунок проліферації резидентних, так і за рахунок міграції клітин із периферійної крові. Описана ціла низка факторів, що здійснюють рекрутинг (міграцію) клітин із периферії. Певна роль у цих процесах належить Foxp3, що експресується разом із (CNS1) conserved non-coding sequence 1 консервативна некодуюча послідовність) Цей продукт продукується лише в плацентарних ссавців [68]. CCL4, рецептор (CCR5) експресуються у високій щільності в тканинах матки, що може підсилювати міграцію CCR5 позитивних Т-регуляторних клітин [69]. Це пояснює факт присутності Т-регуляторних клітин у децидуальній оболонці в більшій кількості ніж, у периферійній крові.

Важливою функцією Т-регуляторних клітин є регуляція функцій інших популяцій. Вони супресують активність та проліферацію NK-лімфоцитів шляхом стимулювання експресії батьківських алоантигенів на тканинах плоду. У трансплантах Т-регуляторні конвертують нативні CD4⁺ клітини в нову популяцію регу-

ляторних клітин [69]. Цей феномен отримав назву «пов'язана супресія», або «заразна толерантність». Імовірно, цей механізм активно функціонує в тканинах плаценти й призводить до сприятливих умов імунної толерантності. Т-регуляторні клітини є надзвичайно цікавим та перспективним об'єктом у лікуванні неплідності, хоча фактори, задіяні в цих механізмах, потребують глибокого вивчення.

Множинність ролей NK-лімфоцитів

Мабуть, найсуперечливі функції в репродуктивному процесі належать NK-лімфоцитам. З одного боку, NK-лімфоцити є класичними представниками природної резистентності, що здійснюють протипухлинний та противірусний захист без рестрикції та головним комплексом гістосумісності. З іншого боку, ці клітини здійснюють поєднання вродженої та набутої імунореактивності в такий собі еволюційний місток і є без перебільшення «ключовими клітинами вагітності». Складність та величезне значення цієї ланки зобов'язує винести детальний огляд про неї до окремої глави.

Структура NK популяції

Децидуальні NK створюють унікальну популяцію CD56⁺ клітин і складають до 90% всіх лімфоїдних клітин у цій тканині [70]. Їхня функція не тільки в захисті, а й у розпізнаванні ембріону плацентації [70]. NK-лімфоцити є дуже гетерогенною популяцією, що й відбивається в множинності функцій. Крім присутності CD56 та відсутності CD3, цю популяцію мало що об'єднує. Фенотипова складність репрезентує клонально-функціональний склад цієї популяції. CD56 є адгезивною молекулою нервових клітин із поки що мало зрозумілою функцією на лімфоцитах. Максимальна щільність цієї молекули виявляється на популяції ендометріальних NK-лімфоцитів. Ця ендометріальна популяція зовсім не експресує CD16 (IgGрецептор), який представлений на більшості NK-периферійних крові [71].

Саме децидуальна популяція регулює процеси імплантації ембріону, інвазії трофобласту, функції міометрію та ремоделінг спіральних артерій й інших процесів плацентації [72]. Ці клітини продукують величезний спектр цитокінів, проте мають порівняно слабку цитотоксичність особливо під час вагітності, тоді як більшість CD56⁺ клітин периферійної крові продукує невеликий спектр переважно прозапальних цитокінів і має надзвичайно високу та ефективну цитотоксичну реакцію за всіма механізмами перфорин/гранзімВ, TNFR, Fas/FasL. Невеличка частина периферійного пулу також має фенотип CD56⁺⁺ й, імовірно, вона періодично здійснює міграцію в тканину ендометрію. Хоча проліферація резидентних клітин ендометріальної популяції дозволяє самостійно відновлюється з кожним циклом цій тканині.

Ендометріальні NK секретують Th2 цитокіни під час овуляції, модулюючи тим самим рецептивну функцію ендометрію, що дає старт всім імунним репродуктивним процесам гестації та плацентації. Одночасно кількість NK-лімфоцитів у пацієнтів із зривами репродуктивного процесу набагато вища. Імовірно, що це відбиває порушення клонально-функціонального складу популяції. Так, показано, що пацієнтки з викиднями мають збільшене CD56⁺/CD56⁺⁺ співвідношення в периферійній крові порівняно із здоровими фертильними жінками [73]. Ендометріальні NK регулюють васкуляризацію плаценти шляхом продукування ангіогенних факторів (васкулярно

ендотеліальний ростовий фактор VEGF, фактор росту плаценти PGF та трансформуючий ростовий фактор TGF β) [74]. Більшість ендометріальних NK щільно експресують CD94/NKG2 тандемний рецептор, що взаємодіє з HLA-G, HLA-C та HLA-E на поверхні трофобласту. Розпізнавання цих не поліморфних фетальних антигенів призводить до інгібування цитотоксичних реакцій і перебудовує функції в реалізацію імплантаційної програми [75]. Після такого розпізнавання NK стимулюють ріст та інвазію трофобласту, проте одночасно контролюють та обмежують її.

Окремою популяцією є так звані NKT-клітини. Це невеличка популяція лімфоцитів периферійної крові, що одночасно експресує T-клітинний рецептор та NK-рецептори. Було продемонстровано асоціацію таких клітин із розвитком прееклампсії та втратою вагітності, що пов'язана з інфекцією [76]. Згідно з Th1/Th2 теорією ці клітини можуть бути розділені на NKT1 та NKT2 субпопуляції. Вони також продукують різні цитокіни IFN- γ , TNF- α , IL-4, IL-10, IL-17 та IL-22 під час активації [77]. Вважається, що NKT2 функція є допоміжною, можливо, дублюючою NK під час розвитку вагітності.

Присутність різних популяцій NK регулюється рівнями гормонів під час вагітності (прогестерон, пролактин та хоріонічний гонадотропін). Процеси формування рецептивного ендометрію та децидуалізації дерегулюються імунно-регуляторними механізмами під впливом гормонального фону та генетично-фенотипової комбінації мати-ембріон. Дослідження локальних ендометріальних процесів дозрівання виявило їх певну автономність проте не незалежність від загального стану імунної системи. Так експресія CD8 та CD335 на НК клітинах та HLA-DR на Т клітинах у периферійній крові відображала таку ж експресію в ендометріальній тканині [78].

Функція NK-популяцій у формуванні фетально-материнської толерантності та перебігу репродуктивних процесів надзвичайно складна, діалектично-суперечлива і є такою, яка потребує подальших досліджень.

Цитокіниний спектр вагітності

Цитокіниний зсув із Th1 у бік Th2 є базовою імунорегуляторною ідеєю у формуванні плодово-материнської толерантності. IL-2, IF γ та IL-12 є типовими представниками Th1 типу цитокінів, тоді як IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, та IL-13 належать до Th2 типу. Баланс цитокінів хемокінів та інших імунологічних факторів, що продукуються лімфоцитами макрофагами та дендритними клітинами, регулює ріст та розвиток плаценти, ангиогенез та формує імунну толерантність [79].

Багато ускладнень репродуктивного процесу асоціюються з домінуванням прозапальних регуляторних механізмів. Проте, не можна спрощувати роль регуляції до Th1/ Th2 типів. Взаємовплив різних цитокінів та рецепторна регуляція, активація та супресія в ланках цитокінів та лімфоцитів дуже подібна на нейрональні комплекси в ЦНС. Відомо, що IL-2 є прозапальним цитокіном, який стимулює ріст та дозрівання Т-клітин, їх активацію й цитотоксичність, проте він і потужний стимулятор розвитку Т-регуляторних клітин у присутності прогестерону [79]. Це, у свою чергу, викликає потужний синтез супресивного IL-10 і таким чином активація в плаценті перетворюється на супресію.

Проте, така супресія, у свою чергу, може знижувати генерування самих Т-регуляторних клітин і ставати причиною нерегульованої активації [80]. Інший

цікавий механізм регуляції полягає в тому, що наявність високої щільності IL-2 рецептору CD25 та CD122 на Т-регуляторних клітинах призводить до його переважної адсорбції саме цим типом клітин. Таким чином, вони обмежують його вплив на інші популяції, що не мають такої щільності та афінності. Тобто концентрація цитокіну не завжди є показником його впливу на клітині мішені. Усе це, безумовно, ускладнює розуміння ролі IL-2, як і будь-якого іншого фактору в процесах вагітності.

Така ситуація найбільше нагадує аптекарські ваги, коли додавання в будь-яку чашку дестабілізує попередньо збалансований стан. Отже, будь-який фактор, що розбалансовує систему, не може вважатися сприятливим. Не може бути «добрих» або «злих» цитокінів поза розумінням системного балансу й комплексу противаг.

IL-12 – це один представник прозапальної родини регуляторних цитокінів, що індукує синтез оксиду азоту й активує запальну відповідь Т та NK-клітини. Ініційований ним каскад може призводити до репродуктивних втрат та передчасних пологів [81]. Дослідження демонструють, що високі рівні цього цитокіну призводять до затримки розвитку та загибелі плоду.

TGF- β є протизапальним регуляторним цитокіном, що контролює диференціацію Т-регуляторних клітин. Він може слугувати навіть певним маркером імуносупресивного стану [82]. Його високі концентрації в сім'яній рідині призводять до локальної імуносупресивної регуляції, що перешкоджає розвитку запальних реакцій і створює імплантаційно сприятливе мікрооточення та толерантність до антигенів, що містяться в спермі.

IL-10 є потужним антицитокіновим цитокіном, що супресує синтез інших цитокінів і таким чином регулює плідно-материнську резистентність. Він супресує цитотоксичні реакції та індукує Th2 тип регуляції опосередковано через Т-регуляторні клітини [83].

Чим далі просувається дослідження цитокінової регуляції, тим далі стає зрозумілим, що Th1/Th2 теорія не підходить до спрощеного клінічно-діагностичного використання. Вона декларує загальний принцип, що є одночасно й вірним, і далеким до практичного використання: до прикладу, як геліоцентрична теорія й прояви фізичних законів у конкретній експериментальній моделі.

Ендокринна система в плодово-материнській толерантності

Вагітність призводить до підвищення рівня гормонів прогестерону, хоріонічного гонадотропіну та естрогенів. Клітини імунної системи мають рецептори до статевих гормонів, отримують сигнали від ендокринної системи й модулюють функції.

Прогестерон є дуже важливим імунорегуляторним гормоном у менструальному циклі та під час перебігу вагітності. Він сприяє імплантації ембріону, росту плода та формуванню плаценти, прогресуванню вагітності [84]. Рецептори до прогестерону присутні як на клітинній поверхні, так і інтрацитоплазматично. Нещодавно відкрили нову родину мембрано-асоційованих рецепторів до прогестерону mPR- α , mPR- β і mPR- γ [85]. Варіативність відповіді на прогестерон регулюється концентрацією як безпосередньо гормону, так і щільністю рецепторів, типу експресованих рецепторів. Показано, що прогестерон підсилює Th2 тип відповіді через супресування запальних реакцій та інгібіцію галогенної відповіді.

Прогестерон знижує синтез TNF α в децидуальних макрофагах претранскрипційним шляхом аналогічно відповіді на IL12 та активацію TLR [86]. Прогестерон знижує синтез TNF- α , IL-1 β , IL-6 та IL-12p40 дендритними клітинами. Він також знижує експресії CD80/CD86/MHC II на цих клітинах [87]. Ці механізми призводять до загальної персистенції запальних реакцій під час вагітності [88]. З іншого боку, прогестерон підсилює синтез IL10 дендритними клітинами [89]. Естроген грає ключову роль у регуляції імунної системи під час вагітності [90]. Він підсилює ендометріальну рецептивність та розвиток вагітності. Він має подібний до прогестерону протизапальний вплив на дендритні клітини та лімфоцити [91]. Проте, невелика кількість естрогену значно підсилює синтез прогестерону під час вагітності. Він також впливає на генерування В лімфоцитів у кістковому мозку та регулює аутоімунну відповідь [92].

Дослідження демонструють роль хоріонічного гонадотропіну людини ХГЛ у формуванні імунної толерантності під час вагітності. Він продукується вже на першому тижні розвитку ембріону та є першим сигналом для едометрію. Він впливає на диференціацію дендритних клітин у толерогенному напрямку [93]. Також він підсилює міграцію Т-регуляторних клітин та NK-лімфоцитів у децидуальну оболонку [94].

Дуже важливою функцією ХГЛ є стимуляція проліферації ендометріальних NK та супресування цитотоксичності периферійних NK [95], що є надкритичним, особливо на етапах імплантації та інвазії. У пацієнток із репродуктивними втратами терапія рекомбінантним ХГЛ покращує показники виношування вагітностей [96].

Таким чином, гормональний вплив робить потужне модулювання імунно-реактивності, проте це модулювання залежне від початкового стану імунних ланок і є частиною підлаштування імунної системи під репродуктивну функцію.

Висновки

Чимало теорій пояснюють компроміс імунної системи під час вагітності. Компроміс полягає в необхідності виконання первинних функцій, тобто захисту організму від патогенів та новоутворень і одночасному прийнятті напів-алогенної моделі «мати-плід». Виявлено чимало механізмів клітинних популяцій та регуляторних ланок, проте й окремо, і в поєднанні це лише частково пояснює фізіологічний перебіг репродуктивного процесу, а також ускладнення цього процесу. Практичне використання запропонованих моделей до сьогодні не призвело до появи надійних предиктивних клінічних та діагностичних підходів. Значення переважної більшості підходів та окремих імунних ланок викликають тривалі дискусії та суперечки. Для моделі що буде надійно передбачати перебіг вагітності має базуватися на поєднанні імунологічних генетичних та ендокринних факторів та їх комбінацій.

Список літератури

1. Mor, G., Cardenas, I., Abrahams, V., Guller, S. (2011). Inflammation and pregnancy: the role of the immune system at the implantation site. *Ann N Y Acad Sci*, 1221, 80–87.
2. Aluvihare, V.R., Kallikourdis, M., Betz, A.G. (2004). Regulatory T cells mediate maternal tolerance to the fetus. *Nat Immunol*, 5, 266–271.

3. Malek, A. (2013). Role of IgG antibodies in association with placental function and immunologic diseases in human pregnancy. *Expert Rev Clin Immunol*, 9, 235–249.
4. Tincani, A., Danieli, E., Nuzzo, M., Scarsil, M., Motta, M., Cimaz, R., et al. (2006). Impact of in utero environment on the offspring of lupus patients. *Lupus*, 15, 801–807.
5. Zen, M., Ghirardello, A., Iaccarino, L., Tonon, M., Campana, C., Arienti, S., et al. (2010). Hormones, immune response, and pregnancy in healthy women and SLE patients. *Swiss Med Wkly*, 140, 187–201.
6. Harvell, D.M., Kim, J., O'Brien, J., Tan, A.C., Borges, V.F., Schedin, P., et al. (2013). Genomic signatures of pregnancy-associated breast cancer epithelia and stroma and their regulation by estrogens and progesterone. *Horm Cancer*, 4, 140–153.
7. Raghupathy, R., Kalinka, J. (2008). Cytokine imbalance in pregnancy complications and its modulation. *Front Biosci*, 13, 985–994.
8. Keeling, S.O., Oswald, A.E. (2009). Pregnancy and rheumatic disease: «by the book» or «by the doc». *Clin Rheumatol*, 28, 1–9.
9. Baltadzheiva, D., Penkova, K., Stamenov, G., Dimitrova, D., Michailova, A. (2010). Expression of activating and inhibitory receptors on peripheral blood natural killer cell subsets of women with reproductive failures. *Akush Ginekol (Sofia)*, 49, 12–17.
10. Straszewski-Chavez, S.L., Abrahams, V.M., Mor, G. (2005). The role of apoptosis in the regulation of trophoblast survival and differentiation during pregnancy. *Endocr Rev*, 26, 877–897.
11. Shankarkumar, U., Shankarkumar, A., Chedda, Z., Ghosh, K. (2011). Role of 14-bp deletion/insertion polymorphism in exon 8 of the HLA-G gene in recurrent spontaneous abortion patients. *J Hum Reprod Sci*, 4, 143–146.
12. Wang, W.J., Hao, C.F., Lin, Y., Yin, G.J., Bao, S.H., Qiu, L.H., et al. (2010). Increased prevalence of T helper 17 (Th17) cells in peripheral blood and decidua in unexplained recurrent spontaneous abortion patients. *J Reprod Immunol*, 84, 164–170.
13. Prins, J.R., Hylkema, M.N., Erwich, J.J., Huitema, S., Dekkema, G.J., Dijkstra, F.E., et al. (2012). Smoking during pregnancy influences the maternal immune response in mice and humans. *Am J Obstet Gynecol*, 207, 76.e1–14.
14. Zeng, L., Sullivan, L.C., Vivian, J.P., Walpole, N.G., Harpur, C.M., Rossjohn, J., Clements, C.S., Brooks, A.G. (2012). A structural basis for antigen presentation by the MHC class Ib molecule, Qa-1b. *J Immunol*, 188 (1), 302–310. doi: 10.4049/jimmunol.1102379.
15. Piao, H.L., Wang, C., Tao, Y., Zhu, R., Sun, C., Fu, Q., et al. (2012). Cyclosporine A enhances Th2 bias at the maternal-fetal interface in early human pregnancy with aid of the interaction between maternal and fetal cells. *PLoS One*, 7, e45275.
16. Mc Cracken, S.A., Hadfield, K., Rahimi, Z., Gallery, E.D., Morris, J.M. (2007). NF-kappaB-regulated suppression of T-bet in T cells represses Th1 immune responses in pregnancy. *Eur J Immunol*, 37, 1386–1396.
17. Xing, J., Wu, Y., Ni, B. (2011). Th9: a new player in asthma pathogenesis? *Asthma J*, 48, 115–125.
18. Kolls, J.K., Khader, S.A. (2010). The role of Th17 cytokines in primary mucosal immunity. *Cytokine Growth Factor Rev*, 21, 443–448.
19. Matsuzaki, G., Umemura, M. (2007). Interleukin-17 as an effector molecule of innate and acquired immunity against infections. *Microbiol Immunol*, 51, 1139–1147.
20. Sasaki, Y., Sakai, M., Miyazaki, S., Higuma, S., Shiozaki, A., Saito, S. (2004). Decidual and peripheral blood CD4+CD25+ regulatory T cells in early pregnancy subjects and spontaneous abortion cases. *Mol Hum Reprod*, 10, 347–353.
21. Heo, Y.J., Joo, Y.B., Oh, H.J., Park, M.K., Heo, Y.M., Cho, M.L., et al. (2010). IL-10 suppresses Th17 cells and promotes regulatory T cells in the CD4+T cell population of rheumatoid arthritis patients. *Immunol Lett*, 127, 150–156.

22. Tilburgs, T., Schonkeren, D., Eikmans, M., Nagtzaam, N.M., Datema, G., Swings, G.M., et al. (2010). Human decidual tissue contains differentiated CD8⁺ effector-memory T cells with unique properties. *J Immunol*, 185, 4470–4477.
23. Fournel, S., Aguerre-Girr, M., Huc, X., Lenfant, F., Alam, A., Toubert, A., et al. (2000). Cutting edge: soluble HLA-G1 triggers CD95/CD95 ligand-mediated apoptosis in activated CD8⁺ cells by interacting with CD8. *J Immunol*, 164, 6100–6104.
24. Higuma-Myojo, S., Sasaki, Y., Miyazaki, S., Saka, M., Siozaki, A., Miwa, N., et al. (2005). Cytokine profile of natural killer cells in early human pregnancy. *Am J Reprod Immunol*, 54, 21–29.
25. Erlebacher, A. (2013). Immunology of the maternal-fetal interface. *Annu Rev Immunol*, 31, 387–411.
26. Blois, S.M., Klapp, B.F., Barrientos, G. (2001). Decidualization and angiogenesis in early pregnancy: unraveling the functions of DC and NK cells. *J Reprod Immunol*, 88, 86–92.
27. Guerin, L.R., Prins, J.R., Robertson, S.A. (2009). Regulatory T-cells and immune tolerance in pregnancy: a new target for infertility treatment? *Hum Reprod Update*, 15, 517–535.
28. Ma, L., Liu, Y., Wu, J., Xu, X., Liu, F., Feng, L., et al. (2014). Changes in dendritic cells and dendritic cell subpopulations in peripheral blood of recipients during acute rejection after kidney transplantation. *Chin Med J*, 127, 1469–1473.
29. Kammerer, U., Kruse, A., Barrientos, G., Arck, P.C., Blois, S.M. (2008). Role of dendritic cells in the regulation of maternal immune responses to the fetus during mammalian gestation. *Immunol Invest*, 37, 499–533.
30. Dietl, J., Hönig, A., Kämmerer, U., Rieger, L. (2006). Natural killer cells and dendritic cells at the human feto-maternal interface: an effective cooperation? *Placenta*, 27, 341–347.
31. Della Bella, S., Giannelli, S., Cozzi, V., Signorelli, V., Cappelletti, M., Cetin, I., et al. (2011). Incomplete activation of peripheral blood dendritic cells during healthy human pregnancy. *Clin Exp Immunol*, 164, 180–192.
32. Rieger, L., Honig, A., Sütterlin, M., Kapp, M., Dietl, J., Ruck, P., et al. (2004). Antigen-presenting cells in human endometrium during the menstrual cycle compared to early pregnancy. *J Soc Gynecol Invest*, 11, 488–493.
33. Schwede, S., Alfer, J., von Rango, U. (2014). Differences in regulatory T-cell and dendritic cell pattern in decidual tissue of placenta accreta/increta cases. *Placenta*, 35, 378–385.
34. Collins, M.K., Tay, C.S., Erlebacher, A. (2009). Dendritic cell entrapment within the pregnant uterus inhibits immune surveillance of the maternal/fetal interface in mice. *J Clin Invest*, 119, 2062–2073.
35. Cappelletti, M., Giannelli, S., Martinelli, A., Cetin, I., Colombo, E., Calcaterra, F., et al. (2013). Lack of activation of peripheral blood dendritic cells in human pregnancies complicated by intrauterine growth restriction. *Placenta*, 34, 35–41.
36. Kämmerer, U., Eggert, A.O., Kapp, M., McLellan, A.D., Geijtenbeek, T.B., Dietl, J., et al. (2003). Unique appearance of proliferating antigen-presenting cells expressing DC-SIGN (CD209) in the decidua of early human pregnancy. *Am J Pathol*, 162, 887–896.
37. Hsu, P., Santner-Nanan, B., Dahlstrom, J.E., Fadia, M., Chandra, A., Peek, M., et al. (2012). Altered decidual DC-SIGN⁺ antigen-presenting cells and impaired regulatory T-cell induction in preeclampsia. *Am J Pathol*, 181, 2149–2160.
38. Le Maoult, J., Krawiec-Radanne, I., Dausset, J., Carosella, E.D. (2004). HLA-G1-expressing antigen-presenting cells induce immunosuppressive CD4⁺ T cells. *Proc Natl Acad Sci USA*, 101, 7064–7069.
39. Saito, M., Nagasawa, M., Takada, H., Hara, T., Tsuchiya, S., Agematsu, K., et al. (2011). Defective IL-10 signaling in hyper-IgE syndrome results in impaired generation of tolerogenic dendritic cells and induced regulatory T cells. *J Exp Med*, 208, 235–249.
40. Nguyen, T., Robinson, N., Allison, S.E., Coombes, B.K., Sad, S., Krishnan, L. (2013). IL-10 produced by trophoblast cells inhibits phagosome maturation leading to profound intracellular proliferation of *Salmonella enterica* Typhimurium. *Placenta*, 34, 765–774.

41. Lai, Z., Kalkunte, S., Sharma, S. (2011). A critical role of interleukin-10 in modulating hypoxia-induced preeclampsia-like disease in mice. *Hypertension*, 57, 505–514.
42. Amodio, G., Mugione, A., Sanchez, A.M., Viganò, P., Candiani, M., Somigliana, E. (2013). HLA-G expressing DC-10 and CD4 (+) T cells accumulate in human decidua during pregnancy. *Hum Immunol*, 74, 406–411.
43. Cordeau, M., Herblot, S., Charrier, E., Audibert, F., Cordeiro, P., Harnois, M., et al. (2012). Defects in CD54 and CD86 Up-regulation by Plasmacytoid Dendritic Cells During Pregnancy. *Immunol Invest*, 41, 497–506.
44. Bozorgmehr, M., Zarnani, A.H., Nikoo, S., Moazzeni, S.M. (2002). Suppressive effect of pregnant serum on murine dendritic cell function. *J Obstet Gynaecol Res*, 38, 797–803.
45. Negishi, Y., Wakabayashi, A., Shimizu, M., Ichikawa, T., Kumagai, Y., Takeshita, T., et al. (2012). Disruption of maternal immune balance maintained by innate DC subsets results in spontaneous pregnancy loss in mice. *Immunobiology*, 217, 951–961.
46. Henson, P.M., Bratton, D.L. (2013). Antiinflammatory effects of apoptotic cells. *J Clin Invest*, 123, 2773–2774.
47. Kim, Y.M., Romero, R., Chaiworapongsa, T., Kim, G.J., Kim, M.R., Kuivaniemi, H., et al. (2004). Toll-like receptor-2 and -4 in the chorioamniotic membranes in spontaneous labor at term and in preterm parturition that are associated with chorioamnionitis. *Am J Obstet Gynecol*, 191, 1346–1355.
48. Ilievski, V., Hirsch, E. (2010). Synergy between viral and bacterial toll-like receptors leads to amplification of inflammatory responses and preterm labor in the mouse. *Biol Reprod*, 83, 767–773.
49. Nagamatsu, T., Schust, D.J. (2010). The contribution of macrophages to normal and pathological pregnancies. *Am J Reprod Immunol*, 63, 460–471.
50. Mills, C.D., Kincaid, K., Alt, J.M., Heilman, M.J., Hill, A.M. (2000). M-1/M-2 macrophages and the Th1/Th2 paradigm. *J Immunol*, 164, 6166–6173.
51. Guenther, S., Vrekoussis, T., Heublein, S., Bayer, B., Anz, D., Knabl, J., et al. (2012). Decidual macrophages are significantly increased in spontaneous miscarriages and over-express fasL: a potential role for macrophages in trophoblast apoptosis. *Int J Mol Sci*, 13, 9069–9080.
52. Gordon, S. (2003). Alternative activation of macrophages. *Nat Rev Immunol*, 3, 23–35.
53. Schonkeren, D., van der Hoorn, M.L., Khedoe, P., Swings, G., van Beelen, E., Claas, F., et al. (2011). Differential distribution and phenotype of decidual macrophages in preeclamptic versus control pregnancies. *Am J Pathol*, 178, 709–717.
54. Houser, B.L., Tilburgs, T., Hill, J., Nicotra, M.L., Strominger, J.L. (2011). Two unique human decidual macrophage populations. *J Immunol*, 186, 2633–2642.
55. Blois, S.M., Joachim, R., Kandil, J., Margni, R., Tometten, M., Klapp, B.F., et al. (2004). Depletion of CD8+ cells abolishes the pregnancy protective effect of progesterone substitution with dydrogesterone in mice by altering the Th1/Th2 cytokine profile. *J Immunol*, 172, 5893–5899.
56. Doria, A., Tincani, A., Lockshin, M. (2008). Challenges of lupus pregnancies. *Rheumatology (Oxford)*, 47 Suppl, 3, 9–12.
57. Doria, A., Iaccarino, L., Arienti, S., Ghirardello, A., Zampieri, S., Rampudda, M.E., et al. (2006). Th2 immune deviation induced by pregnancy: the two faces of autoimmune rheumatic diseases. *Reprod Toxicol*, 22, 234–241.
58. Curti, A., Trabanelli, S., Salvestrini, V., Baccarani, M., Lemoli, R.M. (2009). The role of indoleamine 2, 3-dioxygenase in the induction of immune tolerance: focus on hematology. *Blood*, 113, 2394–2401.
59. Trowsdale, J., Betz, A.G. (2006). Mother's little helpers: mechanisms of maternal-fetal tolerance. *Nat Immunol*, 7, 241–246.

60. Somerset, D.A., Zheng, Y., Kilby, M.D., Sansom, D.M., Drayson, M.T. (2004). Normal human pregnancy is associated with an elevation in the immune suppressive CD25+ CD4+ regulatory T-cell subset. *Immunology*, 112, 38–43.
61. Wood, K.J., Sakaguchi, S. (2003). Regulatory T cells in transplantation tolerance. *Nat Rev Immunol*, 3, 199–210.
62. Robertson, S.A., Prins, J.R., Sharkey, D.J., Moldenhauer, L.M. (2013). Seminal fluid and the generation of regulatory T cells for embryo implantation. *Am J Reprod Immunol*, 69, 315–330.
63. Liu, C., Wang, X.Z., Sun, X.B. (2013). Assessment of sperm antigen specific T regulatory cells in women with recurrent miscarriage. *Early Hum Dev*, 89, 95–100.
64. Saunders, P.M., Vivian, J.P., Baschuk, N., Beddoe, T., Widjaja, J., O'Connor, G.M., Hitchen, C., Pymm, P., Andrews, D.M., Gras, S., Mc Vicar, D.W., Rossjohn, J., Brooks, A.G. (2015). The interaction of KIR3DL1*001 with HLA Class I molecules is dependent upon molecular microarchitecture within the Bw4 Epitope. *J Immunol*, 194 (2), 781–789. doi: 10.4049/jimmunol.1402542.
65. Rossetti, M., Gregori, S., Roncarolo, M.G. (2010). Granulocyte-colony stimulating factor drives the in vitro differentiation of human dendritic cells that induce anergy in naïve T cells. *Eur J Immunol*, 40, 3097–3106.
66. Arruvito, L., Sanz, M., Banham, A.H., Fainboim, L. (2007). Expansion of CD4+CD25+and FOXP3+regulatory T cells during the follicular phase of the menstrual cycle: implications for human reproduction. *J Immunol*, 178, 2572–2578.
67. Teles, A., Schumacher, A., Kühnle, M.C., Linzke, N., Thuere, C., Reichardt, P., et al. (2013). Control of uterine microenvironment by foxp3(+) cells facilitates embryo implantation. *Front Immunol*, 4, 158.
68. Samstein, R.M., Arvey, A., Josefowicz, S.Z., Peng, X., Reynolds, A., Sandstrom, R., et al. (2012). Foxp3 exploits a pre-existent enhancer landscape for regulatory T cell lineage specification. *Cell*, 151, 153–166.
69. Kallikourdis, M., Andersen, K.G., Welch, K.A., Betz, A.G. (2007). Alloantigen-enhanced accumulation of CCR5+ “effector” regulatory T cells in the gravid uterus. *Proc Natl Acad Sci USA*, 104, 594–599.
70. Riley, J.K., Yokoyama, W.M. (2008b). NK cell tolerance and the maternal-fetal interface. *Am J Reprod Immunol*, 59, 371–387.
71. Wu, X., Jin, L.P., Yuan, M.M., Zhu, Y., Wang, M.Y., Li, D.J. (2005). Human first-trimester trophoblast cells recruit CD56brightCD16-NK cells into decidua by way of expressing and secreting of CXCL12/stromal cell-derived factor 1. *J Immunol*, 175, 61–68.
72. Sargent, I.L., Borzychowski, A.M., Redman, C.W. (2007). Immunoregulation in normal pregnancy and pre-eclampsia: an overview. *Reprod Biomed Online*, 1, 111–117.
73. Lukassen, H.G., Joosten, I., van Cranenbroek, B., van Lierop, M.J., Bulten, J., Braat, D.D., et al. (2004). Hormonal stimulation for IVF treatment positively affects the CD56bright/CD56dim NK cell ratio of the endometrium during the window of implantation. *Mol Hum Reprod*, 10, 513–520.
74. Robson, A., Harris, L.K., Innes, B.A., Lash, G.E., Aljunaidy, M.M., Aplin, J.D., et al. (2012). Uterine natural killer cells initiate spiral artery remodeling in human pregnancy. *FASEB J*, 26, 4876–4885.
75. Williams, P.J., Bulmer, J.N., Searle, R.F., Innes, B.A., Robson, S.C. (2009). Altered decidual leucocyte populations in the placental bed in pre-eclampsia and foetal growth restriction: a comparison with late normal pregnancy. *Reproduction*, 138, 177–184.
76. Borzychowski, A.M., Croy, B.A., Chan, W.L., Redman, C.W., Sargent, I.L. (2005). Changes in systemic type 1 and type 2 immunity in normal pregnancy and preeclampsia may be mediated by natural killer cells. *Eur J Immunol*, 35, 3054–3063.
77. Swain, M.G. (2010). Natural killer T cells within the liver: conductors of the hepatic immune orchestra. *Dig Dis*, 28, 7–13.

78. Chernyshov VP, Dons'koi BV, Sudoma IO, Goncharova YO. Comparison of T and NK lymphocyte subsets between human endometrial tissue and peripheral blood. *Cent Eur J Immunol*. 2019;44(3):316–321. doi: 10.5114/ceji.2019.89610. Epub 2019 Sep 30.
79. Lee, J.H., Ulrich, B., Cho, J., Park, J., Kim, C.H. (2011). Progesterone promotes differentiation of human cord blood fetal T cells into T regulatory cells but suppresses their differentiation into Th17 cells. *J Immunol*, 187, 1778–1787.
80. Scheffold, A., Hühn, J., Höfer, T. (2005). Regulation of CD4+CD25+ regulatory T cell activity: it takes (IL-) two to tango. *Eur J Immunol*, 35, 1336–1341.
81. Gargano, J.W., Holzman, C., Senagore, P., Thorsen, P., Skogstrand, K., Hougaard, D.M., et al. (2008). Mid-pregnancy circulating cytokine levels, histologic chorioamnionitis and spontaneous preterm birth. *J Reprod Immunol*, 79, 100–110.
82. Zheng, Y., Kang, J., Liu, B., Fan, W., Wu, Q., Luo, K., et al. (2014). An experimental study on thymus immune tolerance to treat surgical brain injury. *Chin Med J*, 127, 685–690.
83. Santner-Nanan, B., Straubinger, K., Hsu, P., Parnell, G., Tang, B., Xu, B., et al. (2013). Fetal-maternal alignment of regulatory T cells correlates with IL-10 and bcl-2 upregulation in pregnancy. *J Immunol*, 191, 145–153.
84. Bazer, F.W., Burghardt, R.C., Johnson, G.A., Spencer, T.E., Wu, G. (2008). Interferons and progesterone for establishment and maintenance of pregnancy: interactions among novel cell signaling pathways. *Reprod Biol*, 8, 179–211.
85. Thomas, P. (2008). Characteristics of membrane progesterin receptor alpha (mPR-alpha) and progesterone membrane receptor component 1 (PGMRC1) and their roles in mediating rapid progesterin actions. *Front Neuroendocrinol*, 29, 292–312.
86. Jones, L.A., Anthony, J.P., Henriquez, F.L., Lyons, R.E., Nickdel, M.B., Carter, K.C., et al. (2008). Toll-like receptor-4-mediated macrophage activation is differentially regulated by progesterone via the glucocorticoid and progesterone receptors. *Immunology*, 125, 59–69.
87. Hughes, G.C., Clark, E.A. (2007). Regulation of dendritic cells by female sex steroids: relevance to immunity and autoimmunity. *Autoimmunity*, 40, 470–481.
88. Butts, C.L., Shukair, S.A., Duncan, K.M., Bowers, E., Horn, C., Belyavskaya, E., et al. (2007). Progesterone inhibits mature rat dendritic cells in a receptor-mediated fashion. *Int Immunol*, 19, 287–296.
89. Kyurkchiev, D., Ivanova-Todorova, E., Hayrabedyan, S., Altankova, I., Kyurkchiev, S. (2007). Female sex steroid hormones modify some regulatory properties of monocyte-derived dendritic cells. *Am J Reprod Immunol*, 58, 425–433.
90. Lin, X.G., Zhou, Q., Wang, L., Gao, Y., Zhang, W.N., Luo, Z.L., et al. (2010). Pregnancy estrogen drives the changes of T-lymphocyte subsets and cytokines and prolongs the survival of H-Y skin graft in murine model. *Chin Med J*, 123, 2593–2599.
91. Segerer, S.E., Müller, N., van den Brandt, J., Kapp, M., Dietl, J., Reichardt, H.M., et al. (2009). Impact of female sex hormones on the maturation and function of human dendritic cells. *Am J Reprod Immunol*, 62, 165–173.
92. Sakiani, S., Olsen, N.J., Kovacs, W.J. (2013). Gonadal steroids and humoral immunity. *Nat Rev Endocrinol*, 9, 56–62.
93. Wan, H., Versnel, M.A., Leijten, L.M., van Helden-Meeuwssen, C.G., Fekkes, D., Leenen, P.J., et al. (2008). Chorionic gonadotropin induces dendritic cells to express a tolerogenic phenotype. *J Leukoc Biol*, 83, 894–901.
94. Schumacher, A., Heinze, K., Witte, J., Poloski, E., Linzke, N., Woidacki, K., et al. (2013). Human chorionic gonadotropin as a central regulator of pregnancy immune tolerance. *J Immunol*, 190, 2650–2658.
95. Kane, N., Kelly, R., Saunders, P.T., Critchley, H.O. (2009). Proliferation of uterine natural killer cells is induced by human chorionic gonadotropin and mediated by the mannose receptor. *Endocrinology*, 150, 2882–2888.
96. Carp, H.J. (2010). Recurrent miscarriage and hCG supplementation: a review and meta-analysis. *Gynecol Endocrinol*, 26, 712–716.

Артеріовенозні мальформації головного мозку (аневризма вени Галена): пренатальна діагностика і постнатальні результати

Лук'янова І.С., д.м.н., професор

Артеріовенозна мальформація (АВМ) головного мозку (ГМ) – це сплетіння судин, в яких встановлюється аномальний зв'язок між артеріальним і венозним кровообігом. АВМ ГМ можуть живитися від однієї до великої кількості розширених артерій. Дренажні вени можуть відводити кров до поверхневої, глибокої або до обох венозних систем одночасно (рис. 1). Особливу групу АВМ ГМ представляють мальформації, локалізовані в області вени Галена. Таку мальформацію виявляють переважно у новонароджених та дітей молодшого віку, вона супроводжується високою смертністю, сягаючи 30–90%. Згідно з МКХ 10 перегляду АВМ головного мозку належить до класу захворювань «Врождені аномалії [вади розвитку], деформації та хромосомні порушення» Q28.2 – артеріовенозна вада розвитку церебральних судин.

Аневризматична мальформація вени Галена (Vein of Galen aneurysmal malformation – VGAM) – складна вада судинної системи мозку, що розмірами може бути від гігантської аневризми до множинних комунікацій між системою вени Галена та мозковими судинами системи сонних і вертебробазиллярних артерій. Найбільш часто клінічно проявляє себе у ранньому малюковому віці варіант, що має назву «серединна просенцефалічна артеріовенозна фістула» (рис. 2.)

Дана вада складає 1% від усіх інтракраніальних судинних мальформацій головного мозку плода і біля 30% аномалій розвитку судин у дітей. Частота її роз-

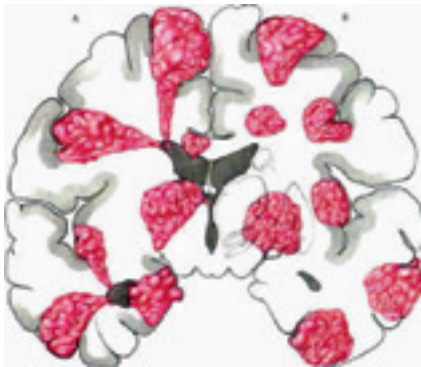


Рис. 1. Типові локалізації артеріовенозних мальформацій головного мозку

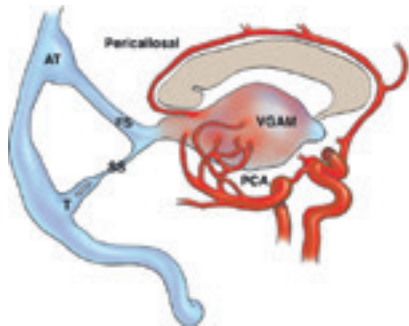


Рис. 2. Схема патомеханізму формування типового розташування VGAM. Перикаллозальна артерія та хоріоїдальні гілки задньої мозкової артерії (PCA), що забезпечують додатковий обсяг у VGAM.

повсюдження становить 1:25000 новонароджених. Частіше аневризму вени Галена виявляють у хлопчиків (статеве співвідношення складає 2:1).

Походження VGAM не зовсім ясно, поточна гіпотеза стверджує, що вона формується між 6-м і 11-м тижнями вагітності. Розвиток судинної церебральної системи здійснюється в 3 етапи: прехоріоїдальна стадія I, прехоріоїдальна стадія II і хоріоїдальна стадія III. У хоріоїдальній стадії васкуляризація церебральних структур походить з хоріоїдальних артерій, а венозний відтік забезпечується по серединній вені Марківського. Передній сегмент вени Марківського регресує, тоді як задній сегмент вени Марківського зберігатиметься і потім буде названий веною Галена. Під впливом різноманітних пошкоджуючих факторів даний процес порушується, ембріональні судини персистують. Високою тропністю до нервової та судинної тканин мають багато бактерій та вірусів. Патологія розвитку мозкових судин може сформуватися під впливом лікарських препаратів, радіації та інших факторів. Також при даній патології встановлені порушення в хромосомі 5q, локусі CMC1, мутації RASA1.

Діагностика

Розрізняють 2 типи вен аневризми Галена: перший – хоріоїдальний, представлений сплетінням численних розширених судин з артеріовенозними шунтами і супроводжується розвитком серцевої недостатності у плода; другий тип – у вигляді патологічної фістули між однією артерією і однією веною і характеризується пізньою клінічною симптоматикою після народження і серцевою недостатністю, що виникає рідко. Пренатально за допомогою УЗД патологія діагностується найчастіше в кінці другого триместру та на початку третього триместру вагітності. Звичайне двовимірне ультразвукове дослідження виявляє внутрішньочерепне кістозне утворення, розташоване по середній лінії передньої стінки третього шлуночка, а кольорове ультразвукове доплерівське картування показує турбулентний кровотік всередині внутрішньочерепного анехогенного утворення. Ідентифікація турбулентного судинного потоку всередині кістозного утворення дає можливість розрізнити аневризму вени Галена від арахноїдальної чи поренцефалічної кісти, або вади розвитку – синдрому Денді Уокера.

Тривимірне ультразвукове доплерографічне дослідження дозволяє розрізнити анатомічні деталі, такі як розширення венозних пазух і їх асоціації (рис. 3 а, б).

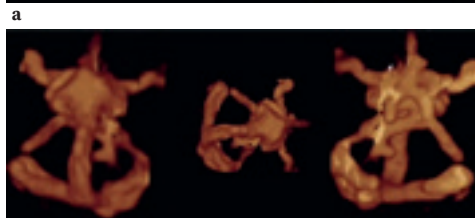
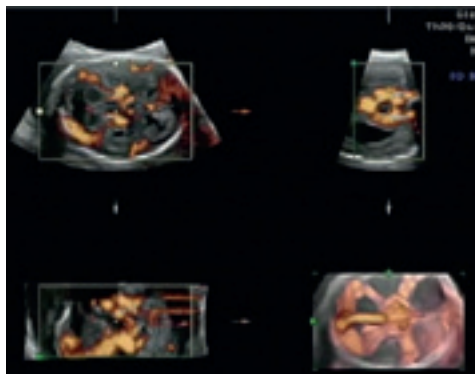


Рис. 3. 3D реконструкція у режимі енергетичного Доплера патологічного шунтування у вену Галена при пренатальному дослідженні (ілюстрація за посиланням: Herghelegiu D1, Ionescu CA, Pacu I, Bohiltea R, Herghelegiu C, Vladareanu S. Antenatal diagnosis and prognostic factors of aneurysmal malformation of the vein of Galen: A case report and literature review. //Medicine, 01 Jul 2017, 96(30): e7483 DOI: 10.1097/md.0000000000007483 PMID: 28746188 PMCID: PMC5627814)

Крім того, дослідження може виявити вендрикуломегалію, розширення яремної вени, кардіомегалію і асцит. Асцит, кардіомегалія, трикуспідальна недостатність і розширення яремної вени є ознаками серцевої недостатності плода. Наявність цих симптомів є негативним прогностичним фактором і супроводжується відносно швидким розвитком поліорганної недостатності.

Діагноз може бути верифікований за допомогою магнітно-резонансної томографії (МРТ) або постнатальної ангіографії. МРТ плода дозволяє провести диференціальну діагностику з кістами хоріоїдального сплетіння, поренцефалічними та арахноїдальними кістами, пухлинами шишкоподібної залози, оцінити атрофію кори і підтвердити наявність серцевої недостатності. В останні роки МРТ плода перевершила ультразвукову доплерографію в діагностиці VGAM. Проте, УЗД залишається найбільш поширеним та доступним методом діагностики.

VGAM характеризується множинними артеріовенозними шунтами між веною Галена і артеріальними судинами. Через ці шунти відбувається судинне «обкрадання», це визначає збільшення крові, що повертається до серця на рівні кори головного мозку, призводить до перевантаження правого серця і прогресуючої серцевої недостатності. Відведення крові від мозкових судин через шунти може призводити до інфарктів мозку та поренцефалії. Часто приєднується гідроцефалія, що пов'язана із стисканням водопроводу мозку розширеною судиною або із підвищенням внутрішньочерепного венозного тиску.

Світовий досвід

Через рідкість вади існуюча література в основному включає повідомлення про окремі випадки (табл. 1).

Таблиця 1. Аналіз серії 15 випадків аневризми вени Галена (за даними літературних посилань протягом 10 років)

Автори	Час виявлення		Превалуючі симптоми	Вид лікування	Результати
	Пре-натально	Пост-натально			
Has et al.	34 тиж.		СН	Інтенсивне лікування СН	Смерть на 3 добу
Sasidharan et al.	33 тиж.		СН	Інтенсивне лікування СН	Смерть на 6 добу
		2 доба	СН, гідроцефалія	Інтенсивне лікування СН	Смерть у 2 міс.
Mitchell et al.		8 година	СН	Множинна емболізація	Дитина без особливостей
	31 тиж.		Невелика СН	Множинна емболізація	Дитина без особливостей
		2 година	СН	Емболізація	Смерть на 2 добу
		2 доба	СН	Множинна емболізація	Помірна затримка розвитку
		2 доба	СН	Множинна емболізація	Дитина без особливостей

Автори	Час виявлення		Превалюючі симптоми	Вид лікування	Результати
	Пре-натально	Пост-натально			
Frawley et al.		2 доба	СН	Емболізація	Дитина без особливостей
	36 тиж.		СН	Множинна емболізація	Смерть на 24 добу
	38 тиж.		СН	Множинна емболізація	Дитина без особливостей
	32 тиж.		СН	Множинна емболізація	Смерть на 29 добу
Maheshwari et al.	28 тиж.		СН	Емболізація	Смерть на 2 добу
Jones et al.	36 тиж.		СН	Емболізація	Смерть на 2 добу
		1 доба	Невелика СН	Множинна емболізація	Дитина без особливостей

СН – серцева недостатність

З аналізу даних літератури видно, що мінімальний термін гестації, коли була виявлена артеріовенозна мальформація, складав 28 тижнів, а негативний прогноз прямо корелює зі ступенем вираженості серцевої недостатності.

У плода серцева недостатність може ще не виникати, тому що низький судинний опір при артеріовенозних мальформаціях головного мозку врівноважується низьким опором в судинах матково-плацентарної системи. Виключення плацентарного кровообігу з низьким опором і збільшення системного судинного опору після пологів сприяють артеріовенозному шунтуванню крові в судинах головного мозку, що призводить до зниження системного кровообігу і серцевої недостатності з високою смертністю. Основні ураження головного мозку, трикуспідальна регургітація і, в меншій мірі, об'єм VGAM ≥ 20 см³ – єдині пренатальні зміни, пов'язані з поганим результатом VGAM плода.

Пренатальне мультидисциплінарне консультування рекомендовано ґрунтувати на цих показниках. Навіть за відсутності таких загрозливих станів, як розвиток серцевої недостатності в перші роки життя, дана патологія може проявлятися макрокранією, субарахноїдальними крововиливами, епілептичним синдромом, затримкою психо-моторного розвитку та, як наслідок, – високим ризиком летальності.

Власний досвід

Ураховуючи той факт, що у нашому лікувальному закладі концентрується тяжка та рідка патологія плода, дитини та вагітних жінок з усієї України, за період з 2014 до 2019 рр. в ДУ «ІПАГ НАМН України ім. акад. О. М. Лук'янової НАМН України» при проведенні ультразвукового (скринінгового або експертного) обстеження вагітних діагностовано 9 випадків артеріовенозної мальформації вени Галена. З них 6 вагітних було направлено з підозрою на аневризму вени Галена, 2 вагітні – з діагнозом кісти в паренхімі головного мозку плода, в одному випадку – з підозрою на синдром Денді-Уокера з внутрішньоутробним крововиливом. УЗ обстежен-

ня плода включало встановлення топічного діагнозу основної патології (VGAM), виключення супутньої патології та оцінку функціональної активності шлуночків серця, трикуспідальної регургітації, наявності зворотного кровотоку в низхідній аорті, гемодинамічних порушень в фетоплацентарній системі для визначення терміну розродження та тактики у ранньому неонатальному періоді до виписування з акушерського стаціонару. При виявленні аномалії розвитку артеріовенозної системи головного мозку проводився мультидисциплінарний консилиум спільно з нейрохірургом, фахівцями з УЗД, акушерами-гінекологами та неонатологами, неврологами і кардіологами. Після народження дітям була проведена нейросонографія з оцінкою гемодинаміки в судинних басейнах головного мозку, розрахований відносний об'єм VGAM, визначені ступінь дилатації шлуночків та інші порушення структур головного мозку та ехокардіографія з метою виявлення ознак серцевої недостатності.

В 3-х випадках аневризма вени Галена була невеликих розмірів і на пренатальному УЗ зображені мала вигляд арахноїдальної кісти, розташованої супратенторіально. При диференціальній діагностиці допомагало проведення обстеження в режимі імпульсно-хвильового та кольорового доплерівського картування – в аневризмі реєструвався кровотік переважно венозного спектру (рис. 4).

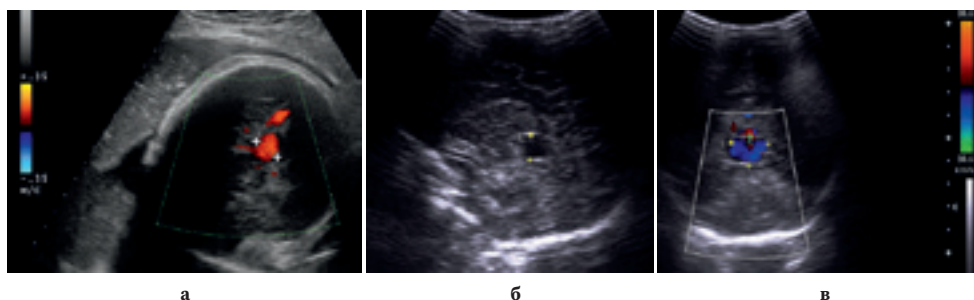


Рис. 4. Судинне анехогенне утворення, розташоване супратенторіально. Сканування плода III. у 28 тижнів гестації (а) та після народження (б, в)

На сканограмах видно, що ознак ураження паренхіми та лікворної системи мозку в даному випадку не виявлено. Ехокардіографія показала відсутність гемодинамічно значимих вроджених вад серця та серцевої недостатності. Діти були консультовані неврологом і нейрохірургом, дано рекомендації щодо подальшого спостереження. Виписані додому в задовільному стані, який зберігався при подальшому спостереженні.

На рис. 5 представлений приклад помилкової підозри на VGAM у плода, з якою була направлена вагітна на консультацію до нашого Інституту. Ці помилки можуть виникати, коли не проводиться доплерівське дослідження.

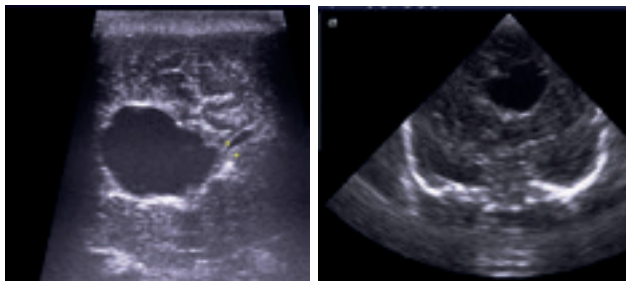


Рис. 5. Асиметрія шлуночків з великим анехогенним утворенням – вентрикулодилатацією переднього рога лівого бокового шлуночка обумовлена внутрішньоутробним крововиливом

Випадки аневризми вени Галена більших розмірів з об'ємом $< 20 \text{ см}^3$ (рис. 6) також не супроводжувалися вираженими змінами церебральних структур і ознаками порушення серцево-судинної гемодинаміки. Впродовж раннього неонатального періоду малюки були під ретельним спостереженням (з УЗ-моніторингом гемодинаміки) і в подальшому тактику їх лікування визначав нейрохірург.

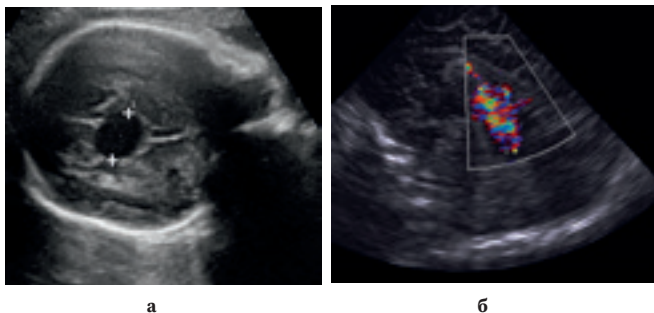


Рис. 6. Артеріовенозна мальформація вени Галена об'ємом до 20 см^3 , при КДК реєструється турбулентний кровотік в об'ємному утворенні з численними судинами артеріального і венозного типу. Сканування плода Д. у 30 тижнів гестації (а) та після народження (б).

У випадку, представленому на малюнку 7, при ехографічному обстеженні плода вагітної, скерованої до нашого Інституту у терміні 40 тиж. з ознаками серцевої недостатності та підозрою на вроджену ваду серця у плода, було виявлене велике гіпоехогенне утворення серединно розташоване, округлої форми, з чіткими межами, рівними контурами, об'ємом більше 40 см^3 , зі зміщенням та розширенням шлуночкової системи мозку, при КДК в утворенні реєструвався переважно одноколірний спектр – аневризма вени Галена великих розмірів. Після народження дитини при проведенні нейросонографії пренатальний діагноз підтвердився. Ехокардіографія підтвердила наявність вираженої серцевої недостатності, резистентної до медикamentозної терапії. На 3 добу життя дитина померла. Даний випадок ілюструє драматичний результат у новонародженого з діагнозом аневризми вени Галена великих розмірів, ускладненою прогресуючою серцевою недостатністю.

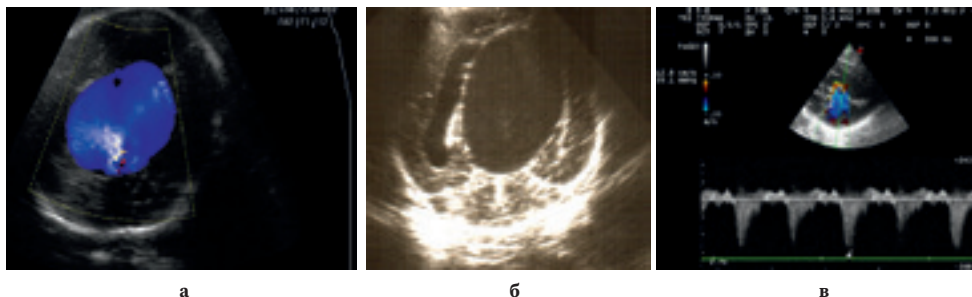


Рис. 7. Доношена дитина Н., 1 доба життя. Артеріовенозна мальформація великих розмірів, пренатальне (а) і постнатальне зображення (б), ознаки вираженої серцевої недостатності з дилатацією правих відділів серця, трикуспідальною регургітацією (в).

Приклад клінічного випадку:

Вагітна Г., 30 років, 3-я вагітність, направлена на обстеження в ДУ «І ПАГ ім. акад. О.М.Лук'янової НАМН України» в зв'язку з підозрою на аневризму вени

Галена, виявлену на більш ранніх УЗД плода. При ультразвуковому дослідженні біофетометричні показники відповідали 36 тижням вагітності. Звертали на себе увагу гідроцефалія та анехогенне утворення великих розмірів, розташоване супратенторіально по середній лінії. При КДК в ньому реєструвався турбулентний кровотік з численними судинними розгалуженнями. Ехокардіографія виявила кардіомегалію з вираженою трикуспідальною регургітацією.

При проведенні мультідисциплінарного консилиуму батьки були проінформовані про діагноз VGAM, високий ризик для плода та новонародженого у вигляді гідроцефалії, серцевої недостатності, найчастіше резистентної до терапії, церебральної атрофії, енцефаломалаяції, судом.

Доношений хлопчик народився в 37 тижнів гестації шляхом операції кесаревого розтину, проведеною в зв'язку з погіршенням стану плода, а саме наростанням ознак серцевої недостатності за даними пренатального УЗД. Маса дитини 3000 г, оцінка за шкалою Апгар 3–4 бали, госпіталізований до відділення інтенсивної терапії новонароджених, налагоджена повна респіраторна і медикаментозна підтримка. При надходженні у відділенні стан дитини тяжкий, виражене тахіпное і ціаноз, насичення киснем становило 70% при концентрації вдихуваного кисню 70%. Фізикальне обстеження виявило гучний систолічний шум в серці і виражені венозні пульсації шиї, гепатомегалію. При рентгенографії грудної клітини виявлено значно збільшені розміри серця. Нейросонографія в перші години після народження: виражене розширення міжпівкульової борозни та конвексітальних просторів. Звертали на себе увагу множинні лінійні структури на конвексітальній поверхні півкуль (при КДК – розширені, хаотично переплетені судини). Паренхіма головного мозку структурно неоднорідна з ділянками підвищеної та зниженої ехогенності. Бокові шлуночки розширені. В порожнинах шлуночків гіперехогенні згортки – внутрішньошлуночкові крововиливи (внутрішньоутробні). При коронарному і сагітальному скануванні в зрізі через середню черепну ямку візуалізується об'ємне неоднорідне утворення розмірами 45х32х40мм. При проведенні КДК і імпульсно-хвильової доплерометрії реєструвався турбулентний кровотік, що мав ознаки венозного та артеріального спектрів в середині кістозного утворення з численними розгалуженнями судин від нього. Відносний об'єм утворення сягав більше 40 см³. Заключення: УЗ- ознаки ВВР судин головного мозку – артеріовенозної мальформації вени Галена великих розмірів, внутрішньоутробного ВШК 3ст, розширення зовнішніх лікворних просторів, деструктивних змін паренхіми півкуль головного мозку, вентрикулодилатації 3ст.

Проведення ехокардіографії визначило структурно нормальне серце з вираженою дилатацією правих відділів серця зі зниженням скоротливості правого шлуночка, регургітацію на ТК (+++), з градієнтом регургітації 60 мм рт ст. (рис. 8 а), супрасистемний тиск в легеневій артерії, розширення легеневої артерії до 14 мм. Відмічалася гіпертрофія міокарду лівого шлуночка (Індекс маси міокарду – 75 г/м2), відкрите овальне вікно, функціонуюча ВАП. Особливим маркером гемодинамічних порушень при даній патології було визначено реєстрацію вираженого діастолічного ретроградного потоку в низхідній аорті, яка обумовлена скидом крові через артеріовенозні анастомози в судинах головного мозку – явище так званого діастолічного «обкрадання» в низхідній аорті (рис. 8 б).

Заключення: правошлуночкова серцева недостатність, на тлі об'ємного перевантаження правих відділів серця з високою легеневою гіпертензією, вираженою недостатністю ТК, що обумовлено вродженою судинною патологією – артеріовенозною мальформацією вени Галена значних розмірів. Функціонуюча артеріальна протока, відкрите овальне вікно.

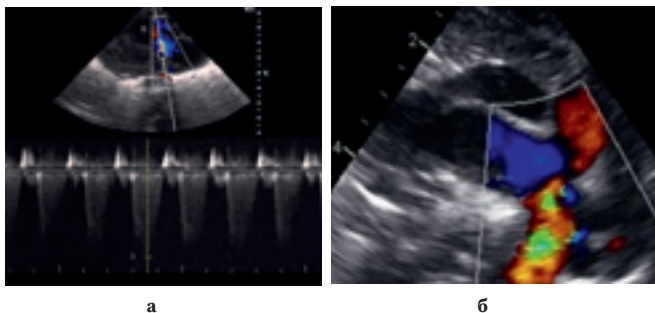


Рис. 8. Новонароджений Г.1 доба життя. Допплерометричні ознаки вираженої трикуспідальної регургітації (а), ретроградний потік під час діастолі (червоним), викликаний діастолічним «обкраданням» в напрямку церебральної артеріовенозної мальформації (б).

При прогресуючих явищах серцево-судинної та поліорганної недостатності, обумовлених артеріовенозною мальформацією значних розмірів, дитина померла на 15 добу життя. За даними патологоанатомічного дослідження відмічалися наявність аномалії розвитку судин головного мозку з вираженим їх розширенням і об'ємним утворенням – аневризмою вени Галена, вентрикулодилатацією, внутрішньошлуночковими крововиливами, деструкцією паренхіми головного мозку з поренцефалічними кістами. Серце значно збільшених розмірів переважно за рахунок правих відділів серця, порожнини розширені, стінки гіпертрофовані (рис. 9 а, б).

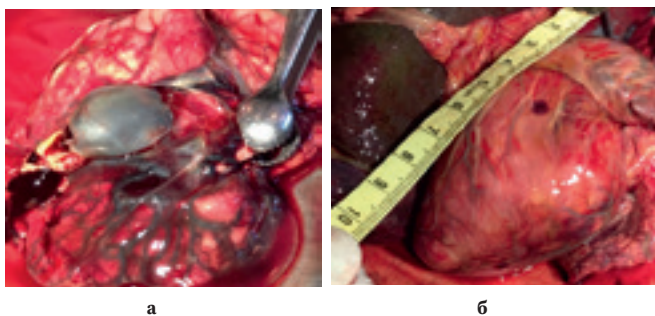


Рис. 9. Макропрепарат. Серединно розташована аневризма вени Галена великих розмірів (стрілка) розширені судини головного мозку, деструкція і атрофія паренхіми (а), виражене збільшення розмірів серця переважно за рахунок правих відділів (б).

Обговорення випадку

Артеріовенозна мальформація у даного пацієнта належить до хоріоїдального типу, який можна класифікувати як тип I за критеріями класифікації Lasjaunias et al. Цей тип є найбільш тяжкою формою захворювання, що викликає серцеву недо-

статність з високою летальністю. Розмір нориць визначає величину артеріовенозного шунтування і, отже, час розвитку серцевої недостатності. Серцева недостатність розвинулася через перевантаження об'ємом правої частини серця. Через низький рівень судинного опору в голові туди була спрямована велика частина серцевого викиду лівого шлуночка. Ці 2 механізми призвели до зниження системного кровотоку, важкого лактоацидозу, ішемічної поліорганної недостатності і легеневої гіпертензії у новонародженого. Під час діастолі системна перфузія додатково знижується шляхом «обкрадання» кровообігу в аневризму вени Галена, який характеризується зворотним діастолічним потоком в низхідній аорті. Цей феномен зменшує коронарний кровоток і в поєднанні з підвищеним шлуночковим тиском призводить до зниження перфузії міокарда, що ще більше погіршує функціонування серця. В результаті артеріовенозного шунта і системної венозної гіпертензії відбувалося порушення всмоктування спинномозкової рідини, що призвело до гідроцефалії.

Слід зазначити, що симптоми серцевої недостатності у нашого пацієнта були виявлені ще пренатально, а це, як відомо, є поганим прогностичним фактором. Неприятливе ускладнення аневризматичної мальформації головного мозку 1 типу тяжкою серцевою недостатністю та значним пошкодженням головного мозку пояснюють, чому клінічний перебіг на фоні інтенсивної терапії швидко погіршився, що призвело до летального результату.

Висновки

Таким чином, постнатальний прогноз при артеріовенозній мальформації судин головного мозку в значній мірі залежить від:

- термінів та якості проведення пренатальної діагностики;
- обов'язкового УЗ-моніторингу плода, при розвитку та прогресуванні серцевої недостатності – дострокове розродження;
- своєчасного та повного обстеження дитини після народження з консультацією нейрохірургом та визначенням подальшої тактики ведення новонародженого. Рекомендовано проведення пологів в перинатальному центрі з лікарями, що спеціалізуються на дитячій нейрорадіології, нейрохірургії та кардіології. Застосування усіх видів доплерівського дослідження необхідно для диференційної діагностики VGAM з іншими кістозними утвореннями середньої лінії мозку. Доцільним є також проведення МРТ з ангіографією для уточнення ангіоархітектоніки VGAM та структурних змін головного мозку. Артеріовенозні мальформації великих розмірів, які супроводжуються деструкцією паренхіми і структур головного мозку, розвитком серцево-судинної недостатності, резистентної до терапії, на жаль, мають несприятливий для життя прогноз.

Список літератури

1. Адаев А. Р. Артериовенозные мальформации вены Галена (клиника, диагностика, тактика хирургического лечения). Автореф. дисс. канд. мед. наук. Москва. 2012. 24
2. Орлов М. Ю. Артериовенозные мальформации головного мозга у детей. Український нейрохірургічний журнал. 2007; 1: 15–20.

3. Ромеро Р., Пилу Дж., Дженти Ф., Гидини А. и др. Пренатальная диагностика врожденных пороков развития плода. М., Медицина, 1994; с. 84–87.
4. Berenstein A, Fifi JT, Niimi Y, et al. Vein of Galen malformations in neonates: new management paradigms for improving outcomes. *Neurosurgery*. 2012; 70(5): 1207–1213.
5. De Berrito T, Khan OA, Hageman JR, et al. Vein of Galen arteriovenous malformation in a neonate. *Pediatr Ann*. 2015; 44: e243–6.
6. Delosion B., Chalouchi G.E., Sonigo P. et al. Hidden mortality of prenatally diagnosed vein of Galen aneurysmal malformation: retrospective study and review of the literature. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2012; 40: 652–8.
7. Herghelegiu D, Ionescu C.A., Pacu I., et al. Antenatal diagnosis and prognostic factors of aneurysmal malformation of the vein of Galen. A case report and literature review. *Medicine (Baltimore)*. 2017 Jul; 96(30): e7483. Published online 2017 Jul 28. doi: 10.1097/MD.0000000000007483 PMCID: PMC5627814 PMID: 28746188
8. Michaels AY, Sood S, Frates MC. Vein of Galen aneurysmal malformation. *Ultrasound Q*. 2016; 32: 366–9.
9. Mortazavi MM et al: Vein of Galen aneurysmal malformations: critical analysis of the literature with proposal of a new classification system. *J Neurosurg Pediatr*. 2013;12(3):293–306,
10. Philippe GM, Declan P, O’Riordan D, et al. Diagnosis and management of vein of Galen aneurysmal malformations. *J Perinatol* 2005; 25:242–51.

Променеві методи діагностики в акушерстві

Лук'янова І.С., д.м.н., професор

До відкриття рентгенівських променів трохи більше століття тому акушери мало знали про те, що відбувається всередині вагітної матки. Починаючи з 1960-х років, по мірі розвитку сонографічних технологій та їх застосування в акушерській практиці значно розширилися можливості візуалізації вагітності і плода. Сьогодні завдяки двовимірному (2D) і тривимірному (3D) скануванню в реальному часі, спектральній і колірній доплерографії, існує можливість отримання детального зображення плода, плаценти, пуповини, матки, шийки матки і придатків, а також оцінки руху плода і проведення динамічної візуалізації його серця.

Можливості **рентгенографії** у вагітних жінок були представлені ще в 20-х роках минулого століття. Використовувалася рентгенографія для підтвердження вагітності шляхом візуалізації кісткових структур плода, оцінки стану плода та його гестаційного віку, а також для діагностики аномалії кісток плода, таких, наприклад, як ахондроплазія. Крім того, рентгенографія використовувалася для оцінки материнського тазу на предмет виявлення деформацій, які могли б викликати утруднення пологів. Однак відзначалися технічні труднощі візуалізації структур плода через затемнення материнського хребта та кісток тазу, а також наявності ожиріння у вагітної. На той момент ще не було ніякої інформації про шкідливі впливи рентгенівських променів на плід.

Протягом наступних двох десятиліть виникли побоювання щодо можливості нанесення шкоди рентгенівськими променями плоду. Було доведено, що після рентгенівського діагностичного опромінення збільшувалася частота серйозних порушень, включаючи мікроцефалію та затримку в розвитку новонароджених, у жінок, опромінених під час цієї вагітності, в порівнянні з новонародженими від жінок, опромінених до зачаття дитини. Високі дози рентгенівського опромінення були причинами викиднів та замерлих вагітностей. В цей же час було запропоновано екранування тазу у вагітних при рентгенографії інших областей тіла. Незважаючи на ці попередження, рентгенівські знімки продовжували використовуватися для материнської пельвіометрії і фетальної цефалометрії в спробі запобігти ускладненням при пологах, якщо плід був занадто великим для проходження через пологові шляхи через цефалопельвіальні диспропорції. До 1975 року були зібрані переконливі докази того, що радіаційне опромінення під час вагітності викликає викидень, призводить до серйозних шкідливих наслідків для плода, включаючи підвищений ризик лейкемії та інших злоякісних новоутворень. В цей же час став використовуватися ультразвук, як альтернативний спосіб візуалізації при вагітності. Тому використання рентгенографії в акушерській практиці значно

скоротилося. В даний час рентгенографія продовжує використовуватися під час вагітності для неакушерських показань, хоча з обережністю. Для попередження шкідливого впливу на ранніх термінах вагітності область таза пацієнтки обов'язково екранується.

Комп'ютерна томографія (КТ) є методом, в якому також використовуються рентгенівські промені.

Комп'ютерна томографія стала широко доступною приблизно в той же час (у 70-ті роки минулого століття), коли ультразвукове дослідження стали використовувати в якості методу візуалізації. Через ризик радіаційного впливу КТ рідко використовується для оцінки вагітності або плода. Проте робилися спроби використання низькодозового КТ замість звичайної рентгенографії в якості точного методу для оцінки цефалопельвіальної диспропорції. КТ сьогодні застосовується при необхідності діагностики екстрагенітальної патології вагітних – захворювання легень, підозри на тромбоемболію легеневої артерії, нирок тощо, коли інші неіонізуючі візуальні методи неефективні. В той же час КТ плода треба уникати у всіх триместрах вагітності, тому що це може привести до збільшення ймовірності захворювання дитини на рак.

При проведенні КТ часто використовується контрастування для поліпшення візуалізації патологічних процесів і оцінки васкуляризації органів. Контрасти бувають пероральні і внутрішньовенні. Пероральні контрастні речовини не засвоюються пацієнтом і не завдають шкоди (розчин іоновмісних з'єднань). Контраст, який найчастіше використовується для КТ, – це йодовані препарати, що мають низький ризик побічних ефектів (наприклад, нудоти, блювоти, припливів, болі в місці ін'єкції) і анафілактичних реакцій. Однак, перед їх введенням необхідно провести опитування пацієнтки на наявність можливої алергії на йод і оцінити рівень креатиніну в крові (для оцінки функції нирок, уникаючи можливості розвитку ниркової недостатності). Хоча йодовані контрастні речовини можуть проникати через плаценту і потрапляти в кровообіг плода або проходити безпосередньо в амніотичну рідину, дослідження на тваринах не показали тератогенних або мутагенних ефектів від його використання. Зазвичай рекомендується використовувати контраст тільки в тому випадку, якщо це вкрай необхідно для отримання додаткової діагностичної інформації, тобто за життєвими показаннями з боку вагітної.

Магнітна резонансна томографія (МРТ) як новий метод візуалізації, в якому не використовується іонізуюче випромінювання, почав впроваджуватися в 80-х роках минулого століття. Протягом 1-го десятиліття основне застосування МРТ у вагітних пацієнток полягало в оцінці анатомічних особливостей і патології з боку матері. Зокрема, МРТ використовувалася для оцінки материнського хребта, уникаючи при цьому опромінення плода, що розвивається.

По мірі вдосконалення технології МРТ, що дозволяє більш швидко отримувати зображення, вона стала відігравати суттєву роль в оцінці аномалій розвитку плода. Незважаючи на існуючі теоретичні припущення впливу МРТ на плід (тератогенез, нагрів тканин і акустичне пошкодження – гучні постукуючі шуми, що генеруються котушками МР-сканера), докази фактичної шкоди відсутні. У керівництві по МР-безпеці у вагітних (Medical Devices Agency. Guidelines for Magnetic Resonance Equipment in Clinical Use. 2nd ed. London: MDA, 2002 [www.cardiff.ac.uk/psych/cubric/]

resources/MDA%20Guidelines.pdf]) визначено: «МРТ може використовуватися у вагітних жінок, якщо інші неіонізуючі форми діагностичної візуалізації є недостатніми або якщо дослідження надає важливу інформацію, яка в іншому випадку вимагала б впливу іонізуючої радіації (наприклад, рентгеноскопія, КТ). Вагітні пацієнтки повинні бути проінформовані про те, що на сьогоднішній день немає ніяких даних про те, що використання клінічної МР-томографії під час вагітності призводить до шкідливих наслідків». Що стосується тератогенеза, на теперішній час відсутні опубліковані дослідження на людях, які документують можливу шкоду. Оприлюднені дослідження на тваринах також не показали негативного впливу МРТ. Нагрівання тканини при дослідженні пропорційний близькості тканини до рамки приладу і, отже, незначний поблизу матки. Нарешті, доступні дослідження на людях не зафіксували жодних акустичних ушкоджень у плодів під час пренатальної МРТ. На основі цього Американський коледж радіології дійшов висновку про відсутність шкідливого впливу магнітного поля та радіочастот (при дотриманні необхідної експозиції та рекомендацій з безпеки) на плід і його розвиток.

На рубежі століть МРТ стала важливим доповненням до УЗД як для оцінки материнських ускладнень вагітності, так і для додаткової оцінки аномалій плода. Існують чіткі рекомендації до обстеження у вагітних. Вони включають в себе наступне:

- діаметр гентрі 70 см;
- напруженість поля не більше 1,5 Тесла;
- протоколи з мінімальним індексом SAR;
- час обстеження повинен бути мінімальним (з урахуванням компресії нижньої порожнистої вени вагітної);
- наявність спеціалізованого програмного забезпечення для обробки даних (кардіологія);
- високі вимоги до однорідності поля.

МРТ особливо ефективною виявилася в детальній діагностиці аномалій центральної нервової системи плода, коли такі структури, як: кора головного мозку, задня черепна ямка, стовбур мозку, мозолисте тіло і шлуночки головного мозку можуть бути візуалізовані краще, ніж при УЗД, особливо в третьому триместрі вагітності. Крім того, МРТ тепер відіграє важливу роль в оцінці обсягу легень плода при аномаліях грудної клітини, таких як вроджена діафрагмальна кила, вроджена вада розвитку дихальних шляхів і атрезія бронхів.

На відміну від КТ, МРТ дозволяє добре візуалізувати більшість структур м'яких тканин без використання контрасту. Однак існують діагностичні ситуації, коли контрастування вкрай необхідне. На даний час доступними є два типи МРТ-контрастів:

- 1) на основі гадолінію;
- 2) суперпарамагнітні частки оксиду заліза.

Контрастні речовини на основі гадолінію використовують в основному для візуалізації нервової системи, тому що вони долають гематоенцефалічний бар'єр при порушенні його цілісності, наприклад, при наявності пухлини, абсцесу або демієлінізації. Слід зазначити, що контраст на основі гадолінію може допомогти визначити межі тканин і інвазію при порушеннях плацентарної імплантації.

У той же час використання контрастного посилення на основі гадолінію під час вагітності є неоднозначним. Існує ризик можливих наслідків для плода, тому що гадоліній розчиняється в воді і може проникати через плаценту в кровообіг плода і в навколоплідну рідину. Вільний гадоліній токсичний, а тому вводиться тільки в хелатній (зв'язаній) формі.

Хоча УЗД залишається основним діагностичним інструментом обстеження плода, МРТ є дорогим і обмеженим ресурсом. Однак, в деяких випадках МРТ може надати додаткову клінічну інформацію, яка полегшить перинатальне консультування. Показання до МРТ плода не можуть бути легко визначені, оскільки вони залежать від ряду факторів, включаючи досвід у пренатальній діагностиці лікарів-радіологів, доступність акушерської МРТ і доступність до внутрішньоутробної хірургії плода. Резюмуючи вищесказане, можна визначити наступні показання для проведення МРТ вагітної:

Екстрагенітальна патологія

1. Черевна порожнина і заочеревний простір – як альтернативна методика для уточнення діагнозу і тяжкості ураження для визначення часу розродження:

- тазові утворення неясної етіології;
- гінекологічні невідкладні стани і «гострий живіт»;
- гострий апендицит;
- гідронефроз;
- обструкційна жовтяниця;
- тромбоз оваріальної вени;
- венозний тромбоз тазових судин і порожнистої вени.

2. Аномалії центральної нервової системи, такі як пухлини, об'ємні утворення головного мозку, травми хребта та ін.;

3. Серцево-судинна патологія – в разі, коли ЕхоКГ не дозволяє поставити остаточний діагноз.

Акушерство – плацента (травма, відшарування, що складно виявляється, прирощення або вращення), складна анатомія плода, пельвіометрія тощо.

МРТ дає зображення материнської анатомії в 3 ортогональних площинах без втручання з боку кишечника. Метод дає можливість детально оцінити органи верхніх відділів черевної порожнини, кишківника, нирок, сечового міхура, придатків, анатомію матки, положення плаценти і стан шийки матки. МРТ може бути особливо корисним, коли клінічно підозрюється апендицит, а УЗ дослідження – негативне.

Порушення адгезії плаценти – діагноз percreta плаценти може бути встановлений за допомогою УЗД або МРТ. Проте МРТ проявила себе кращим методом візуалізації, особливо у випадках розташування плаценти на задній стінці матки коли є ризик її прирощення або вращення.

Згідно з «Національним керівництвом для лікарів, які направляють пацієнтів на радіологічні дослідження (К.: Медицина України, 2016 р.) протипоказання до проведення МРТ такі ж, як і для невагітних:

- наявність магнітно-чутливого обладнання (наприклад, кардіостимулятори, внутрішньоочні метали, кохлеарні імплантати, кліпси на аневризмі мозко-

вих судин, нейростимулятори, дефібрилятори що імплантуються та імплантуємі електронні інфузійні насоси);

- клаустрофобія, особливо під час вагітності.

MPT плода. За даними P.Baker, I.Johnson з співавт. і A.Orit, F.V.Coakley, які глибоко вивчали вплив MPT на плід людини в дослідженнях, які оцінюють варіабельність серцевого ритму плода під час сканування, вплив MPT на внутрішньоутробний ріст плода, а також 9-місячне і 3-річне спостереження дітей, які піддавалися MPT внутрішньоутробно, не виявлено значущої статистичної різниці між дослідженням і контрольною групою.

Центральна нервова система

Мозок плода добре спостерігається на T2-зважених послідовностях через контраст між спинномозковою рідиною і мозковою тканиною. Після 17 тижнів відомі переваги MPT в діагностиці вроджених аномалій розвитку. Додаткові послідовності, такі як T1-зважена і дифузійно-зважена візуалізація надають інформацію про розвиток мозку, щільність клітин, мієлінізацію, крововиливи, наприклад внутрішньоутробні крововиливи та ішемічні ураження. Слід зазначити, що кальцифікації не виявляються на відомих послідовностях MPT, і в таких випадках рекомендується сонографічне підтвердження підозрюваних ділянок.

Ротоглотка, обличчя плода та шия

MPT можна використовувати для оцінки анатомії ротоглотки в умовах, коли прохідність дихальних шляхів може бути порушена масами, нижньощелепними або іншими вадами розвитку голови. MPT ефективно для підтвердження або діагностики ізольованої ущелини заднього піднебіння. MPT також може допомогти в уточненні анатомії при інших аномаліях, таких як атипові ущелини обличчя, ретрогнатія, мікрогнатія, краніосиностоз, цефалоцеле, судинні аномалії, пухлини, мікрофтальмія і інші аномалії очей та орбіт.

MPT визначає положення утворень шиї щодо дихальних шляхів плода. Зоб плода і стан щитовидної залози щодо інших структур шиї також можуть бути відображені на T1- і T2-зважених зображеннях.

Грудні аномалії

Сонографія є основним методом скринінгу для виявлення аномалій грудної клітини, зміщення середостіння і наявності рідини в плевральному просторі. Для вад розвитку, таких як бронхолегенева секвестрація або вроджена вада легеневої аденоматозної аномалії MPT слід проводити, в ситуаціях, коли УЗД плода недостатньо інформативне. При вродженій діафрагмальній килі MPT використовується для оцінки обсягу легень та наявності печінки й інших внутрішніх органів черевної порожнини в грудній клітці. Ця методика дуже інформативна для пренатального прогнозу летальності чи вітальності вади, оскільки гіпоплазія легень часто є причиною смертності і захворюваності новонароджених. Тому антенатальна оцінка розвитку легень є дуже важливим показником для прогнозування виживання і в подальшому лікування новонародженого.

Оцінка серця плода

Хоча розробляються послідовності для оцінки структур і функцій серця, ехокардіографія плода залишається методом вибору для скринінгу і пренатальної діагностики серцево-судинних аномалій.

Внутрішньочеревні аномалії

МРТ є методом резерву в випадках, коли фетальне УЗД не може надати клініцисту інформацію, необхідну для постановки діагнозу і ведення пацієнта. Відомо, що після 20 тижнів гестації з'являється високий сигнал від меконію на T1-зважених послідовностях, який формує основу для проведення МРТ-колонографії. Цей метод може підтвердити наявність кишківника в грудній порожнині при вродженій діафрагмальній килі, а також підтвердити підозру на непрохідність кишківника і наявність аноректальних вад розвитку. Але кальцифікати при меконієвому перитоніті на МРТ не помітні і можуть бути визначені тільки за допомогою сонографії.

Урогенітальна система

Структури сечостатевого тракту легко візуалізуються при УЗД, якщо тільки виражене багатоводдя або ангідрамніон, а також положення плода не перешкоджають адекватній оцінці анатомії. У цих ситуаціях МРТ може суттєво допомогти в отриманні анатомічної інформації.

Кінцівки та кістки

УЗД є основним методом оцінки біометрії скелета плода. Проте, були розроблені послідовності для отримання зображення кістково-м'язових структур за допомогою МРТ.

Хребет

УЗД – це метод візуалізації для виявлення відкритих дефектів нервової трубки. МРТ можна використовувати для альтернативної методики підтвердження аномалій спинного мозку та визначення ступеня тяжкості вади, особливо у випадках рекомендації до переривання вагітності у зв'язку з високою інвалідизацією та неможливістю надання нейрохірургічної допомоги.

Висновки

Резюмуючи використання методів променевої діагностики в акушерстві, можна виділити основні наступні положення:

1. Ургентні показання для КТ під час вагітності:

1. Апендицит – при вагітності першого та другого триместрів. УЗД і / або МРТ повинні бути виконані до використання КТ.

2. Тромбоемболія легеневої артерії – в цьому випадку низькодозова КТ-ангіографія легень (з рентгензахистом плода). При підозрі КТ повинна бути первинним методом обстеження.

3. При нирковій коліці УЗД є методом вибору.

4. При травмі УЗД може бути достатньо для первинного оцінювання у вагітних, але КТ слід проводити, якщо є підозра на більш тяжчу або політравму.

II. Всі пацієнтки, яким проводять КТ черевної порожнини або тазу під час вагітності, повинні підписати письмову форму особистої згоди.

III. При дослідженні, що представляє мінімальний ризик (включаючи КТ-пельвіометрію, КТ інших областей тіла та МРТ), доцільно пояснити вагітній про незначний ризик.

IV. Внутрішньовенне введення гадолінію протипоказано при вагітності, і його слід використовувати тільки в разі крайньої необхідності.

V. Пельвіометрія може бути виконана або з допомогою низькодозової КТ, або за допомогою МРТ.

VI. У той час як скринінг на аномалії розвитку плода та пренатальна діагностика спираються головним чином на УЗД, МРТ плода, з урахуванням гестаційного віку і підозрюваної патології, відіграє тільки додаткову роль.

Список літератури

1. Національне керівництво для лікарів, які направляють пацієнтів на радіологічні дослідження. – 2016 р. – К.: Медицина України. – 74 с.
2. A three-year follow-up of children imaged in utero with echo-planar magnetic resonance / P. Baker, I. Johnson, R. Harvey, P.A. Gowland, P. Mansfield // Am. J. Obstet. Gynecol. – 1994. – V.170, N1. – P. 32–33.
3. Carol B. Benson, MD Peter M. Doubilet, MD, PhD The History of Imaging in Obstetrics Radiology: Volume 273: Number 2 (Suppl)—November 2014. P.92–110.
4. Guidelines for diagnostic imaging during pregnancy and lactation. Committee Opinion No. 723. American College of Obstetricians. Obstet Gynecol 2017; 130: e 210–6.
5. Heagy FC, Swartz DP. Localizing the placenta with radioactive iodinated human serum albumin. Radiology 1961;76:936–944
6. Newman Dorland WA. Obstetric roentgenography. Radiology 1924;3 (1):10–19.
7. Orit A. MRI of the fetal central nervous system and body / A. Orit, F.V. Coakley // Clin. Perinatol. – 2009. – V.36. – P. 273–300.
8. Stein IF, Arens RA. The interpretation of early fetal roentgenograms. Radiology 1924; 3(2):110–117

Клінічно важливі ураження плаценти (морфологічна та імуногістохімічна особливість)

Задорожна Т. Д., член-кор. НАМН України, д.м.н., професор,
Бондаренко Ю. М.

Плацента є однією з найбільш неправильних тканин в анатомічному плані та патології. Це тимчасовий орган, який існує тільки під час вагітності і, тим не менш, має величезне значення для лікарів. Це також унікальний орган в тому плані, що це суміш двох геномних внесків і клітин, отриманих від плаценти до з'єднання з материнською тканиною під час вагітності. Таким чином, він представляє інтерес для вчених фундаментальних наук, клініцистів різного профілю, а також вчених, що вивчають біологію раку (T. Yee Khong, Eoghan E. Mooney Peter G. J. Nikkels, Terry K. Morgan Sanne J. Gordijn 2018).

Патологія плацентарних структур є важливим фактором для розуміння причин смерті плода, спонтанних та передчасних пологів.

В останні роки була представлена новітня класифікація патології плаценти (Амстердам 2015), яка має значення для визначення уражень плаценти, клінічних кореляцій та спрямована на майбутнє дослідження пологів і патології плода.

Вперше була запропонована інтегрована система класифікації, яка включає в себе всі зміни материнського і плодового компоненту судинних, інфекційних та ідіопатичних/імуних запальних процесів (семінар плаценти Амстердам, 2015). Нами (лабораторія патоморфології) була адаптована класифікація плаценти (див. рис. 1).

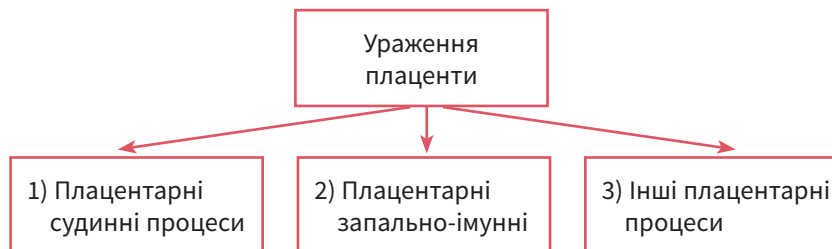


Рис. 1. Класифікація уражень плаценти (Classification of placental lesions Амстердам 2014–2015 роки)

1) Плацентарні стромально- судинні процеси (ураження)

а) Материнські:

- поверхнева імплантація / децидуальна артеріопатія;
- збільшення незрілого екстравіллезного трофобласта;
- **Порушена перфузія:**
- (повна / часткова) гостра, хронічна;
- рання: дистальна ворсинчата гіпоплазія;
- пізня: прискорене дозрівання ворсин;
- сегментна / завершений
- ворсинчастий інфаркт (и);
- втрата цілостності;
- відшарування плаценти (артеріальна).
- крайове відшарування (венозна)

б) Плодові:

- ворсинчасті капілярні ураження;
- затримка ворсинного дозрівання (дефект дозрівання);
- дисморфні ворсинки.
- **Порушена перфузія**
- повна / часткова обструктивні ураження пуповини недавній інтрамуральний фібрин в великих фетоплацентарних судинах; дрібні вогнища аваскулярних або каріоректичних ворсин;
- сегментна / завершена; хоріонічний або стебловий ворсинчастий тромб; великі вогнища аваскулярних або каріоректичних ворсин; втрата цілостності;
- розрив великої судини (крововилив в плід / кровотеча плода);
- розрив дрібної судини (крововилив в матку / кровотеча матки) ворсинчастий набряк.

2) Плацентарні запально-імунні процеси

а) Материнська інфекційна запальна гостра реакція: хоріоамніоніт; субхоріоніт	б) Плодові інфекційні запальні процеси: • пуповинний васкуліт. • хронічний віліт (ЦМВ-цитомегаловірус, інші), інтервілізит (малярія інші)	в) імунні/ідіопатичні запальні ураження Віліт (невідомо етіологія) та пов'язані з ними ураження; хронічний віліт, хоріоамніоніт; лімфоплазмоцитарний децудуїт, еозинофільний т-клітинний плодовий васкуліт; хронічний гістицитарний інтервілізит

3. Інші плацентарні процеси

- масивні периворсинчасті осадження фібрину (материнські внутрішні інфаркти);
- аномальні форми плаценти або прикріплення пуповини, плацента (accreta),
- зміни пов'язані з меконієм;
- збільшення циркулюючих ядер червоних кров'яних тілець.

Представлена класифікація має деякі важливі положення, які є необхідними для клініцистів, до них належать:

Загальні основні плацентарні причини несприятливих результатів:

Одними з важливих процесів є судинно-плацентарно-плодові відносини для живлення плода, що в нормі здійснюються без проблем. Але є важливі фактори: генетичні (материнські), вплив навколишнього та внутрішньоматкового середовища, які порушують життєдіяльність плода та призводять до зниження материнської судинної перфузії, що може закінчитися передчасною смертю плода:

- при прискореному дозріванні ворсинок та порушенні кровообігу у матері;
- патології пуповини;
- відшаруванні плаценти.

Материнські фактори також впливають на виникнення самовільних передчасних пологів при гострому хоріоамніоніті (Am J Obstet Gynecol 2015).

До фетальних стромально-васкулярних пошкоджень зі зниженням перфузії належать наступні плацентарні фактори:

- 1) дефект дозрівання судин з центральним розташуванням капілярів, який призводить до зниження фетоплацентарної маси і ЗВУР;
- 2) зниження кількості синцитіо-капілярних мембран підвищує ризик фетальної смерті;
- 3) обструкція судин пуповини та набряк термінальних ворсинок клінічно корелює з пошкодженням центральної нервової системи плода.

Інші важливі патологічні процеси (плацентарні ураження), які не підходять до судинного або запального процесу, наступні:

- відхилення плацентарної форми;
- плацента акрета; перкрета та інкрета.

Також несприятливими наслідками є масивне перивілозне осадження фібрину, часто відоме як материнський внутрішній інфаркт. Він характеризується великою кількістю фібрину і фібриноїдного матриксу, що оточує значну частку дистальної ворсинки (не менше 30%). Цей процес може бути присутнім у будь-якому гестаційному віці і щільно пов'язаний з рецидивуючим викиднем, передчасними пологамі, травмами ЦНС. Його патогенез залишається недостатньо вивченим. Але дані свідчать, що це можуть бути різні стресорні фактори, включаючи аутоімунні захворювання, материнська тромбофілія, гестаційна гіпертонія, мутації 3-гідроксіяцил-КоА дегідрогенази та вірус Coxsackie (Raymond 2015).

Визначення клінічної актуальності кожного фенотипу все ще потребує додаткового вивчення встановлення тяжкості (ступінь), тривалість (етап), ступінь участі та різні комбінації ураження плаценти для запобігання несприятливим наслідкам у подальшому перебігу вагітності.

В якості прикладу застосування новітньої класифікації плацентарних ушкоджень (2015) та останніх даних літератури (2018) ми зупинимось на дослідженнях Інституту та лабораторії патоморфології.

В останні роки встановлено, що плацента проникна для метастазів при пухлинах, що виникли під час вагітності. Показано і проілюстровано, що найбільш часто метастази виникають при злоякісних меланомах з можливим метастазуванням до плода [Rebeca N. et al 2011].

У зв'язку з цим метою нашого дослідження (Т.Д. Задорожна та співавтори 2016) було вивчення морфологічних та імуногістохімічних особливостей онкомаркерів в плацентарному бар'єрі у жінок, прооперованих з приводу папілярної карциноми щитоподібної залози при термінових пологах (гр. 1) в порівнянні з наявністю доброякісних пухлин (лейоміоми) у вагітних (гр. 2.)

Були досліджені плаценти жінок 1 групи (17 спостережень), які прооперовані з приводу папілярної карциноми (інкапсульованою), T 1N0.M0, з них 1 спостереження з інвазивним вросанням в капсулу щитоподібної залози. Верифікація діагнозу була проведена в лабораторії морфології ін-ту ендокринології НАМНУ (керів-

ник професор Т.І. Богданова). Паралельно була проведена верифікація міжнародними експертами по банку даних раку щитоподібної залози. Вік досліджуваних жінок був від 18 до 25 років (ідентичний контрольній групі). У досліджуваній групі перинатальних втрат не було, 74,8% дітей народилися доношеними в терміні гестації 37–38 тижнів, 25,2% – передчасні пологи в терміні гестації 34–36 тижнів. У жінок були відзначені прояви субклінічного гіпотиреозу (згідно даних ендокринологічних досліджень). У другій групі (2) досліджень такого віку 20–30 років відмічались подібного значення характеристики (Задорожна Т.Д. та співавтори, 2016).

Плаценти вивчали на підставі протоколу, який включає дані органомертичних, макроскопічних і мікроскопічних досліджень (Форма №013–2 / 0), затверджена наказом МОЗ України №417 від 19.08.04.

При дослідженні плацент від жінок 1 групи було виявлено, що макроскопічно плаценти не відрізнялися від групи контролю. Гістологічно і електронномікроскопічно в 47% спостережень виявлено порушення мікроциркуляції з крововиливами і надмірним відкладенням позаворсинчастого фібриноїду (материнський внутрішній інфаркт) з наявністю пікнозу і поліморфізму ядер. При імуногістохімічному дослідженні маркера проліферації Ki-67 виражена експресія 3 бали відзначена в ядрах цитотрофобласту клітин строми і ендотелію судин, що підтверджується достовірним збільшенням проліферативного індексу, який в 3 рази перевищує показник групи контролю (рис. 1).

У 25% спостережень виявлена виражена імунореактивність маркеру пухлинного росту СЕА в цитоплазмі стромальних клітинних елементів (клітини Кащенко-Гофбауера, фібробласти). У контрольній групі експресія СЕА негативна.

Експресія протеїну p53 носила осередковий характер в ядрах позаворсинчастого трофобласту і ворсинчастого трофобласту в порівнянні з поширеною реакцією в групі контролю (рис. 2).

Маркер клітинного диференціювання цитокератин мав виражену експресію в епітеліальних структурах з порушеною архітектонікою.

Слід зазначити, що у 1 групі досліджень були відзначені вогнища метapлазії з вираженою імунореактивністю маркера проліферації Ki-67 в ядрах клітин строми і цитотрофобласту

Також хотілося б звернути увагу на одне спостереження, коли папілярна карцинома була

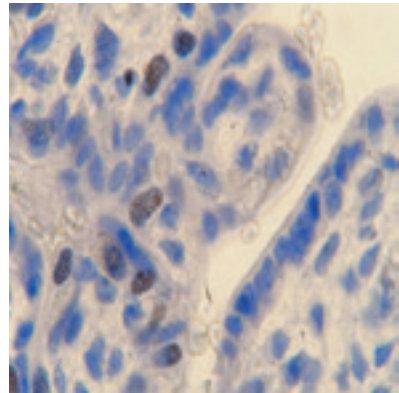


Рис. 1. Плацента жінки 1 групи. Виражена експресія Ki-67 в ядрах клітин строми. Непрямий стрептавідін-пероксидазний метод виявлення інтенсивності експресії Ki-67 (імуногістохімічне дослідження). Мікрофотографія. Ок. 10 Об. 40

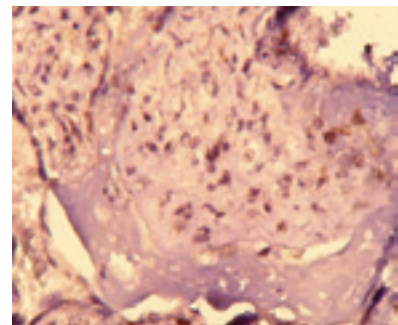


Рис. 2. Плацента жінки 1 групи. Помірна імунореактивність p53 в ядрах клітин позаворсинчастого цитотрофобласту, вогнищевого характеру. Непрямий стрептавідін-пероксидазний метод виявлення інтенсивності експресії p53 (імуногістохімічне дослідження). Мікрофотографія. Ок. 10 Об. 20.

виявлена і прооперована у жінки під час вагітності. У плаценті при цьому було вогнище, яке розташовувалося у міжворсинчастому просторі, складалось з епітеліальних клітинних структур і трактувалося нами як метастаз (Задорожна Т.Д. та співавтори 2016).

Після представлення морфологічних даних ми доповнили наші дослідження імуногістохімічними та електронномікроскопічними методами, які поглиблюють наші знання в патогенезі, постановці діагнозу, тактиці подальшого лікування та прогнозі здоров'я дитини у майбутньому.

Таким чином, плацентарні ураження, що представлені в новітній класифікації (2015), вперше зупиняються на важливих питаннях, пов'язаних з клінічними аспектами структурних патоморфологічних особливостей, які призводять до несприятливих наслідків. У класифікації на перший план виносяться плацентарні судинні процеси з чітким визначенням материнських та плодових особливостей. Також виділені плацентарні запально-імунні процеси з розподілом на інфекційні та імунні, і окремо виносяться інші плацентарні процеси.

Слід відмітити, що в МКБ-11 перегляду тільки представлені наступні діагностичні критерії:

- J A8A Медична допомога матері при плацентарних порушеннях;
- J A8A.0 Синдром плацентарної перфузії;
- J A8A.1 Передлежання плаценти;
- JA8A.2 Аномальне прикріплення плаценти;
- J A8A.Y Інші плацентарні порушення, які потребують надання медичної допомоги матері, не уточнені;
- J A8A. Z Інші плацентарні порушення, які потребують надання медичної допомоги матері, уточнені.

Але такі аспекти, які запропоновані в новітній класифікації, не виділені. Після представлення нами важливих морфологічних даних для клініцистів за плацентарними факторами ми зупинились на питаннях значення молекулярних досліджень із застосуванням імуногістохімічних маркерів у патогенезі та діагностиці плацентарних змін. Особливу увагу ми приділили імуногістохімічному проліферативному маркеру (Ki-67), який приймає участь у регенерації та репарації; також мезенхімальному маркеру, як мембранній структурі при порушенні материнсько-плодовому обміні при патології.

Плацента – це провізорний орган, що забезпечує формування та розвиток плода протягом всієї фізіологічної гестації. Тому зміни в її структури при несприятливих умовах, викликаних патологією матері та навколишнього середовища, можуть сприяти порушенню адаптації в перинатальному періоді й виникненню захворювань в подальшому житті дитини. Це пов'язано з тим, що плацента приймає участь у диференціюванні внутрішніх органів плода (Т.Д. Задорожна і співав.).

Використана література

1. T.Y. Khong, E.E. Mooney, P. G. J. Nikkels, Terry K. Morgan, Sanne J. Gordijn. Sampling and definitions of placental lesions: a consensus from the Amsterdam Placental Workshop Group, submitted for publications. 2018
2. T.Y. Khong et al.(eds.), Pathology of the Placenta. Springer Nature Switzerland. 2019 10.1007/978-3-319-97214-5_2
3. Ю.Г. Антипкін, Т.Д. Задорожна. Патология плаценты (современные аспекты). Киев. 2016.
4. Raymond W. Redline, Classification of placental lesions. American Journal of Obstetrics & Gynecology. 2016

Видатний український акушер-гінеколог Писемський Григорій Федорович

Сорока І. М., заслужений працівник охорони здоров'я України



В історії розвитку акушерства та гінекології України одну з визначних ролей відіграє постать відомого науковця і клініциста, організатора охорони здоров'я Писемського Григорія Федоровича. Дослідження, систематизація та вивчення його наукових праць і значного практичного досвіду стане у пригоді сучасним акушерам-гінекологам, організаторам охорони здоров'я, освітянам.

Писемський Григорій Федорович народився 26 січня (7 лютого) 1862 р. у м. Пирятин Полтавської губернії у родині чиновника. Початкову освіту здобув у приходському і міському училищах. Середню освіту отримав у Київській Другій Гімназії, яку закінчив у 1882 році з золотою медаллю. У тому ж році вступив до медичного факультету університету Св. Володимира, який успішно закінчив у 1888р.

Протягом 5 років (1889–1893) працював в якості ординатора Київської акушерської клініки під керівництвом професора Г.Є. Рейна, талановитого акушера-гінеколога, ім'я якого золотими буквами вписано до світової історії акушерства та гінекології. У ці роки Григорій Федорович був активним членом Київського товариства лікарів, працював приватним викладачем на кафедрі акушерства та гінекології університету Св.Володимира. З 1896 по 1902 рік обіймав посаду ординатора гінекологічного відділення Кирилівської лікарні у Києві. У 1898 році у протоколах Київського акушерського товариства вийшла його стаття «Демонстрация микроскопических препаратов фаллопиевых труб после



Писемський Г.Ф. з медперсоналом клініки. Дожовтневий період. Третій ліворуч стоїть Писемський

повторної операції кесарського сечення» (Т. 10, в.19, ст. 40). У 1889 році під час підготовки святкування 25-річного ювілею науково-практичної діяльності Г.Є. Рейна Григорій Федорович написав ґрунтовну роботу з історії медицини – історії Акушерсько-гінекологічної клініки Імператорського університету Св. Володимира.

- У 1904 році при Імператорській військово-медичній академії захистив докторську дисертацію на тему «К вопросу об иннервации матки». Ця праця не втратила актуальності і сьогодні. Препарати, підготовлені Писемським під час роботи над дисертацією, вражали своєю філігранною витонченістю і отримали визнання на світовому рівні.
- З 1903 по 1913 рік завідував гінекологічним відділенням Київської міської Цесаревича Олександра лікарні, яке фактично відновив, реорганізував і вивів на концептуально новий рівень надання гінекологічної допомоги. Про це свідчать численні збірки праць лікарні.
- За цей час Григорій Федорович надзвичайно багато уваги приділяє підтримці наукових робіт студентів університету Св. Володимира. Показовим прикладом є публікація статті «Anus praeternaturalis vulvaris» його учня, студента Київського університету Я.Б. Порховника у найвпливовішому фаховому журналі того часу «Журнал акушерства и женских болезней», (Т. 25, Рік 24 за 1910 рік).
- Григорій Федорович доповідав про свої науково-практичні результати за кордоном, де брав участь в міжнародних з'їздах у Римі та Берліні, стажувався у професора Леопольда в Дрездені.
- У 1905 році був обраний приват-доцентом на кафедру акушерства та гінекології Київського університету. В цей період особливу увагу сучасників привернули праці Писемського: «К вопросу об иннервации матки. (Анатомическое исследование)» (1904 г.); «Материалы к лечению рака женских половых органов: доклад на 3 съезде Общества Российских акушеров и гинекологов в Киеве» (1910 г.); «Considerations sur les 1100 laparotomies, faites a L'Hopital Tsessarewitch Alexandre de la Ville de Kiev: доклад на 5 Международном съезде акушеров и гинекологов» (1910 г.). У роботі «Случай наркозного паралича плечевого сплетения Эрбовского типа» (1910 г.) описав наркозні паралічі та парези в акушерсько-гінекологічній практиці. Хист визначного анатома і оперативного хірурга проявився у науковій роботі «К вопросу о разрезе брюшных стенок при чревосечениях» (1910 г.).

У 1913–1915 роках обіймав посаду професора Московського університету на кафедрі акушерства та гінекології, а з 1915 до Лютневої революції 1917 року – директора Петроградського родопомічного закладу, найстарішого акушерсько-гінекологічного закладу Російської імперії. З моменту заснування завідування та викладацьку роботу вели в ньому спочатку німецькі лікарі: проф. Моренгейм, автор першого національного атласу з акушерства та гінекології, Рейнгольд, Стутгоф, Шольц, Браун, Грюн, Моллет, Шеклі. Протягом 7 років (1790–1797) заклад очолював наш земляк Нестор Максимович-Амбодик – перший російський лікар, який одержав потім звання професора акушерства. Загальне число пологів, при-



Проф. Писемський Г.Ф. та Соловійов Г., Галдинська Г., Покровський В.Т., Терновський А. 1912р.



Проф. Писемський Г.Ф. (в центрі сидить) з групою медперсоналу. 1930рр.

йнятих в Санкт-Петербурзькому родопомічному закладі до 1906 р., становило 171093. В установі працювали корифеї А.Я.Красовський, М.М.Феноменов, Р.В.Кипарський, Л.А.Кривський, Г.Г.Гентер, Л.А.Гусаков, Г.Г.Терещенко, які зробили надзвичайно багато для розвитку вітчизняних акушерства і гінекології.

Буремні революційні події примусили Г.Ф.Писемського припинити науково-практичну роботу у Петрограді і повернутися у жовтні 1917 року до Києва.

У 1918–1920 роках Писемський знову завідував акушерсько-гінекологічним відділенням Київської міської лікарні. Треба було відновлювати роботу фактично зруйнованої клініки. Це вимагало значних фізичних і психоемоційних зусиль.

1919 і 1920 роки стали періодом активного відновлення роботи Київського університету. В цей час колегами по цеху професорів були фізик Й. Й. Косоногов, хімік С. М. Реформатський, анатом А. В. Старков, гістолог О. Г. Черняхівський, фізіолог В. Ю. Чаговець, патологи В. К. Ліндеман і О. А. Кронтовський, терапевти В. П. Образцов, М. Д. Стражеско, хірурги М. М. Волкович і О. Г. Радзієвський.

Після буремних років війни Г.Ф.Писемський став ініціатором відновлення акушерського-гінекологічного товариства в Києві, заснованого ще за ініціативи проф. Г.Є. Рейна 9 грудня 1886 року. Перше адміністративне засідання відбулося 29 червня 1921 року, на якому головою було обрано проф. Писемського Г.Ф.

З 1920 по 1930 рік Григорій Федорович Писемський був професором акушерства та гінекології у Київському університеті (пізніше – Київський медичний інститут). Також з 1920 року до дня смерті професор Писемський Григорій Федорович був директором акушерсько-гінекологічної клініки Київського клінічного інституту (Київського інституту удосконалення лікарів). Одночасно з 1930 по 1934 рік він обіймав посаду наукового керівника Київського інституту охорони материнства та дитинства.

Професора Писемського відрізняли неперевершена ерудиція, уміння накопичувати та аналізувати досвід колег, доброзичливе ставлення до пацієнтів, невтомність і працелюбність, чудова діагностика та техніка при проведенні акушерських та гінекологічних операцій. Показовою характеристикою професора Писемського Г.Ф. є рецензія професора Редліха Олександра Адольфовича, також випускника факультету університету Св. Володимира, талановитого учня Георгія Єрмолайовича Рейна, завідувача кафедри акушерства та гінекології військо-



Проф. Писемський Г.Ф. (3-й ряд, 5-й ліворуч, Крупський О. І.(3-й ряд, 2-й зліва), Виноградова С.П. (3-й ряд, 3-тя зліва) з учасниками ради.

во-медичної академії, на монографію Григорія Федоровича «Клінічні матеріали до вчення про десмоїди черевних стінок»: «Пухлини десмоїдного типу черевних стінок належать до великих рідкостей і небагато гінекологів мають великий досвід у цій галузі, ось чому не можна не привітати вихід у світ теперішньої монографії, яку з великою зацікавленістю будуть читати спеціалісти гінекологи і отримають з неї багато практичних відомостей. З наведених їм висновків можна побачити значення цих пухлин у черевній хірургії і не можна не схилитися перед працьовитістю автора, що зібрав майже всю літературу з порушеного питання. Вся праця викликає враження питання, опрацьованого з великою любов'ю та знанням». (Журнал акушерства и женских болезней, Т.XXX, 1915.– С. 1110–1112). До речі, Писемський та Редліх поперемінно виконували обов'язки секретарів Київського акушерсько-гінекологічного товариства.

Професора Писемського ніколи не можна було собі уявити усамітненим у вузькому колі власної роботи. Він залюбки передавав усім охочим свої знання і досвід. Жодне цікаве явище наукового чи клінічного характеру не було не помічено, жодна наукова робота не залишалась без уваги і без всебічного обговорення. Винятково талановитий викладач, у блискучій і доступній формі, він завжди міг глибоко зацікавити. Опублікував понад 70 наукових робіт, присвячених питанням оперативної гінекології, інервації матки, післяпологових ускладнень та їх профілактиці, організації акушерсько-гінекологічної допомоги, історії медицини. Розробив ряд піонерських операцій на матці та маткових трубах. Один з організаторів перших колгоспних пологових будинків в Україні. У його клініці вперше було застосовано переливання донорської крові та здійснено знеболювання пологів за допомогою газових сумішей і фармакологічних засобів, розроблені стандарти акушерсько-гінекологічних операцій і профілактичних заходів.

Професор Писемський Григорій Федорович підготував 13 професорів, 9 доцентів і велику кількість асистентів та наукових співробітників. Серед них О. Крупський, К. Жмакін, С. Виноградова, А. Ніколаєв, Б. Ізаксон, Б. Литвак. Серафима Петрівна Виноградова була дружиною Григорія Федоровича і науковим учнем. Жили вони в Києві на вул. Іринінський, 8. Дітей у Писемського не було. Через усе життя вони пронесли теплі подружні і відверті професійні стосунки.

Костянтин Миколайович Жмакін під керівництвом Писемського у 1928 році захистив докторську дисертацію «Піхвовий кесарський розтин», з 1948 по 1967 очолював кафедру акушерства та гінекології 1-го Московського медичного інституту ім. Сеченова. Академік АМН СРСР Анатолій Петрович Ніколаєв запропонував спосіб боротьби з гіпоксією плода, який відомий в акушерстві як «тріада Ніколаєва». Олександр Крупський наслідував кафедру акушерства і гінекології №1 у 1930 році, видав україномовний підручник з оперативного акушерства, який не втратив актуальності і сьогодні. Григорій Федорович Писемський був багато років незмінним головою акушерсько-гінекологічного товариства України та Києва, був обраний почесним членом Московського акушерсько-гінекологічного товариства, одним з перших в Україні став заслуженим діячем науки України (з 1935р.), членом Наукової Ради НКОЗ України. Організатор і голова I Всеукраїнського (1927) та VIII Всесоюзного (1928) з'їздів акушерів-гінекологів, редактор журналу «Українські медичні вісті». Останньою науковою роботою Григорія Федоровича Писемського стала редакція книги Ізаксона Б.О. та Литвака Б.І. «Акушерство», яка вийшла у 1937 році вже після його смерті. Помер Григорій Федорович у м. Києві 20 липня 1937 року.

Науково-практичні праці і викладацький хист Григорія Федоровича Писемського стали гідним продовженням ідей Г.Є. Рейна, створили фундамент для розвитку акушерсько-гінекологічної науки і практики, формуванню талановитих професійних шкіл.

Українська медична спільнота висловлює свою повагу непересічній особистості у нашій медицині – лікарю, науковцю, науковому керівнику інституту педіатрії, акушерства та гінекології проф. Г.Ф. Писемському.

Впевнений, що науково-практична спадщина Г.Ф. Писемського є актуальним і безцінним джерелом ідей і практичних рекомендацій для акушерів-гінекологів сучасності. І сьогодні, коли Україна знаходиться в стані побудови національної системи охорони здоров'я, важливо застосовувати цей досвід.

Пам'ятаємо і шануємо наших вчителів, палких ентузіастів науки і лікувальної справи, які своїм життєвим шляхом показали нам приклад служіння пацієнту.

Використана література

1. Сорока І. М. Життя і наукова діяльність видатного українського акушера-гінеколога Григорія Федоровича Писемського (до 150-річчя від дня народження) / І. М. Сорока // Лікар. справа. Врачеб. дело. – 2013. – № 1. – С. 130–133.
2. Палкий ентузіаст науки: до 150-річчя від дня народж. Григорія Федоровича Писемського: бібліогр. покажч. / уклад.: Л. Є. Корнілова, Н. І. Мамедова; наук. консультант І. М. Сорока; Нац. наук. мед. б-ка України. – Київ, 2012. – 109 с.