

# ЗМІСТ 9-10 (54-55)/2021

## ДИСТАНЦІЙНЕ НАВЧАННЯ

- Сучасний стан проблеми патогенезу і фармакотерапії варикозної хвороби в акушерстві  
В.О. Бенюк, Н. Г. Корнієць, В.Ф. Олешко, Ю. А. Кравцова.....8

## АКТУАЛЬНІ ТЕМИ

- Роль негормональних методів лікування сечостатевого синдрому менопаузи: сучасні погляди  
Ю.В. Давидова, А.Ю. Лиманська, М.П. Двуліт, Н.В. Федорова..... 17
- Показники вітаміну D у динаміці вагітності у жінок з різними видами безплідності в анамнезі  
Л.Є. Туманова, О.В. Коломієць ..... 23

## НА ДОПОМОГУ ЛІКАРЮ-ПРАКТИКУ

- Інфекції сечовивідних шляхів у жінок  
С.В. Кушніренко ..... 28
- Peculiarities of blood flow in the uterine arteries, factors of angiogenesis, hormonal profile and their relationships in pregnant women with hypertension  
O.V. Deinichenko, Yu.Ya. Krut', V.G. Siusiuka, A.D. Kyryliuk, N.Yu. Boguslavskaya, A.O. Shevchenko ..... 33
- Оцінка гормонального гомеостазу у жінок з аномальною матковою кровотечею на фоні хронічного стресу  
К.В. Федосюк ..... 39
- Аналіз соматичного та репродуктивного анамнезу пацієнток із прогнозованою слабкою відповіддю яєчників на стимуляцію гонадотропінами  
О.О. Чайка ..... 42

## ЗАРУБІЖНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

- Vitex agnus-castus* у лікуванні циклічної масталгії: систематичний огляд і мета-аналіз  
Soo Liang Ooi, Stephanie Watts, Rhett McClean, Sok Cheon Pak..... 48

## АКУШЕРСТВО

- Антифосфоліпідні антитіла та їхня роль у розвитку плацентарної дисфункції  
С.І. Жук, І.В. Ус ..... 61
- Морфологія плаценти – від теорії до практики  
Ю.О. Яроцька, О.С. Загородня ..... 67
- Невиношування у жінок з ретрохоріальними гематомами у I триместрі  
С.Ю. Вдовиченко, С.М. Сальніков ..... 73
- Особливості перебігу вагітності, пологів та післяпологового періоду на тлі застосування допоміжних репродуктивних технологій  
О.В. Голяновський, В.Д. Зукін, Н.М. Шемякіна, А.М. Рубінштейн..... 79
- Рівні ФНП- $\alpha$ , ІЛ-1, ІЛ-1 $\beta$  і кальциферолу та їхній взаємозв'язок як маркери ендотеліальної дисфункції у вагітних з прееклампсією  
Н.В. Кузьмін ..... 88

## ГІНЕКОЛОГІЯ

- Профілактика рецидивів міоми матки після консервативної міомектомії  
Г.О. Толстанова ..... 94
- Особливості менструальної функції у жінок з морбідним ожирінням  
М.І. Гламазда ..... 100

# TABLE OF CONTENTS 9-10 (54-55)/2021

## **DISTANCE LEARNING**

- The current state of the problem of pathogenesis and pharmacotherapy of varicose disease in obstetrics**  
V.O. Beniuk, N.G. Korniets, V.F. Oleshko, Yu.A. Kravtsova.....8

## **TOPICAL ISSUES**

- The role of non-hormonal methods in treatment of urogenital menopausal syndrome: modern views**  
Yu.V. Davydova, A.Yu. Lymanska, M.P. Dvulit, N.V. Fedorova ..... 17
- Vitamin D indicators in pregnancy dynamics in women with different types of infertility in their history**  
L.E. Tumanova, O.V. Kolomiets ..... 23

## **TO HELP A PRACTICAL DOCTOR**

- Urinary tract infections in women**  
S.V. Kushnirenko ..... 28
- Peculiarities of blood flow in the uterine arteries, factors of angiogenesis, hormonal profile and their relationships in pregnant women with hypertension**  
O.V. Deinichenko, Yu.Ya. Krut', V.G. Siusiuka, A.D. Kyrlyiuk, N.Yu. Boguslavskaya, A.O. Shevchenko ..... 33
- Assessment of hormonal homeostasis in women with abnormal uterine bleeding and chronic stress**  
K.V. Fedosiuk ..... 39
- Analysis of somatic and reproductive history in patients with prognostically poor response of the testicles to gonadotropin stimulation**  
O.O. Chaika ..... 42

## **FOREIGN STUDIES**

- Vitex Agnus-castus for the treatment of cyclic mastalgia: a systematic review and meta-analysis**  
Soo Liang Ooi, Stephanie Watts, Rhett McClean, Sok Cheon Pak..... 48

## **OBSTETRICS**

- Antiphospholipid antibodies and their role in the development of placental dysfunction**  
S.I. Zhuk, I.V. Us ..... 61
- Placental morphology – from theory to practice**  
Yu.O. Yarots'ka, O.S. Zahorodnia..... 67
- Threatened abortion in women with retrochorial hematomas in the first trimester**  
S.Yu. Vdovychenko, S.N. Salnikov ..... 73
- Features of pregnancy, delivery and postpartum on the background of assisted reproductive technologies**  
O.V. Golyanovskiy, V.D. Zukin, N.M. Shemyakina, A.M. Rubinshtein ..... 79
- The levels of TNF $\alpha$ , IL-1, IL-1 $\beta$  and calciferol and their relationship as markers of endothelial dysfunction in pregnant women with preeclampsia**  
N.V. Kuzmin ..... 88

## **GYNECOLOGY**

- The prevention of recurrence of uterine fibroids after conservative myomectomy**  
G.O. Tolstanova ..... 94
- Features of menstrual function in women with morbid obesity**  
M.I. Hlamazda ..... 100

# Сучасний стан проблеми патогенезу і фармакотерапії варикозної хвороби в акушерстві

**В. О. Бенюк<sup>1</sup>, Н. Г. Корнієць<sup>2</sup>, В. Ф. Олешко<sup>1</sup>, Ю. А. Кравцова<sup>2</sup>**

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

<sup>2</sup>ДЗ «Луганський державний медичний університет», м. Рубіжне Луганської області

У статті представлений огляд сучасних вітчизняних та зарубіжних видань з питань етіопатогенезу та фармакотерапії варикозної хвороби (ВХ) під час вагітності. Розглянуто питання щодо поширення ВХ у вагітних, особливості венозної системи за фізіологічного та патологічного перебігу гестації, сучасні погляди на механізми порушення венозної гемодинаміки та її впливу на стан фетоплацентарного комплексу. Привернуто увагу до локальної активації системи гемостазу при пошкодженні ендотелію за наявності венозної гіпертензії під впливом активованих нейтрофільних гранулоцитів і моноцитів.

Проведений аналіз екстрагенітальної патології у вагітних з ВХ. Визначено роль дисплазії сполучної тканини у генезі ВХ та необхідності своєчасної діагностики і профілактики ускладнень перебігу вагітності та розвитку плацентарних порушень у жінок з ВХ, у визначенні маркерів дисфункції ендотелію. Зроблено акцент на ролі стану репродуктивної системи та хронічних вогнищ піхвової і цервікальної інфекції у прогресуванні ВХ та акушерських ускладнень, що пояснюються розвитком оксидантного стресу і тканинною гіпоксією та погіршенням передімплантаційних умов й перспективного сценарію виношування вагітності.

Представлені сучасна класифікація ВХ за характером морфологічних змін венозного русла й наслідків флєбогемодинамічних порушень та клінічний клас захворювання вен нижніх кінцівок, що використовується у клінічній акушерській практиці. Наведені основні напрямки діагностики та консервативного лікування вагітних із ВХ в Україні (компресійна терапія, системна фармакотерапія та місцева топічна терапія), що відповідають світовим стандартам. Висвітлено особливий вплив діосміну на редукцію симптомів ВХ та ендотеліальної дисфункції за наявності імунізального пошкодження ендотелію та стінок вен на тлі оксидантного стресу. Цей вплив підтверджується поліпшенням стану внутрішньоутробного плода та перинатальних наслідків у вагітних з плацентарними порушеннями.

**Ключові слова:** варикозна хвороба, фетоплацентарний комплекс, плацентарні порушення, репродуктивна система, класифікація, компресійна терапія, системна фармакотерапія, топічна терапія.

## The current state of the problem of pathogenesis and pharmacotherapy of varicose disease in obstetrics

**V. O. Beniuk, N. G. Korniets, V. F. Oleshko, Yu. A. Kravtsova**

The article provides an overview of modern Ukrainian and foreign publications on the etiopathogenesis and pharmacotherapy of varicose disease (VD) during pregnancy. The issues of the prevalence of VD in pregnant women, the peculiarities of the venous system in the physiological and pathological course of pregnancy, modern views on the mechanisms of venous hemodynamic disturbance and its influence on the state of the fetoplacental complex are considered. Attention is paid to the local activation of the hemostasis system in case of damage to the endothelium in the presence of venous hypertension under the influence of activated neutrophilic granulocytes and monocytes.

The analysis of extragenital pathology in pregnant women with VD was carried out. The role of connective tissue dysplasia in the genesis of VD and the necessity for timely diagnosis and prevention of complications of pregnancy and the development of placental disorders in women with VD, and for the determination of the endothelial dysfunction markers were established. The emphasis is made on the role of the state of the reproductive system and chronic foci of vaginal and cervical infection in the progression of VD and obstetric complications, which is explained by the development of oxidative stress and tissue hypoxia and deterioration of preimplantation conditions and a promising scenario for gestation.

The modern classification of VD by morphological changes in the venous bed and the consequences of phlebohemic disorders and the clinical class of lower extremity vein disease used in obstetric practice are presented. The main directions of diagnostics and conservative treatment of pregnant women with VD in Ukraine (compression therapy, systemic pharmacotherapy and local topical therapy) according to the international standards are presented.

The attention is paid to the special effect of diosmin on the reduction of the symptoms of VD and endothelial dysfunction in the presence of immune-inflammatory damage of the endothelium and vein walls on the background of oxidative stress. This effect is confirmed by the improvement in the state of the intrauterine fetus and perinatal outcomes in pregnant women with placental disorders.

**Keywords:** varicose veins, fetoplacental complex, placental disorders, reproductive system, classification, compression therapy, systemic pharmacotherapy, topical therapy.

## Современное состояние проблемы патогенеза и фармакотерапии варикозной болезни в акушерстве

В.А. Бенюк, Н.Г. Корниец, В.Ф. Олешко, Ю.А. Кравцова

В статье представлен обзор современных отечественных и зарубежных изданий по этиопатогенезу и фармакотерапии варикозной болезни (ВБ) при беременности. Рассмотрены вопросы распространенности ВБ у беременных, особенности венозной системы при физиологическом и патологическом течении беременности, современные взгляды на механизмы нарушения венозной гемодинамики и ее влияния на состояние фетоплацентарного комплекса. Обращено внимание на локальную активацию системы гемостаза при повреждении эндотелия при наличии венозной гипертензии под влиянием активированных нейтрофильных гранулоцитов и моноцитов.

Проведен анализ экстрагенитальной патологии у беременных с ВБ. Определена роль дисплазии соединительной ткани в генезе ВБ и необходимости своевременной диагностики и профилактики осложнений беременности и развития плацентарных нарушений у женщин с ВБ, в определении маркеров дисфункции эндотелия. Сделан акцент на роли состояния репродуктивной системы и хронических очагов влажной и цервикальной инфекции в прогрессировании ВБ и акушерских осложнений, что объясняется развитием оксидантного стресса и тканевой гипоксией и ухудшением предимплантационных условий и перспективного сценария вынашивания беременности.

Представлены современная классификация ВБ по характеру морфологических изменений венозного русла и последствий флегмогемодинамических нарушений и клинический класс заболевания вен нижних конечностей, используемый в акушерской практике. Приведены основные направления диагностики и консервативного лечения беременных с ВБ в Украине (компрессионная терапия, системная фармакотерапия и местная топическая терапия), отвечающие мировым стандартам.

Обращено внимание на особое влияние диосмина на редукцию симптомов ВБ и эндотелиальной дисфункции при наличии иммуновоспалительного повреждения эндотелия и стенок вен на фоне оксидантного стресса. Это влияние подтверждается улучшением состояния внутриутробного плода и перинатальных последствий у беременных с плацентарными нарушениями.

**Ключевые слова:** варикозная болезнь, фетоплацентарный комплекс, плацентарные нарушения, репродуктивная система, классификация, компрессионная терапия, системная фармакотерапия, топическая терапия.

Варикозна хвороба (ВХ) є поліетіологічним й одним з найбільш поширених захворювань серцево-судинної системи у вагітних, яке ускладнює перебіг гестації у 30–56% жінок [1–5]. Зазвичай більш ніж у половині жінок маніфестація захворювання відбувається саме під час вагітності, збільшуючи вірогідність розвитку акушерських та перинатальних ускладнень [2–10]. Акушерська практика свідчить про високий ризик розвитку кровотеч у послідовий й ранній післяпологовий період у породіль з варикозно розширеними судинами системи внутрішньої клубової вени [11–15]. Варикозне розширення саме цієї ділянки венозного русла є найчастішою причиною тромбоемболічних та гнійно-септичних ускладнень під час вагітності й у післяпологовий період, хронічних запальних процесів матки та придатків, вторинного безпліддя у міжгравідарний період [12].

Висока частота ВХ у вагітних зумовлена гормональною перебудовою з переважанням прогестерону, змінами мікроциркуляції та гомеостазу, серед яких фізіологічне збільшення об'єму циркулюючої крові (ОЦК) й хвилинного об'єму серця (ХОС), підвищення венозного тиску й уповільнення швидкості кровотоку у нижніх кінцівках [3, 5, 16].

Загальновизнаною є думка про первинність ураження венозної стінки й порушення співвідношення колаген-еластин, пусковим чинником якого є генетичний дефект колагену [17–20]. Негаптивні зміни, що розвиваються під дією гравітації, зумовлюють підвищення тиску у венозному коліні капіляра та зниження артеріоловеноулярного градієнта. Характерна для цього стану гіперперфузія у мікроциркуляторному руслі призводить до хронічної гіпоксії тканин. У той самий час нерівномірне навантаження на різні відділи венозного русла відіграє роль пускового механізму трансдукції, яка спричинює порушення цілісності сполучнотканинного каркаса стінки вен [5, 20].

Певних змін зазнає і тиск крові через венозний відділ мікроциркуляторного русла, у результаті чого відбуваєть-

ся інфільтрація ендотелію лейкоцитами із попередньо активними рецепторами адгезії. Не виключається також взаємозв'язок між пошкодженням венозних клапанів і лейкоцитарною агресією. Це положення підтверджує факт рясної інфільтрації лейкоцитами стулок неспроможних венозних клапанів, яку визначають при мікроскопічному дослідженні уражених венозних судин [5].

Останніми роками велика увага приділяється активації лейкоцитів при венозній гіпертензії, що притаманна другій половині вагітності. Однією з причин підвищення активності нейтрофильних гранулоцитів у період венозної гіпертензії є збільшення концентрації ферментів нейтрофильних гранул у крові. Дані досліджень поверхневого ліганду лейкоцитів CD11b свідчать, що найбільш активовані нейтрофильні гранулоцити та моноцити секвеструються у момент венозної гіпертензії. Вимірювання концентрацій розчинних судинних (VCAM), внутрішньоклітинних (ICAM) та ендотеліальних (ELAM) молекул адгезії продемонструвало їхнє підвищення у плазмі крові у пацієнток з ХВН порівняно зі здоровими жінками, а тридцятихвилинне перебування в умовах венозної гіпертензії, яка виникає у вертикальному положенні тіла жінки, призводить до подальшого підвищення їхньої концентрації [21].

Ці дані дозволяють припустити: венозна гіпертензія зумовлює активацію нейтрофильних гранулоцитів і моноцитів, що, у свою чергу, призводить до пошкодження ендотелію і, з рештою, до локальної активації системи гемостазу.

Розглядаючи ВХ як один з проявів недиференційованої дисплазії сполучної тканини (НДСТ), доцільно відзначити роль показників ниркової екскреції її метаболітів – оксипроліну, глікозаміногліканів та їхнього фракційного складу – у визначенні ризику розвитку варикозної хвороби вен нижніх кінцівок (ВХВНК) [18]. У сечі пацієнток з ВХ визначається підвищення у 2 рази й більше вмісту оксипроліну, кількість якого віддзеркалює співвідношення процесів синтезу та розпаду колагену. Збільшення концентрації вільного оксипроліну у крові відображає розпад колагену, а

збільшення вмісту зв'язаного – одночасне прискорення як розпаду, так і біосинтезу колагену [18].

Розвиток ВХВНК у ранні терміни вагітності пов'язують з гормональними впливами, зокрема, з гормоном жовтого тіла, а потім і плаценти – прогестероном, біосинтез якого прогресивно збільшується у динаміці вагітності майже у 250 разів [5]. Вплив прогестерону на стан окремих органів і тканин жінки під час вагітності вельми різноманітний. Зокрема, прогестерон стимулює дегенеративно-дистрофічні зміни колагенових та еластичних волокон венозного русла [43].

Естрогени, у свою чергу, біосинтез яких також підвищується протягом вагітності, стимулюють відкладення імунних комплексів, за рахунок чого відбувається потовщення оболонки вен й відшарування їхнього ендотеліального прошарку. Це призводить до зниження тонуусу стінки вен і розширення їхнього просвіту, що зазвичай супроводжується артеріовенулярним шунтуванням [16].

За рахунок поступового збільшення тиску у басейні нижньої порожнистої вени при компресії судин вагітною маткою та фізіологічного збільшення на 20–50% венозного кровонаповнення виникає порушення венозного відтоку, що призводить до значного уповільнення кровотоку. Проте, за даними доплерівського картування, збільшена матка відіграє значущу роль у розвитку варикозного розширення вен (ВРВ) тільки у III триместрі вагітності, зумовлюючи зниження кровотоку у стегнових венах до 50% [5, 12]. Також в останні місяці вагітності зменшення екскурсії діафрагми й рухової активності вагітної на тлі зниження активності м'язового насоса на рівні суральних вен призводить до погіршення зворотного венозного відтоку і, як наслідок, до венозного застою.

За даними В.І. Кулакова та співавторів (1982), венозний тиск у жінок з ВХ, особливо за наявності клапанної недостатності, в усі терміни вагітності й після пологів у 7 разів вищий, ніж у здорових вагітних та породіль, і сягає 500–800 мм вод. ст. [5, 22]. Водночас підвищення гідростатичного тиску, у свою чергу, спричинює розвиток набряків нижніх кінцівок, що порушує мікроциркуляцію та замикає хибне коло ускладнень вагітності.

За даними літератури, на розвиток первинного ВРВ під час вагітності може впливати і локалізація плаценти [16]. Приплив крові до стінки матки у місці плацентації у кілька разів вищий, ніж до інших органів. При розташуванні плаценти у ділянці дна або у верхньому відділі матки відтік крові від плаценти розподіляється рівномірно на яєчникові вени, що впадають у нижню порожнисту вену, вени широкі зв'язки матки й маткові вени. При низькому розташуванні плаценти або її передлежанні відтік крові здійснюється переважно у загальну клубову вену, що призводить до розвитку в ній гіпертензії, рефлюксу крові у нижні кінцівки, посиленню венозного застою в них і виникненню умов для розвитку тромбозу.

У здорової невагітної жінки відсутні умови для виникнення патологічного внутрішньосудинного тромботворення та порушення кровотоку у судинах. Однак під час вагітності ризик розвитку тромбозів та емболій значно збільшується. При фізіологічній вагітності, особливо у III триместрі, відзначається активація коагуляції та посилення продукування фібрину з одночасним посиленням його деградації. Це свідчить про формування під час вагітності хронічного компенсованого ДВЗ-синдрому. Останній, у

свою чергу, разом з уповільненим кровотоком у ВРВ на тлі пошкодження стінки судин створює оптимальні умови для тромбоутворення [16].

Ендотелій вен є активним паракринним органом, і саме його дисфункція є основною ланкою патогенезу варикозної трансформації вен. Проте роль системи ендотеліальних факторів – тканинного активатора плазміногену, інгібітору тканинного активатора плазміногену та D-димеру – у патогенезі ускладнень вагітності, що перебігає на тлі ВХ, до кінця не вивчена [6].

Відомо, що у жінок з ВХ виявлено відносно тромботопенію, достовірно підвищення агрегаційної активності тромбоцитів на тлі статистично значущого зменшення відсотка інтактних форм тромбоцитів – дискоцитів [3]. Також у жінок з ВХ спостерігають порушення плазмово-коагуляційної ланки системи гемостазу у вигляді підвищення показників фосфоліпідзалежних тестів коагуляції, рівня фібриногену, що свідчить про схильність до гіперкоагуляції [15, 23]. У той самий час показники фібринолітичної ланки системи гемостазу свідчать про зниження продукування тканинного активатора плазміногену (t-РА), посилення синтезу його інгібітору (РАІ) та збільшення концентрації D-димеру, що вкотре підтверджує наявність функціональної активності ендотелію у таких вагітних [15].

В окремих дослідженнях відзначено підвищення концентрації фібронектину і гомоцистеїну, що віддзеркалює міру дисфункції ендотелію та пов'язане із синдромом гіперкоагуляції і не характерне терміну вагітності [15, 24, 25].

Літературні джерела останніх років свідчать про зміни судинної системи плаценти з порушенням матково-плацентарного кровообігу у вагітних з ВХ [4, 15, 26]. Безсумнівно, що перебіг і результат вагітності напряму залежать саме від адекватності процесів імплантації та плацентації [27, 28]. Важлива роль у даному процесі відводиться сімейству судинних факторів росту – судинному ендотеліальному (СЕФР) і плацентарному фактору росту (ПФР) [28, 29]. Розчинний рецептор (СЕФРР-1) є антагоністом судинних факторів росту, який гальмує процес росту й розвитку судин [28].

Сьогодні встановлено, що при ХВН середній рівень СЕФРР-1 і ПФР зростає із прогресуванням вагітності, що свідчить про важливість збереження даного балансу для успішного її розвитку. У післяпологовий період рівень цих факторів різко знижується [27, 28]. Статистично достовірної різниці у рівнях факторів росту у здорових та пацієток з ВХ не знайдено [27]. На думку низки авторів, зміна судинної стінки варикозних вен при клінічній стадії С1–С3 не супроводжується системними змінами ангиогенних факторів росту; такі зміни відбуваються на локальному рівні [27–29].

Ураховуючи зміни реологічних властивостей крові й особливості кровотоку, зміни трофічних процесів венозної стінки й активацію гемостазу, цілком закономірним є негативний вплив ХВН на внутрішньоутробний стан плода. Оскільки вена пуповини, венозна протока і нижня порожниста вена інтегрально беруть участь у транспортуванні й розподіленні оксигенованої крові у ФПК, дослідження венозного повернення крові до плода може мати значення для оцінювання міри вираженості централізації кровообігу й тяжкості порушення гемодинаміки [30].

Так, порушення кровотоку у венозному сплетенні широкіх маткових зв'язок, маткових і внутрішніх клубових

венах корелюють з мірою вираженості плацентарних порушень, що відображається в особливостях будови плаценти [9, 16]. За даними Х.М. Омарової (2009), при макроскопічному дослідженні плацент жінок з ВХ, новонароджені яких оцінені за шкалою Апгар у 4–6 балів, визначається характерна гладенька поверхня плодової частини з бляшкоподібним потовщенням хоріальної пластини; материнська поверхня з вираженою часточковою будовою з нерівномірним розвитком часточок, псевдо- та ішемічними інфарктами, білуватими бляшкоподібними потовщеннями (15,6%), множинними дрібними кальцинатами (25%), згустками крові (18,7%) тощо [4]. При морфологічному дослідженні плацент визначали характерні ознаки локального ДВЗ-синдрому (мікротромбоз і крововиливи) [4, 31].

Загальна площа зрізу кінцевих ворсин хоріона збільшується головним чином за рахунок гіперплазованих капілярів. Останнє трактується як ознака компенсаторно-приспосувального механізму, що забезпечує розвиток плода [4]. При прогресуванні порушень утруднюється газообмін і метаболізм у плаценті між організмом матері та плода, погіршується гемодинаміка й об'ємний кровотік у міжворсинчастому просторі. Це призводить до маніфестації хронічних плацентарних порушень з розладами гормонопродукувальної функції, гіпотрофії плода та фетального дистресу [2, 4, 12, 15, 32].

Оцінюючи гормональну та біосинтетичну функції плаценти автори встановили, що вміст плацентарного лактогену (ПЛ), естріолу та прогестерону у вагітних з ВХ є достовірно нижчим, ніж у вагітних зі здоровими венами. Останнє знайшло своє відображення і в динаміці доплерометричних показників і кардіотокографії (КТГ) плода [15]. Так, для ВХ на тлі гіперкоагуляції та гіпофункції плаценти притаманне уповільнення кровотоку у пупкової вені й венозній протоці плода. Вираженість цих змін залежить від локалізації патологічного процесу: вони мінімальні при шкірній формі, виражені – при підшкірному варикозі й найбільш суттєві при варикозі вен малого таза [12].

Під час дослідження параметрів центральної кардіогемодинаміки у пацієнок з ВХ виявлено достовірне зниження хвилинного об'єму кровотоку й зменшення серцевого індексу, що пов'язано зі зниженням ударного об'єму кровотоку без зміни частоти серцевих скорочень [2]. Водночас відзначається достовірне збільшення питомого периферійного опору. Дані літератури свідчать, що жінки з гіпокінетичним типом кардіогемодинаміки із самого початку «приречені» на патологічний перебіг вагітності. У показниках периферійної гемодинаміки в умовах порушення основних параметрів центральної гемодинаміки відбувається достовірне зниження амплітуди систолічної хвилі, реографічного систолічного індексу та питомого кровонаповнення судин, що свідчить про порушення припливу крові до периферійних тканин, у тому числі й до ФПК [2, 33, 34].

Симптомокомплекс плацентарних порушень є найбільш поширеним у структурі патології перинатального періоду, захворюваності та летальності новонароджених. За даними літератури, для прогнозування порушень ФПК у вагітних з ВХ доцільно вимірювати поперечний зріз бічної стінки матки й середнього діаметра маткової артерії [12].

Якщо у жінок з фізіологічною вагітністю зміни венозної гемодинаміки характеризуються прогресивним збільшенням діаметра маткової вені й поперечного розміру судин матки, залученням у процес екстазії судин параметрально-

го/утеровагінального сплетення з виключно односторонньою локалізацією та розсипним типом розширення, відсутністю ознак венозної недостатності, то гемодинамічній зміні у жінок з венозними порушеннями характеризуються двосторонньою локалізацією розширених сплетень, появою ознак ВХ, залученням судин оваріального сплетення, тотальним і магістральним типом екстазії [12, 22]. «Пік» гемодинамічних змін відповідає II триместру вагітності. У свою чергу, венозний застій у колекторах матки спричинює перерозтягнення міометрія та зумовлює рецидивний перебіг загрози переривання вагітності [8].

Незважаючи на локальний характер клінічних проявів ВХ, це захворювання є системним, оскільки супроводжується активацією основних антиоксидантних систем. Місцеве накопичення оксидантів у венозних судинах нижніх кінцівок може призвести до подовження, а в подальшому – й до варикозної деформації поверхневих вен, тим самим зумовлюючи прогресування ВХ під час вагітності [2, 35].

В умовах гіпоксії зазвичай компенсаторно змінюється продукування низки вазодилаторів, найбільш відомий серед яких – оксид азоту (NO) [37]. Зниження концентрації останнього створює додаткові умови для порушення гемоциркуляції у ФПК, росту, розвитку трофобласта, а також посилює процеси апоптозу в ньому з підвищенням лейкоцитарної адгезії та активацією прозапальних цитокинів [36, 37]. Погіршує прогнози також наявність хронічних вогнищ інфекції у піхві й каналі шийки матки [38]. Висхідний шлях інфікування частіше зумовлений умовно-патогенними бактеріями, мікоплазмами, грибами роду *Candida*. Інфекційні агенти уражують ендотелій з подальшим пошкодженням венозної стінки й клапанів, активують процеси місцевого запалення.

Незважаючи на продовження досліджень щодо питань етіопатогенезу ВРВ під час вагітності, у більшості випадків не вдається прогнозувати вірогідність виникнення цієї хвороби *de novo*, що свідчить про необхідність подальшого вивчення тригерних механізмів ВХ з метою розроблення критеріїв прогнозування цього ускладнення й проведення профілактичних заходів.

Зазвичай у рутинній практиці лікарі обмежуються констатацією факту наявності ВХ, не вдаючись до лікування цієї патології, яка є серйозним фактором ризику розвитку ускладнень гестації, пологів і у післяпологовий період [3].

На початку захворювання жінок турбує тільки косметичний дефект, потім з'являються скарги на відчуття тяжкості, втоми, розширення у ногах, набрякості після фізичного навантаження, зокрема після тривалого стояння, особливо у другій половині дня. Подальше прогресування захворювання призводить не тільки до збільшення кількості та розмірів розширених вен, але й до розвитку трофічних розладів: пігментації, ущільнення шкіри й клітковини, появи виразок. Якщо ВРВ виникло під час даної вагітності, то трофічні зміни шкіри, як правило, відсутні.

Трофічні виразки – свідчення тривалого перебігу захворювання. До ВРВ належать і телеангіоекстазії, що з'являються у вагітних на шкірі обличчя, шиї, верхньої половини тіла, рук. Інший варіант ВРВ – сітчасте розширення дрібних підшкірних вен ніг може зберігатися після пологів, хоча ці вени стають менш помітними [7].

Протягом десятиліть флебологи не залишали спроб класифікувати ВХ. До середини 70-х років ХХ століття

пропоновані класифікації мали етіологічний характер. Однією з найбільш відомих стала класифікація, що була запропонована у 1972 р. F. Martorell на підставі визначення наслідків артеріовенозного шунтування. Згідно з цією класифікацією, розрізняють есенційне (ідіопатичне, первинне) ВРВ, постфлебитичне, післяопераційне, а також ВРВ внаслідок аплазії або повної оклюзії глибоких вен.

Ця класифікація відображала погляди на венозну патологію, що існували на той час, а ВХ названа в ній «есенційним ВРВ». У подальшому, коли захворювання було визнано самостійною нозологічною формою, з'явилися нові класифікації. Згідно з класифікацією, автором якої є H.J. Leu (1979), виділяють: внутрішньопідшкірний варикоз (телеангіектазії), підшкірний варикоз (ретикулярні вени), варикоз у системі великої/ або малої підшкірних вен. W. Redish і R.H. Pelzer деталізували характеристику внутрішньопідшкірного й ретикулярного варикозу, виділивши: лінійні вени, «гіллясті» вени й зірчасті (паукоподібні) вени.

Сучасна класифікація дозволяє наочно уявити міру вираженості морфологічних змін венозного русла й наслідків флебогемодинамічних порушень. Так, сьогодні виділяють:

- внутрішньопідшкірний і підшкірний сегментарний варикоз без патологічного вено-венозного скидання;
- сегментарний варикоз з рефлюксом по поверхневих і/ або перфорантних венах;
- поширений варикоз з рефлюксом по поверхневих і перфорантних венах;
- варикозне розширення за наявності рефлюксу по глибоких венах [39, 40].

В акушерській практиці клінічний клас захворювання вен нижніх кінцівок визначають згідно з класифікацією хронічних захворювань вен – CEAP:

C0 – немає видимих або відчутних ознак ВХ;

C1 – телеангіектазії та ретикулярний варикоз;

C2 – варикозне розширення підшкірних вен діаметром 3 мм й більше;

C3 – набряк нижньої кінцівки, часто на рівні щиколотки, але можливе поширення на гомілку й стегно;

C4a – гіперпігментація або екзема;

C4b – ліподерматосклероз;

C5 – трофічна виразка, що загоїлась;

C6 – відкрита трофічна виразка.

Індекс S позначає наявність суб'єктивних симптомів або їхню відсутність (біль у ногах, відчуття тяжкості в ногах, швидка стомлюваність ніг, «повзання мурашок» по шкірі, свербіж і печіння шкіри, нічні судоми тощо).

ВРВ починається на гомілках, поширюється на стегна, зовнішні статеві органи, вени піхви й малого таза. Незалежно від того, з переважанням якого скиду перебігає захворювання, приєднання симптомів ХВН відбувається однаково. У низці випадків захворювання починається саме із функціональних розладів (скарги на відчуття тяжкості, біль у нозі, пастозність стопи й гомілки, що виникають наприкінці робочого дня), і лише згодом виявляють варикозно змінені вени. Це зазвичай спостерігається у пацієток з надмірною масою тіла, коли початкова трансформація поверхневих вен «маскується» вираженою підшкірною жировою клітковиною [7, 17, 39, 41].

ВХ вен і ХВН не є протипоказанням до виношування вагітності. Але у жінок з ВХ вен частіше, ніж у здорових, виникають аномалії прикріплення плаценти, слабкість поло-

гової діяльності, кровотечі у ранній післяпологовий період [25]. Результати сучасних досліджень свідчать про високий ризик плацентарних порушень у вагітних з ВХ, питома вага яких коливається від 82% до 93% і у 9–12% жінок ускладнюється дистресом плода [4, 15, 25, 26].

Погіршення дренажної функції матки у венозні колектори малого таза супроводжується підвищенням тону м'язів міометрія, що погіршує венозний відтік і створює «хибне коло», наявність якого підтверджується значною часткою серед ускладнень гестації рецидивної загрози переривання вагітності [8, 32]. Для вагітних з ВХ, що передують вагітності, притаманна висока питома вага раннього гестозу, яка сягає 16,7–24% [15] і свідчить про раннє виникнення імунноконфліктної ситуації в організмі вагітної. Саме прогресування імунного конфлікту відповідає сучасній концепції В.С. Савельєвої (2002) про аутоімунний та аутоагресивний характер цього захворювання, яке зумовлює прогресування ендотеліальної дисфункції.

З огляду на скомпрометований стан системи гемостазу у вагітних з ВХ, блювання вагітних є одним з обтяжливих факторів тромбоемболічних ускладнень, оскільки призводить до дегідратації та іммобілізації [16].

Особливості перебігу гестаційного процесу залежать, перш за все, від стану репродуктивної системи. За даними літератури, кожна друга вагітна з ВХ має хронічні запальні захворювання внутрішніх статевих органів, фонові захворювання шийки матки й порушення менструального циклу [32, 42, 43]. На тлі хронічних запальних захворювань органів малого таза розвивається застійне повнокров'я тазових органів, варикозне розширення тазових вен, що супроводжується розвитком оксидантного стресу й тканинної гіпоксії, які посилюють пошкодження клітинно-паренхіматозних елементів органів. Цей патологічний стан порушує процеси гормонального балансу на рівні слизової оболонки матки, що пов'язані з підвищеним біосинтезом простагландинів і недостатністю лютеїнової фази менструального циклу, що погіршує передімплантаційні умови й перспективний сценарій виношування вагітності.

Аналізуючи структуру екстрагенітальної патології, дослідники відзначають високий рівень поєднання ВХ з ожирінням, вегетосудинною дистонією, хронічним пієлонефритом тощо [23, 42]. Також ВХ під час вагітності часто супроводжується анемією різного ступеня вираженості [16], яка спричинює активацію внутрішньосудинної системи гемостазу, індукцію внутрішньосудинної агрегації тромбоцитів і ДВЗ-синдром. На тлі ХВН такий сценарій може супроводжуватися локальним відкладенням фібрину, зокрема у плаценті [4, 31]. Цікавими є дані про високу частоту оперативного розродження породіль з ВХ, яка становить у середньому 30,8% [23, 32], що в результаті призводить до зростання ризику тромбоемболічних ускладнень у післяопераційний період й підвищення рівня перинатальної захворюваності й смертності.

Одним з найважливіших завдань антенатального догляду є доклінічна діагностика порушень стану плода у вагітних з ВХ. Велике практичне значення має виявлення та інтерпретація непрямих критеріїв плацентарних порушень, а також пошук прогностичних маркерів порушення гестаційного гомеостазу. Серед них слід виділити маркери первинного плацентарного порушення – передлежання й низьке розташування плаценти, плацента, що оточена валиком,

двочасткова або додаткова частка плаценти, крайове або оболонкове прикріплення пуповини. Маркерами вторинного плацентарного порушення є плівчаста або мембранна плацента, потовщення (понад 5 см) або стоншення (менше 2 см) плаценти, розширення міжворсинчастого простору, інфаркти плаценти, багатоводдя або маловоддя [15].

З метою оцінювання функціонального стану глибокої та поверхневої венозної системи нижніх кінцівок вагітних виконують ультразвукове кольорове дуплексне сканування вен. Обстеження проводять у другій половині дня у вертикальному й горизонтальному положенні вагітної [44]. Під час ультразвукового дослідження (УЗД) оцінюють порушення венозного кровотоку, деформації та мішкоподібні трансформації вен, товщину стінок, однорідність, еластичність клапанів, їхню функцію під час навантажувальних гідростатичних проб, наявність рефлюксу крові, тривалість ретроградного потоку по венозних магістралях, а також його поширення на анатомічні сегменти [7, 44, 45].

До сьогодні у науковій літературі триває дискусія щодо пріоритетності тих чи інших методів лікування варикозної трансформації вен. Ураховуючи наявність ожиріння у 19,0% пацієнток, доцільно неспецифічну терапію починати з дієтичних рекомендацій щодо обмеженого споживання жирів, білків, цукру, продуктів, багатих на холестерин [3]. Рациональним є збільшення споживання овочів, фруктів та олій. Застосування дозованого фізичного навантаження, що регулярно повторюється протягом дня, має поєднуватися з розвантажувальними вправами, що виконують лежачи («берізка», «велосипед», «ножиці»). Деякі автори рекомендують проводити дихальну гімнастику для поліпшення евакуації крові з венозних сплетень малого таза [31].

З метою профілактики кровотечі з варикозних вен доцільно рекомендувати вагітній дотримуватись правил особистої гігієни (щоденний висхідний контрастний душ, носіння зручної білизни). Відповідно до світових стандартів основними напрямками консервативного лікування вагітних з ВХ в Україні є: компресійна терапія, системна фармакотерапія та місцева топічна терапія.

І.І. Баранов, В.Н. Серов (2006) вважають, що базовим методом усунення венозної гіпертензії та нормалізації венозного відтоку є створення додаткового опорного каркаса для вен нижніх кінцівок за допомогою еластичних бинтів або медичного компресійного трикотажу I–II класів. Терапевтичний ефект компресійної терапії зумовлений зниженням патологічної венозної ємності нижніх кінцівок, відновленням відповідності клапанного апарату вени у результаті зменшення її діаметра, підвищенням тканинного тиску, збільшенням зворотного всмоктування у венозній частині капіляра й зниженням фільтрації в артеріальній його частині. Зрештою відзначається регрес набряку, посилення біосинтезу тканинного активатора плазміногену, що зумовлює збільшення фібринолітичної активності крові й профілактики тромботичних ускладнень [17, 21].

Вибір класу компресії повинен відповідати ступеню тяжкості венозної недостатності. При ХВН 0 ступеня, як правило, використовують компресійні колготи I класу, що відповідає 18,4–21,0 мм рт.ст. Пацієнткам з ХВН I–II ступенів призначають компресію II класу, що відповідає 25,1–32,1 мм рт.ст. Зменшення компресії від гомілки до коліна покращує венозний відтік з нижніх кінцівок у 3–5 разів. Обираючи ступінь компресії, необхідно враховувати,

що тиск, який створюється при цьому у ділянці середньої третини гомілки, не повинен перевищувати 18 мм рт.ст., оскільки його підвищення призводить до утруднення кровотоку по глибоких венах [10, 21].

Якщо вагітна надає перевагу еластичному бинтуванню, то його слід проводити вранці до вставання з ліжка, пов'язка не повинна мати складок, кожен тур бинта має перекривати половину попереднього. З погляду зручності та якості застосування перевагу слід надавати компресійним колготам. При ВРВ малого таза під час вагітності лікувальний ефект посилюється застосуванням спеціальних латексних подушечок, що накладаються у ділянці тазових ямок і зон проекції устя великої підшкірної вени стегна. Запорукою успішності компресійного лікування є його регулярність.

Деякі з широко застосовуваних препаратів лікарі отожнюють з обмеженим переліком патологічних станів або з одним «цільовим» показанням до призначення. До числа подібних медикаментів належать «вазоактивні препарати» – велика група лікарських засобів, що значно відрізняються за своєю природою та механізмом дії. Серед таких препаратів останніми роками зацікавленість дослідників і практичних лікарів викликають ті, що створені на основі біофлавоноїдів і містять групу бензопірону, а саме – діосмін [8, 21, 46–49]. Цей інтерес зумовлений і базується на суттєвих перевагах діосміну перед іншими флавоноїдами (наприклад іглиця та ін.), а комбінація діосміну з гесперидином у співвідношенні 9:1 має найвищий рівень рекомендацій «А». Препарати на його основі вже протягом тридцяти років застосовують для лікування ХВН, лімфедеми й геморою. Діосмін (3',5,7-тригідрокси-4'-метоксифлавонон-7-рамноглокозид) екстрагують з різних рослин (цедра цитрусових, квіти дрібнозернистої софори й бобових) або отримують шляхом розщеплення іншого біофлавоноїду – гесперидину [8, 50].

Системний венотонічний ефект діосміну пов'язаний з норадреналінергічними механізмами підтримки венозного тону. Під впливом діосміну відбувається підвищення кількості синтезованого та норадреналіну, котрий вивільняється, інгібування активності катехестерازی. Також відомо, що діосмін чинить флебопротекторну дію завдяки підвищенню вмісту  $\alpha$ -актину в міоцитах вен, попереджаючи й зупиняючи процес дегенерації венозної стінки.

Діосмін чинить виражену протизапальну дію, пов'язану з наявністю антикомплементарної активності, пригніченням біосинтезу й вивільненням медіаторів запалення (простагландинів і лейкотрієнів), а також володіє ендотеліопротекторними властивостями за рахунок пригнічення адгезії лейкоцитів та їхньої міграції через венозну стінку у паравазальні тканини. Доведено, що застосування діосміну приводить до практично повної редукції симптомів ХВН за наявності імунозапального пошкодження ендотелію та стінок вен на тлі оксидантного стресу.

Антиоксидантний ефект діосміну виражається у гальмуванні окиснення ліпопротеїнів низької щільності, що сприяє корекції ендотеліальної дисфункції. Протинабряковий ефект діосміну пов'язаний з нормалізацією проникності капілярної стінки й поліпшенням лімфатичного відтоку за рахунок підвищення тону й частоти скорочення лімфатичних капілярів, збільшення їхньої функціональної щільності, зниження лімфатичного тиску [50]. Дезагрегант-



ний ефект зумовлений пригніченням синтезу тромбоксану. Існують дані про значну ефективність препаратів діосміну у лікуванні загрози передчасних пологів, що пов'язано з токолітичним ефектом за рахунок пригнічення синтезу простагландинів [8].

На сьогодні в Україні проведені дослідження, які підтверджують поліпшення стану внутрішньоутробного плода та перинатальних наслідків під впливом діосміну у вагітних з плацентарними порушеннями. Ефект можна пов'язати з поліпшенням васкуляризації плаценти, зменшенням перед- і післянавантаження на тлі нормалізації діастолічної складової кровотоку у ФПК [8].

Останніми роками для профілактики й лікування вагітних з ВХ застосовують теплі форми гепарину з високою концентрацією діючої речовини. Високий терапевтичний ефект реалізується завдяки основним механізмам: блокування синтезу тромбіну, зменшення агрегації тромбоцитів, зниження активності гіалуронидази шляхом пригнічення

метаболізму арахідонової кислоти, прискорення ендогенного фібринолізу.

## ВИСНОВКИ

Отже, питома вага вагітностей, що перебігають на тлі ВХ, у світі й зокрема в Україні залишається значною і не має тенденції до зниження. Значну роль у маніфестації ВХ у вагітних відіграють фізіологічні гемодинамічні зміни, які притаманні вагітності, стан хронічної фізіологічної гіперкоагуляції, а також інфекційно-запальні чинники у формі асоціації мікроорганізмів, що зумовлює розвиток септичних акушерських та перинатальних ускладнень. Ураховуючи несприятливі наслідки для плода, питання зменшення кількості акушерських та перинатальних ускладнень у вагітних з ВХ є актуальним і потребує подальшого дослідження

**Конфлікт інтересів.** Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

## Відомості про авторів

**Бенюк Василь Олександрович** – Кафедра акушерства і гінекології № 3 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, 01601, м. Київ, бульвар Шевченка, 13. *E-mail: ag3nmu@gmail.com*

ORCID ID 0000-0002-5984-3307

**Корнієць Нелля Григорівна** – Кафедра акушерства та гінекології Державного закладу «Луганський державний медичний університет», 93000, м. Рубіжне Луганської області, вул. Будівельників, 32; тел.: (050) 672-07-10. *E-mail: kornietsnellia@gmail.com*

ORCID: 0000 – 0002-2816-1995

**Олешко Віктор Федорович** – Кафедра акушерства і гінекології № 3 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, 03148, м. Київ, вул. В. Кучера, 7. *E-mail: docolc@gmail.com*

ORCID ID 0000-0003-2493-2892

**Кравцова Юлія Андріївна** – Кафедра акушерства та гінекології Державного закладу «Луганський державний медичний університет», 93000, м. Рубіжне Луганської області, вул. Будівельників, 32; тел.: (095) 631-07-76. *E-mail: julija.kravtsova.1990@gmail.com*

ORCID: 0000-0001-8561-2847

## Informations about the authors

**Beniuk Vasyl O.** – Department of Obstetrics and Gynecology No. 3 of the Bogomolets National Medical University, 01601, Kiev, Shevchenko Boulevard, 13. *E-mail: ag3nmu@gmail.com*

ORCID ID 0000-0002-5984-3307

**Korniets Nelly G.** – Department of Obstetrics and Gynecology of the State Institution «Lugansk State Medical University», 93000, Rubizhne, Lugansk region, str. Builders, house 32; tel.: (050) 672-07-10. *E-mail: kornietsnellia@gmail.com*

ORCID: 0000 - 0002 - 2816 - 1995

**Oleshko Viktor F.** – Department of Obstetrics and Gynecology No. 3 of the Bogomolets National Medical University, 03148, Kiev, st. V. Kuchera, 7. *E-mail: docolc@gmail.com*

ORCID ID 0000-0003-2493-2892

**Kravtsova Yulia A.** – Department of Obstetrics and Gynecology of the State Institution «Lugansk State Medical University», 93000, Rubizhne, Lugansk region, str. Builders, house 32; tel.: (095) 631 07 76. *E-mail: julija.kravtsova.1990@gmail.com*

ORCID: 0000-0001-8561-2847

## Сведения об авторах

**Бенюк Василий Алексеевич** – Кафедра акушерства и гинекологии № 3 Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца, 01601, г. Киев, бульвар Шевченко, 13. *E-mail: ag3nmu@gmail.com*

ORCID ID 0000-0002-5984-3307

**Корниец Нелля Григорьевна** – Кафедра акушерства и гинекологии Государственного учреждения «Луганский государственный медицинский университет», 93000, г. Рубежное Луганской области, ул. Строителей, д. 32; тел.: (050) 672-07-10. *E-mail: kornietsnellia@gmail.com*

ORCID: 0000 – 0002 - 2816 - 1995

**Олешко Виктор Федорович** – Кафедра акушерства и гинекологии № 3 Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца, 03148, г. Киев, ул. В. Кучера, 7. *E-mail: docolc@gmail.com*

ORCID ID 0000-0003-2493-2892

**Кравцова Юлия Андреевна** – Кафедра акушерства и гинекологии Государственного учреждения «Луганский государственный медицинский университет», 93000, г. Рубежное Луганской области, ул. Строителей, д. 32; тел.: (095) 631-07-76. *E-mail: julija.kravtsova.1990@gmail.com*

ORCID: 0000-0001-8561-2847

## ПОСИЛАННЯ

1. Baranova V.V., Limanska A.Yu., Davydova Y.V. Assessment of quality of life in women of high cardiac risk with varicose veins in the postpartum period. *Perinatology and pediatrics. Ukraine.* 2017; 3 (71): 15-20.
2. Zharkikh A.V., Syusyuka V.G., Barovsky D.E. Pathogenetic substantiation of complications of gestation in pregnant women with varicose disease. *Women's reproductive health.* 2005; 2 (22): 69-72.
3. Benyuk V.O., Medved V.I., Koval S.D. Complex therapy of gestational varicose disease. *Women's health.* 2011; 6 (62): 12-4.
4. Omarova Kh.V. The placenta and its condition with varicose veins in multiparous women. *Obstetrics and gynecology.* 2009; 5: 10-2.
5. Shekhtman M.M. A guide to extragenital pathology in pregnant women. Fifth edition, revised and enlarged. M.: Triada-X; 2011. 896 p.
6. Zhuk S.I., Grigorenko A.M. Etiopathogenetic approach to conservative treatment of varicose veins of the pelvis in women. *Women's health.* 2012; 2 (68): 93-9.
7. V.I. Kulakov. Diseases of the venous system of the lower extremities in pregnant women, women in labor and parturient women [autoabstract of the dissertation for the scientific degree of Doct. Of Med. Sciences: Spec. 01.14.01 "Obstetrics and Gynecology"]. 1976. 30 p.
8. Lakhno I.V. Experience and prospects of using diosmin preparations in the practice of an obstetrician-gynecologist. *Women's health.* 2009; 9 (45): 110-2.
9. Lomaga Yu.Yu. The features of current of the pregnancy in multiparous women with varicose veins. *Pediatrics, obstetrics and gynecology.* 2010; 6: 82-6.
10. Mamedaliev N.M., Raeva R.M. The prevention and treatment of varicose veins and its complications in obstetrics. *Women's health.* 2013; 4 (80): 75-6.
11. Babadjanova G.S., Khabibullaeva. Diagnostics and treatment of varicose veins of the small pelvis in pregnant women. *Women's health.* 2009; 4 (40): 75-7.
12. Vdovichenko Yu.P., Manzhuha L.V. Features of hemodynamics of the small pelvis with varicose veins in pregnant women. *Women's health.* 2012; 1 (67): 127-30.
13. Drogomyretsky L.V., Makarchuk O.M. Some pathogenetic aspects of varicose disease varicose veins of the pelvis during pregnancy. *Women's health.* 2015; 5 (101): 97-101.
14. Zhuk S.I. The state of the hemostasis system in women with varicose veins of the pelvis. *Women's health.* 2012; 3 (69): 138-41.
15. Dzhobaeva E.M., Stepanyan A.V., Panayotidi D.A. Features of the course, diagnosis and therapy of placental insufficiency in varicose veins. *Women's health.* 2011; (62): 12-4.
16. Vdovychenko Y.V., Goyda N.G., Smorzhevsky V.Y. Features of conservative and surgical treatment of deep vein thrombosis in pregnant women (guidelines). K.: Nat. honey. acad. after osv. them. PL Shupika; 2012. 28 p.
17. Bogachev V.Yu. Review of the materials of the international phlebological congress. *Angiology and Vascular Surgery.* 2004; 10 (2): 54-9.
18. Vdovichenko Yu.P., Boychuk AV Franchuk A.Yu. Varicose veins of the lower extremities and connective tissue dysplasia in pregnant women as a risk factor for perinatal and obstetric complications. *Neonatology, surgery and perinatal medicine.* 2012; II, 4 (6): 91-4.
19. Goshchinsky V.B., Gavriyuk M.V., Pyatnichko O.Z. Varicose syndrome due to undifferentiated connective tissue dysplasia as a cause of postoperative recurrence of varicose veins. *Scientific Bulletin of Uzhhorod University, series «Medicine».* 2012; 3 (45): 24-6.
20. Lakhno I.V. Chronic venous insufficiency in the practice of a gynecologist. *Women's health.* 2009; 7 (43): 54-7.
21. Murashko A.V. Drug therapy for chronic venous insufficiency during pregnancy. *Obstetrics and gynecology.* 2002; 6: 25-7.
22. Goshchinsky V.B., Gavriyuk M.V., Pyatnichko O.Z. Varicose syndrome due to undifferentiated connective tissue dysplasia as a cause of postoperative recurrence of varicose veins. *Scientific Bulletin of Uzhhorod University, series «Medicine».* 2012; 3 (45): 24-6.
23. Zharkikh A.V., Syusyuka V.G., Balchenko V.I. Prevention of thromboembolic complications in women with varicose veins during abdominal delivery. *Women's health.* 2005; 1 (21): 89-90.
24. Benyuk VO, Koval SD, Kurochka VV, Kovalyuk TV. Markers of endothelial dysfunction in pregnant women with varicose veins of the lower extremities. *Women's health.* 2017; 4 (120): 75-7.
25. Manjula L.V. The content of homocysteine and fibronectin in placental dysfunction in pregnant women with varicose veins. *Women's health.* 2013; (81): 91-3.
26. Motsyuk Y.B. Prevention of placental dysfunction in women with varicose disease of the lower extremities. *Woman's health.* 2018; 9 (135): 59-61.
27. Sokolyan A.V., Murashko A.V., Krechetova L.V. Dynamics of angiogenic growth factors during pregnancy and in the postpartum period in pregnant women with chronic venous insufficiency. *Obstetrics and gynecology.* 2009; 2: 20-3.
28. Pavlov K.A., Dubova E.A., Shchegolev A.I. Fetoplacental angiogenesis in normal pregnancy: the role of vascular endothelial growth factor. *Obstetrics and gynecology.* 2011; 3: 11-5.
29. Kaufmann P., Mayhew T.M., Charnock-Jones D.S. Aspects of human fetoplacental vasculogenesis and angiogenesis. II. Changes during normal pregnancy. *Placenta.* 2004; 25: 114-26.
30. Ageeva M.I. The state of blood flow in the venous duct and the inferior vena cava of the fetus in the II-III trimesters of physiological pregnancy. *Ultrasound and functional diagnostics.* 2006; 3: 13-27.
31. Omarova Kh.V. Complex treatment of varicose veins of the small pelvis during pregnancy. *Clinical pharmacology and therapy.* 2009; 18 (1): 34-6.
32. Manjula L.V. The features of pregnancy in women with varicose veins of the genitals. *Women's health.* 2019; 4 (140): 43-5.
33. Makarov O.V., Volkova E.V., Kozlov P.V. Doppler study as the main method in assessing the mother-placenta-fetus system in pregnant women with hypertensive syndrome. *Obstetrics and gynecology.* 2009; 4: 3-6.
34. Lakhno I.V. New data of the mechanisms of sympathoadrenal effects on the state of the intrauterine fetus. *Women's health.* 2009; 8 (44): 54-7.
35. Tryankina S.A., Kolobova O.I., Varshavsky B.Ya. The role of peroxidation in the pathogenesis of varicose veins. *Clinical laboratory diagnostics.* 2003; 6: 19-20.
36. Veropotvelyan P.N., Veropotvelyan N.P., Guzhevskaya I.V. Cytokines in the mother-placenta-fetus system during physiological and pathological pregnancy. *Women's health.* 2013; 1 (77): 126-9.
37. Nazarov S.B., Ivanova A.S., Novikov A.A. Morphometric parameters of the placenta and the state of NO-dependent mechanisms in fetuses during normal pregnancy and disorders of the uteroplacental circulation in the experiment. *Archive of pathology.* 2012; 74 (1): 48-50.
38. Gaidai N.V. The ways to prevent premature rupture of membranes in pregnant women with varicose veins. *Women's health.* 2013; (84): 90-2.
39. Zolotukhin I.A. Classification of chronic venous diseases CEAP: instructions for use. Supplement to the *Consilium Medicum* magazine. *Surgery.* 2009; 1: 64-8.
40. Bergan J.J., Eklof B., Kistner R.L. Classification and grading of chronic venous disease in the lower limbs. A consensus statement. *Vasc. Surg.* 1996; 30: 5-11.
41. Sukovatykh B.S., Nazarenko P.M., Belikov L.N. The value of venous hypertension in the development of chronic venous insufficiency in patients with varicose veins. *Angiology and Vascular Surgery.* 2006; 6 (4): 58-63.
42. Zhuk S.I., Grigorenko A.M., Kirichenko S.M. Analysis of gynecological and extragenital pathology in women with varicose veins of the pelvis. *Experimental and clinical medicine.* 2012; 1 (54): 149-52.
43. Bubnova N.I., Tyutyunnik V.L., Mikhailova O.I. Reproductive loss in decompensated placental insufficiency caused by infection. *Obstetrics and gynecology.* 2010; 4: 55-8.
44. Sukovatykh B.S., Nazarenko P.M., Belikov L.N. Diagnosis of blood reflux in the veins of the foot and the mechanisms of development of chronic subankle venous insufficiency. *Angiology and vascular surgery.* 2001; 7 (2): 40-7.
45. Benyuk V.O., Medved V.I., Usevich I.A., Koval S.D. Correction of hemodynamic disorders in pregnant women with varicose veins. *Women's health.* 2017; 2 (118): 69-76.
46. Bogachev V.Yu., Golovanova O.V., Kuznetsov A.N. Bioflavonoids and their importance in angiology. Focus on diosmin. *Angiology and Vascular Surgery.* 2013; 19 (1): 73-80.
47. Bogachev V.Yu. Modern pharmacotherapy of chronic venous insufficiency of the lower extremities. *Pharmaceutical Bulletin.* 2006; 1 (2): 54-9.
48. Nikulinov P.I., Vlaikov G.G., Guch A.A. Treatment of chronic venous insufficiency of the lower extremities. New alternatives. *Blood circulation and hemostasis.* 2008; 1: 76-8.
49. Markin L.B., Shatilovich K.L., Kropyvnytska L.P., Kyrychynka I.G. Prevention of thrombotic complications in gynecology with the complex use of direct anticoagulants and drugs with the venous tonic and angioprotective action. *Women's health.* 2015; 2: 49-52.
50. Kirienco A.I., Bogachev V.Yu., Zolotukhin I.A. Clinical study: semi-synthetic diosmin in the treatment of chronic venous insufficiency of the lower extremities. *Outpatient doctor's reference book.* 2006; 1: 90-4.

*Стаття надійшла до редакції 07.10.2021. – Дата першого рішення 12.10.2021. – Стаття подана до друку 16.11.2021*

## ТЕСТОВІ ЗАПИТАННЯ

(одна або декілька правильних відповідей)

1. Який термін є критичним щодо розвитку варикозної хвороби нижніх кінцівок у вагітної з ожирінням та макросомією внутрішньоутробного плода?

- 20–22 тиж
- 22–24 тиж
- 24–26 тиж
- 26–28 тиж
- 38–30 тиж.

2. Які з фізіологічних змін в організмі жінки під час вагітності відіграють провідну роль у розвитку варикозної хвороби?

- Зростання ОЦК та зниження тону вен
- Підвищення біосинтезу прогестерону та естрогенів
- Зміни мікроциркуляції
- Уповільнення швидкості кровотоку у нижніх кінцівках
- Усе перераховане вище.

3. Які з ускладнень вагітності є найбільш типовими для вагітних з варикозною хворобою?

- Ранній гестоз
- Плацентарна дисфункція
- Рецидивна загроза переривання вагітності
- Аномалії прикріплення плаценти
- Усе перераховане вище.

4. Які зміни венозного тиску притаманні вагітним і породіллям з варикозною хворобою?

- Підвищується в усі терміни вагітності та після пологів
- Підвищується у II триместрі та знижується після пологів
- Підвищується у III триместрі та знижується після пологів
- Постійно високий під час вагітності та знижується після пологів
- Коливається залежно від активності вагітної/породіллі.

5. У які судини відбувається відтік крові у разі передлежання плаценти при варикозній хворобі?

- У маткові вени
- У маткові та яєчникові вени
- У яєчникові та вени широкої зв'язки матки
- У загальну клубову вену
- У вени широкої зв'язки матки.

6. Які зміни коагуляції найбільш характерні для вагітних з варикозною хворобою?

- Відносна тромбоцитопенія
- Підвищення агрегаційної активності тромбоцитів
- Підвищення рівня фібриногену
- Збільшення концентрації D-димеру
- Усе перераховане вище.

7. У вагітної у 32 тиж при черговому огляді ніг виявлено варикозне розширення підшкірних вен діаметром 3 мм. Який це клінічний клас захворювання?

- C0
- C1
- C2
- C3
- C4a.

8. Які з ускладнень пологів найбільш типові для вагітних з варикозною хворобою?

- Слабкість пологової діяльності
- Кровотеча у ранній післяпологовий період
- Дистрес плода
- Кровотеча під час пологів
- Усе перераховане вище.

9. Вагітна, яка страждає на варикозну хворобу нижніх кінцівок, що передувала вагітності, має позитивний досвід застосування препаратів на основі діосміну та гесперидину. З якого терміну вагітності можливе застосування препаратів даного складу для покращення системного венозотонічного ефекту?

- 16–18 тиж
- 18–20 тиж
- 20–22 тиж
- 22–24 тиж
- 24–26 тиж.

10. Вагітній, яка страждає на варикозну хворобу нижніх кінцівок, у 26 тиж гестації призначена компресійна терапія. Якими факторами зумовлений лікувальний ефект цього засобу лікування?

- Зниження патологічної венозної ємності нижніх кінцівок
- Відновлення клапанного апарату вени
- Підвищення тканинного тиску
- Збільшення зворотного всмоктування у венозній частині капіляра
- Усе перераховане вище.

### Журнал сертифікований для проведення безперервного професійного післядипломного навчання лікарів

Відповіді на запитання слід надсилати до редакції поштою або на електронну адресу.

Ел. адреса: alexandra@professional-event.com

Поштова адреса: 03039, м. Київ, а / с 4.

Необхідний мінімум – 86% правильних відповідей.

Лікарям, які надіслали 86% і більше правильних відповідей, будуть вислані сертифікати Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика.

# Роль негормональних методів лікування сечостатевого синдрому менопаузи: сучасні погляди

Ю.В. Давидова<sup>1</sup>, А.Ю. Лиманська<sup>1</sup>, М.П. Двудіт<sup>2</sup>, Н.В. Федорова<sup>3</sup>

<sup>1</sup> ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України», м. Київ

<sup>2</sup> ККЛ2 ЗТ філія ЦОЗ АТ «Укрзалізниця», м. Київ

<sup>3</sup> КНП «Київський міський пологовий будинок № 1»

Дана стаття присвячена огляду літератури щодо питання проблеми подолання негативних наслідків сечостатевого синдрому у менопаузі (ССМ). Відомо, що майже 30–40% життя жінки знаходяться у менопаузі, а за даними ВООЗ, до 2030 р. 1,2 млрд жінок перебуватимуть у постменопаузі. Разом з тим, спостерігається зростання тривалості життя жінок у розвинених країнах, що зумовлює і збільшення кількості жінок із ССМ.

У статті наведені патогенетичні механізми розвитку ССМ, зокрема зазначено, що виникнення та ступінь проявів даної патології пропорційні зниженню рівня естрогенів в організмі та їхнього метаболізму. Наведено поширення симптомів ССМ серед жінок у період менопаузи. Описано негативний вплив ССМ на якість життя хворих. Жінки, які продовжують статеве життя у період менопаузи, частіше помічають прояви даної патології і звертаються по допомогу, але сексуально неактивні жінки також можуть отримати користь від інформованості про маніфестації та лікування ССМ. На відміну від вазомоторних симптомів, які з часом можуть стати менш вираженими, прояви ССМ, якщо не проводити лікування, прогресують, мають тенденцію до посилення і майже ніколи не зникають спонтанно. Також описані сучасні підходи лікування зазначеної вище патології. Зокрема, розглянуто можливість призначення рослинної терапії як альтернативу менопаузальній гормональній терапії. Препарати рослинної терапії можуть застосовуватися тривало та без ризиків для здоров'я. Для лікування жінок з ССМ зазвичай використовують низку вагінальних масел, вагінальні зволожувальні засоби на основі гіалуронової кислоти, ізофлавоноїди (препарат фенхеля, ромашки та шафрану). У статті розглянуто питання щодо рекомендацій призначення рослинної терапії, її переваги та особливості застосування. Проаналізовано можливість лікування симптомів ССМ у сексуально активних та неактивних жінок за допомогою вагінальних супозиторіїв, до складу яких входять гіалуронова кислота (у формі натрієвої солі), токоферолу ацетат, екстракт центели азійської, екстракт квіток ромашки, екстракт квіток календули лікарської, сік листя алое вера, які чинять зволожувальну, регенеративну, антиоксидантну, антисептичну, протизапальну дію для швидкого відновлення слизової оболонки піхви. Відзначено ефективність та безпечність такої терапії.

**Ключові слова:** менопауза, сечостатевий синдром, лікування.

## The role of non-hormonal methods in treatment of urogenital menopausal syndrome: modern views Yu. V. Davydova, A. Yu. Lymanska, M. P. Dvudit, N. V. Fedorova

The article is devoted to a review of the literature on the problem of overcoming the negative outcomes of the genitourinary syndrome of menopause (GSM). It is known that a woman is in menopause almost 30–40% of her life, and according to WHO, by 2030, 1.2 billion women will be in postmenopause. At the same time, there is an increase in life expectancy in developed countries, which also leads to an increase in the number of women with GSM.

The article presents the pathogenetic mechanisms of the development of GSM, in particular, it is indicated that the occurrence and degree of manifestations of this pathology are proportional to the decrease in estrogens level and their metabolism in the organism. The prevalence of GSM symptoms among menopausal women has been shown in the article. The negative impact of the GSM outcomes on the quality of life of patients is described. Women who are sexually active during menopause are more likely to have the manifestations of this pathology and consult with the doctor, but sexually inactive women can also benefit from awareness of the manifestations and the treatment of GSM. Unlike vasomotor symptoms, which may become less pronounced over time, the manifestations of GSM progress if not to treat them, tend to more severe course, and almost never disappear spontaneously.

Modern approaches to the treatment of this pathology are also given. In particular, the possibility of prescribing plant therapy as an alternative to menopausal hormone therapy is considered. Herbal medicines can be used for a long time and without health risks. A range of vaginal oils, vaginal moisturizers with hyaluronic acid, isoflavones (a medicine with fennel, chamomile and saffron) are commonly used to treat women with GSM.

The article discusses the issues of recommendations for the prescription of herbal therapy, its advantages and features of use. The possibility of treating the symptoms of GSM for sexually active and inactive women with vaginal suppositories, which include hyaluronic acid (in the form of sodium salt), tocopherol acetate, Asian centella extract, chamomile flower extract, calendula officinalis flower extract, which have a moisturizing, regenerative effect, antiseptic, anti-inflammatory action for the rapid restoration of the vaginal mucosa. The effectiveness and safety of such therapy was established.

**Keywords:** menopause, genitourinary syndrome, treatment.

**Роль негормональних методів лічення мочеполового синдрому менопаузи: сучасні погляди**

**Ю.В. Давыдова, А.Ю. Лиманская, М.П. Двудит, Н.В. Федорова**

Данна стаття присвячена огляду літератури по питанню проблеми подолаття негативних наслідків мочеполового синдрому в менопаузі (МСМ). Відомо, що майже 30–40% життя жінки перебувають в менопаузі, а за даними ВОЗ, к 2030 г. 1,2 млрд жінок будуть знаходитися в постменопаузі. Разом з тим спостерігається зростання тривалості життя в розвинених країнах, що призводить до збільшення кількості жінок з МСМ.

В статті наведено патогенетичні механізми розвитку МСМ, в частности, вказано, що виникнення і ступінь проявів даної патології пропорційно знизженню рівня естрогенів в організмі і їх метаболізму. Показано поширення симптомів МСМ серед жінок в менопаузі. Описано негативний вплив МСМ на якість життя хворих. Жінки, що ведуть активне життя в період менопаузи, частіше помічають прояви даної патології і звертаються за допомогою, але сексуально неактивні жінки також можуть отримувати користь з інформованості про прояви і лічення МСМ. Відмінно від вазомоторних симптомів, які з часом можуть стати менш вираженими, прояви МСМ, якщо не лікувати, прогресують, мають тенденцію до посилення і майже ніколи не зникають спонтанно.

Також наведено сучасні підходи до лічення вказаної патології. В частности, розглянуто можливість застосування рослинної терапії як альтернативи менопаузальній гормональній терапії. Препарати рослинної терапії можуть застосовуватися довго і без ризику для здоров'я. Для лічення жінок з ССМ зазвичай використовують ряд вагінальних масел, вагінальні зволажнюючі засоби на основі гіалуронової кислоти, ізофлавоноїди (препарат фенхеля, ромашки і шафрану).

В статті розглянуто питання рекомендацій призначення рослинної терапії, її переваги і особливості застосування. Проаналізовано можливість лічення симптомів ССМ у сексуально активних і неактивних жінок з допомогою вагінальних супозиторіїв, в склад яких входять гіалуронова кислота (в формі натрієвої солі), токоферол ацетат, екстракт азіатської центелли, екстракт квіток ромашки, екстракт квіток календули лікарської, сік листя алое вера, які надають зволажнюючу, регенеративну, антиоксидантну, антисептичну, протизапальну дію для швидкого відновлення слизової оболонки вагіни. Відзначено ефективність і безпеку такої терапії.

**Ключові слова:** менопауза, мочеполовий синдром, лічення.

На сьогодні майже 30–40% життя жінки перебувають у менопаузі. За даними ВОЗ, до 2030 р. 1,2 млрд жінок перебуватимуть у постменопаузі. Основні скарги під час менопаузи – на вазомоторні та вагінальні симптоми, серцево-судинні прояви, зміни настрою, дисфорію, припливи, нічну пітливість, сухість піхви, знизження лібідо, незбалансовану когнітивну функцію, остеопороз, остеоартрит, депресію, деменцію та слабкість [10, 14].

Однак за результатами опитування 1858 жінок у постменопаузі у США з симптомами сечостатевого синдрому менопаузи (ССМ) майже 50% ніколи не застосовували жодної терапії для позбавлення симптомів. Вважають, що відсутність бажання жінок почати обговорення симптомів порушень сечостатевої системи, а також обмеження підготовки і відкритості надавачів медичних послуг та побоювання жінок щодо безпеки гормональної терапії сприяють обмеженості оцінювання та лікування ССМ [7, 8, 9].

Так, сьогодні існують рекомендації щодо застосування менопаузальної гормональної терапії (МГТ) для усунення перерахованих вище симптомів, зокрема для тимчасового зникнення тяжких вазомоторних симптомів, але у групі жінок високого ризику розвитку тромбоемболічних ускладнень рослинні препарати як безпечна альтернатива МГТ заслуговують на окрему увагу [3, 4, 8].

Відповідно до тенденції зростання тривалості життя жінок у розвинених країнах збільшується і кількість жінок із ССМ, виникнення та ступінь проявів якого пропорційно знизженню рівня естрогенів в організмі та їхнього метаболізму, але у даному аспекті препарати рослинної терапії можуть застосовуватися тривало та без ризиків для стану здоров'я [2, 5, 6, 10, 11].

Термін «ССМ» був вперше уведений у 2014 р. після конвенції щодо перегляду номенклатури Міжнародного товариства з вивчення жіночого сексуального здоров'я (ISSWH) та Північно-американського товариства менопаузи (NAMS). Цей термін замінив раніше використовувані терміни «вульвовагінальна атрофія» (ВВА), «атрофічний вагініт» або «урогенітальна атрофія». Причиною заміни існуючих раніше термінів було:

- недостатність для визначення складності симптомів і ознак менопаузи та ендокринологічного впливу на них;
- відсутність зазначення симптомів з боку нижніх сечових шляхів, таких, як нетримання сечі, підвищена частота сечовипускання, ніктурія та повторні інфекції сечових шляхів;
- з суспільного погляду, термін «атрофія» має негативні конотації та діє як бар'єр, оскільки деякі жінки соромляться і неохоче використовують слова «вульва» або «вагіна» [7, 12].

За результатами нещодавніх онлайн-опитувань у країнах Західної Європи, майже 80% жінок у постменопаузі повідомили про наявність вульвовагінальних симптомів, серед них найчастіше зазначали сухість піхви. Необхідно відзначити, що естрогеніві рецептори (ER; як  $\alpha$ , так і  $\beta$ ) наявні у піхві, вульві, м'язах тазового дна, сечівнику та тригонах сечового міхура під час репродуктивного життя, а їхній рівень знизжується у період менопаузи. Рецептори до андрогенів також значно поширені у піхвовому епітелії, але з меншою експресією у м'язовому шарі та стінках кровоносних судин [7, 13, 14].

Слід зазначити, що досі повністю не вивчено зміни фізіології вагінального епітелію після періоду менопаузи. На підставі моделі клітинної культури, у якій використано епітеліальні клітини піхви та шийки мат-

ки, було виявлено зв'язок між зниженням рівня естрогенів та старінням, а також незалежними факторами зменшення вагінально-цервікальної парацелюлярної проникності та змінами, потенційно пов'язаними з вагінальною сухістю. Цитологічні дослідження свідчать про збільшення кількості парабазальних і проміжних клітин, а частка поверхневих клітин зменшується або відсутня. Також деякі дослідження визначили відмінності у складі маркерів запалення у вагінальній рідині жінок у період постменопаузи порівняно з такими у жінок у період пременопаузи [1, 4, 6, 9].

Наслідками дефіциту статевих стероїдів після менопаузи у тканинах жіночих статевих органів є анатомічні та гістологічні зміни:

- зниження вмісту колагену та гіалуронової кислоти,
- зниження рівня еластину,
- стоншення епітелію,
- зміни у функції гладком'язових клітин,
- збільшення щільності сполучної тканини,
- зменшення кровоносних судин.

Усі перераховані зміни призводять до зниження еластичності піхви, підвищення вагінального рН, а відтак – до змін вагінальної флори, а також підвищення чутливості до фізичного подразнення і травми [11, 12].

Слід зазначити, що наслідки ССМ здатні погіршувати якість життя жінки. На відміну від вазомоторних симптомів, які з часом можуть стати менш вираженими, симптоми ССМ прогресують і мають тенденцію до посилення, якщо не проводити лікування, крім того, такі симптоми майже ніколи не зникають спонтанно [1, 2, 5].

Так, за даними Інтернет-опитування проекту Insights, Views & Attitudes (VIVA) 3520 жінок у постменопаузі у шести країнах виявлено, що 45% з них мають симптоми ССМ, а 75% відчувають, що дані симптоми негативно вплинули на якість їхнього життя. Серед 500 жінок в опитуванні VIVA у США у 48% діагностовано вагінальний дискомфорт, а найпоширенішими симптомами були вагінальна сухість і біль під час статевого акту. Наслідками таких симптомів у жінок, які брали участь у проекті VIVA у США, стали:

- негативний вплив на їхнє життя (80%),
- негативний вплив на сексуальну близькість (75%),
- зменшення сексуального бажання (68%),
- відчуття себе старою (36%),
- негативні наслідки для шлюбу / стосунків (33%),
- негативний вплив на самооцінку (26%),
- зниження якості життя (25%) [7, 9, 13].

У таблиці наведені симптоми ССМ; також відзначаємо, що в одній пацієнтки може бути один або кілька симптомів.

На окрему увагу заслуговують жінки, які перенесли певні захворювання або процедури, що призводять до зниження синтезу естрогенів в організмі: хірургічне видалення обох яєчників, променевою терапією онкологічного захворювання, поліхіміотерапією, гормональне лікування онкологічного захворювання грудної залози [1, 3, 8, 12].

Слід зазначити, що зволікання з лікуванням ССМ може призвести до ускладнень. Зміни кислотного балансу у лужний бік зумовлюють виникнення вагінозів/вагінітів, а також посилюються проблеми із сечовипусканням.

### Симптоми сечостатевого синдрому у менопаузі

Симптом	Частота, %
Сухість піхви, печіння або свербіж	48
Надмірні виділення	11
Вагінальний свербіж	
Печіння або неприємні відчуття під час сечовипускання	11
Підвищення частоти інфекцій сечових шляхів (ІСШ)	8
Нетримання сечі	7
Дискомфорт, сухість або кровомазання під час статевого акту	6
Вкорочення і звуження піхвового каналу	5
	4

Отже, правильний підбір рослинних препаратів як альтернатива МГТ справляє значний вплив на сексуальне життя та емоційне самопочуття жінок у період менопаузи.

Для лікування жінок із ССМ зазвичай використовують низку вагінальних масел (на водній, силіконовій або масляній основі) і зволожувачів. Загалом лубриканти можна використовувати під час статевого акту, щоб зменшити подразнення тканин піхви, пов'язане з тертям. У той самий час вагінальні зволожувальні агенти тривалої дії можуть знижувати вагінальний рН до пременопаузального рівня. За даними двох досліджень доведено, що вагінальні зволожувальні засоби на основі гіалуронової кислоти мають таку саму ефективність для полегшення вульвовагінальних симптомів, як і місцеві вагінальні естрогени, тому можуть розглядатись як альтернатива лікуванню на основі естрогенів [7, 8, 11].

Давайте розберемо, які дані доказової медицини можуть свідчити на користь такого вибору лікування. Так, щодо впливу рослинних препаратів на епітеліальні клітини піхви (ЕКП) за базами даних MEDLINE (1966 – серпень 2017), Scopus (1990 – серпень 2017) та Cochrane Library (Cochrane Trials Central Register of Controlled, 2014) вивчено взаємозв'язок між менопаузальними проявами ССМ та дією олії примули, звіробою, кигнюка, червоної конюшини, олії авокадо та сої, кореневища циміцифуги, солодки червоної, женьшеню, насіння льону, олії примули вечірньої, ямсу, шавлії лікарської, гіалуронової кислоти [3, 6, 7, 9].

Оцінювали вплив препаратів на величину дозрівання (ВД) за формулою:

$$ВД = (\% \text{ проміжних клітин} \times 0,5) + (\% \text{ поверхневих клітин}).$$

Ефективність рослинних препаратів у лікуванні проявів ССМ пов'язують з їхньою фітоестрогенною дією. У дослідженні, присвяченому впливу препарату фенхеля, ромашки та шафрану на атрофію піхви у жінок у період менопаузи, встановлено його ефективність, зокрема у групі жінок, які страждали від ССМ, але не бажали використовувати МГТ з різних причин [7, 8, 9].

Окрім ізофлавоноїдів, у комплексному лікуванні проявів ССМ використовують гіалуронову кислоту (ГК) як важливий інгредієнт у препаратах місцевої дії. ГК є природним полісахаридом та одним з основних компонентів позаклітинного матриксу, наявним в епітелії багатьох тканин, включаючи піхву. ГК має здатність утримувати молекули води у тканинах, тому вважається природним резервуаром води в організмі,

який може підвищити рівень вологи у клітинах і полегшити симптоми атрофії.

За результатами багатьох проспективних обсерваційних досліджень щодо лікування відповідних захворювань, доведено добру переносимість препаратів, що містять ГК, завдяки збереженню консистенції тканин, полегшенню клітинної міграції при запаленні, покращенню стану тканин і процесів регенерації, а також відсутності побічних ефектів [2, 10, 15].

За останні роки отримано нові дані щодо ефективності продуктів, що вводять вагінально, разом з періодичним оцінюванням їхніх переваг, яке проводять лікарі та користувачі. Це дало можливість покращити якість життя жінок з ССМ, а також надати рекомендації щодо особливостей їхнього призначення та використання [2, 6, 12, 14].

На сьогоднішній день створено нові препарати з поєднанням зволожувальних і змащувальних властивостей. Так, застосовують негормональний препарат, який діє як зволожувач, мастило, а також посилювач та прискорювач відновлення атрофованої або пошкодженої слизової оболонки піхви.

На ринку України є препарат, який відповідає всім вимогам до альтернативної рослинної терапії проявів ССМ, – Гіаль-Мено. До складу препарату входять: ГК (у формі натрієвої солі) – 10 мг, токоферолу ацетат – 100 мг, екстракт центели азіатської – 60 мг, екстракт квіток ромашки – 50 мг, екстракт квіток календули лікарської – 60 мг, сік листя алое вера – 60 мг, які чинять зволожувальну, регенеративну, антиоксидантну, антисептичну, протизапальну дію для швидкого відновлення слизової оболонки піхви. Слід зазначити, що більшість засобів для лікування ССМ містять 5 мг ГК, а в складі Гіаль-Мено її вдвічі більше, що сприяє підвищенню його ефективності.

Вітамін Е у складі засобу сприяє відновленню трофіки тканин піхви, нормалізує рН та чинить антиоксидантну дію. Ефективним є вагінальне застосування саме високих доз вітаміну Е – щонайменше 100 мг. У цьому випадку вітамін Е зумовлює поліпшення відновлення клітин та зменшення симптомів диспареунії і може бути рекомендований як альтернатива місцевому естрогену при протипоказаннях або відмові пацієнтки від вживання гормональних препаратів [1, 2, 3, 15].

## ВИСНОВКИ

На нашу думку, медичні працівники повинні активніше інформувати жінок про симптоми ССМ та урогенітальні зміни, які часто виникають під час менопаузи, тому що досі багато жінок і не підозрюють, що сухість піхви, часті інфекції сечостатевої системи, дискомфорт під час сексуальних стосунків є наслідком дефіциту естрогенів, а не порушенням гігієнічних процедур, невірності їхніх партнерів, змін імунітету.

Слід обговорювати, що, на відміну від вазомоторних симптомів у менопаузі, які зазвичай полегшуються з часом, симптоми ССМ часто посилюються за відсутності лікування.

Сьогодні існують ефективні та безпечні безрецептурні продукти та доступні методи лікування. Жінки, які продовжують статеве життя у менопаузі, частіше помічають симптоми ССМ і звертаються по допомогу, але сексуально неактивні жінки також можуть отримати користь від інформованості про симптоми та лікування ССМ. На українському ринку до ефективних продуктів лікування симптомів ССМ у сексуально активних та неактивних жінок належать вагінальні супозиторії Гіаль-Мено.

## Відомості про авторів

**Давидова Юлія Володимирівна** – ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України», 04050, м. Київ, вул. Платона Майбороди, 8; тел.: (044) 483-80-67

**Лиманська Аліса Юрійвна** – ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України», 04050, м. Київ, вул. Платона Майбороди, 8; тел.: (044) 483-80-67

**Двуліт Марія-Мар'яна Петрівна** – Київська клінічна лікарня на залізничному транспорті №2, філія «Центр охорони здоров'я» АТ «Укрзалізниця», 01049, м. Київ, Повітрофлотський пр-т., 9; тел.: (044) 465-18-43

**Федорова Наталія Володимирівна** – КНП «Київський міський пологовий будинок №1», 01011, м. Київ, вул. Арсенальна, 5; тел.: (044) 284-82-82

## Information about the authors

**Davydova Yuliia V.** – SI «Institute of pediatrics, obstetrics and gynecology named academic Elena M. Lukyanova NAMS of Ukraine», 04050, Kyiv, 8 Platona Mayborody Str.; tel.: (044) 483-80-67

**Lymanska Alisa Yu.** – SI «Institute of pediatrics, obstetrics and gynecology named academic Elena M. Lukyanova NAMS of Ukraine», 04050, Kyiv, 8 Platona Mayborody Str.; tel.: (044) 483-80-67

**Dvulit Mariia-Mar'iana P.** – Kyiv Clinical Hospital on Railway Transport №2 Health Center Branch of Ukrzaliznytsia JSC, 01049, Kyiv, 9 Povitroflotsky Avenue; tel.: (044) 465-18-43

**Fedorova Nataliia V.** – CNE «Kyiv City Maternity Hospital №1», 01011, Kyiv, 5 Arsenalna Str.; tel.: (044) 284-82-82

## Сведения об авторах

**Давыдова Юлия Владимировна** – ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии имени академика Е.М. Лукьяновой НАМН Украины», 04050, г. Киев, ул. Платона Майбороды, 8; тел.: (044) 483-80-67

**Лиманская Алиса Юрьевна** – ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии имени академика Е.М. Лукьяновой НАМН Украины», 04050, г. Киев, ул. Платона Майбороды, 8; тел.: (044) 483-80-67

**Двулит Мария-Марьяна Петровна** – Киевская клиническая больница на железнодорожном транспорте № 2, филиал «Центр здравоохранения АО «Укрзалізниця», 01049, г. Киев, Воздухофлотский, 9; тел.: (044) 465-18-43

**Федорова Наталья Владимировна** – КНП «Киевский городской роддом № 1», 01011, г. Киев, ул. Арсенальная, 5; тел.: (044) 284-82-82

ПОСИЛАННЯ

1. Briggs P. Genitourinary syndrome of menopause. *Post Reprod Health*. 2020;26(2):111-4.
2. Da Silva AS, Baines G, Araklitis G, Robinson D, Cardozo L. Modern management of genitourinary syndrome of menopause. *Fac Rev*. 2021;10:25. doi: 10.12703/r/10-25.
3. Kim HK, Kang SY, Chung YJ, Kim JH, Kim MR. The recent review of the genitourinary syndrome of menopause. *J Menopausal Med*. 2015;21(2):65-71. doi: 10.6118/jmm.2015.21.2.65.
4. Mahdavian M, Mirzaei NK, Hosseinzadeh H, Mirzaeian S, Badiie AS, Esmaeili H. Effect of the Mixed Herbal Medicines Extract (Fennel, Chamomile, and Saffron) on Menopause Syndrome: a Randomized Controlled Clinical Trial. *J Caring Sci*. 2019;8(3):181-9. doi: 10.15171/jcs.2019.026.
5. Makara-Studzinska MT, Krys-Nowaczka KM, Jakiel G. Epidemiology of the symptoms of menopause - an intercontinental review. *Prz Menopauzalny*. 2014;13(3):203-11. doi: 10.5114/pm.2014.43827.
6. Manonai J, Chittacharoen A, Theppisai U, Theppisai H. Effect of Pueraria mirifica on vaginal health. *Menopause*. 2007;14(5):919-24. doi: 10.1097/gme.0b013e3180399486.
7. NAMS position statement. The 2020 genitourinary syndrome of menopause position statement of The North American Menopause Society. *Menopause*. 2020 Sep;27(9):976-92. doi: 10.1097/GME.0000000000001609.
8. Nappi RE, Murina F, Perrone G, Villa P, Biglia N. Clinical profile of women with vulvar and vaginal atrophy who are not candidates for local vaginal estrogen therapy. *Minerva Ginecol*. 2017;69(4):370-80. doi: 10.23736/S0026-4784.17.04064-3.
9. Palacios S, Combalia J, Emsellem C, Gaslain Y, Khorsandi D. Therapies for the management of genitourinary syndrome of menopause. *Post Reprod Health*. 2020;26(1):32-42. doi: 10.1177/2053369119866341.
10. Palacios S, Losa F, Dexeus D, Cortés J. Beneficial effects of a Coriolus versicolor-based vaginal gel on cervical epithelization, vaginal microbiota and vaginal health: a pilot study in asymptomatic women. *BMC Womens Health* 2017; 17:21. doi: 10.1186/s12905-017-0374-2.
11. Portman DJ, Gass MLS, Vulvovaginal Atrophy Terminology Consensus Conference Panel. Genitourinary syndrome of menopause: New terminology for vulvovaginal atrophy from the International Society for the Study of Women's Sexual Health and the North American Menopause Society. *Menopause*. 2014;21(10):1063-8. doi: 10.1097/GME.0000000000000329.
12. Rahmani Y, Chaleh KC, Shahmohammadi A, Safari S. Effect of Herbal Medicine on Vaginal Epithelial Cells: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Menopausal Med*. 2018;24(1):11-6. doi: 10.6118/jmm.2018.24.1.11.
13. Taylor M. Complementary and alternative approaches to menopause. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2015 Sep;44(3):619-48. doi: 10.1016/j.ecl.2015.05.008.
14. United Nations. World Population Prospects 2019: Highlights (ST/ESA/SER.A/423) [Internet]. New York: United Nations; 2019. 46 p. Available from: [https://population.un.org/wpp/Publications/Files/WPP2019\\_Highlights.pdf](https://population.un.org/wpp/Publications/Files/WPP2019_Highlights.pdf).
15. Parnan EA, Golmakani N, SharifSistani N, Taghi SM, Hasanzade MM, Sajadi TA. Comparing Two Treatment Methods of Vitamin E Suppository and Conjugated Estrogen Vaginal Cream on the Quality of Life in Menopausal Women with Vaginal Atrophy. *J Midwifery Reprod Health*. 2014;2(4):253-61. doi: 10.22038/JMRH.2014.3246.

*Стаття надійшла до редакції 01.11.2021. – Дата першого рішення 04.11.2021. – Стаття подана до друку 16.12.2021*



# Показники вітаміну D у динаміці вагітності у жінок з різними видами безплідності в анамнезі

Л.Є. Туманова, О.В. Коломієць

ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України», м. Київ

**Мета дослідження:** вивчення рівня вітаміну D у динаміці вагітності у жінок з різними видами безплідності в анамнезі. **Матеріали та методи.** Обстежено 127 жінок: I група – 35 вагітних, які мали в анамнезі ендокринну безплідність; II група – 37 жінок з безплідністю трубно-перитонеального генезу; III група – 30 вагітних, які мали в анамнезі безплідність трубно-перитонеального генезу у поєднанні з ендокринним фактором; IV (контрольна) група – 25 здорових вагітних без безплідності в анамнезі. Для визначення рівня 25-гідроксिवітаміну D застосовували метод двостадійного імуноферментного аналізу.

**Результати.** Недостатність та дефіцит вітаміну D у I триместрі вагітності мали по 5 (20,0%) жінок без безплідності в анамнезі, у III триместрі – 40% та 28% відповідно. Дефіцит 25-гідроксивітаміну D у I групі виявлено у 15 (42,9%) пацієнток у I триместрі та у 20 (57,1%) – у III триместрі, у II групі – у 10 (27,0%) та 17 (45,9%) осіб відповідно, у III групі – у 15 (50,0%) та 18 (60,0%) жінок відповідно.

Кількість хворих із дефіцитом вітаміну D протягом вагітності у групах хворих із безплідністю в анамнезі була достовірно більшою порівняно з вагітними без безплідності в анамнезі. Також серед пацієнток I, II та III груп протягом вагітності відзначено збільшену частку осіб з недостатністю вітаміну D порівняно з жінками IV групи.

**Заключення.** У динаміці вагітності серед жінок із безплідністю в анамнезі встановлено збільшення кількості осіб з недостатністю та дефіцитом вітаміну D, найбільшу частку яких виявлено серед вагітних з ендокринною безплідністю та безплідністю трубно-перитонеального генезу у поєднанні з ендокринним фактором.

**Ключові слова:** вагітність, безплідність, вітамін D.

## Vitamin D indicators in pregnancy dynamics in women with different types of infertility in their history

L.E. Tumanova, O.V. Kolomiets

**The objective:** to study the level of vitamin D in the dynamics of pregnancy in women with various types of infertility in history.

**Materials and methods.** 127 women were examined: I group – 35 pregnant women who had a history of endocrine infertility; II group – 37 women with tubal-peritoneal infertility; III group – 30 pregnant women who had a history of tubal-peritoneal infertility with endocrine factor; IV (control) group – 25 healthy pregnant women without a history of infertility. To determine the level of 25-hydroxyvitamin D, a two-stage ELISA method was used.

**Results.** Insufficiency and deficiency of vitamin D in the I trimester of pregnancy had 5 (20.0%) women without a history of infertility each, in the III trimester – 40% and 28% persons, respectively. Deficiency of 25-hydroxyvitamin D in the I group was detected in 15 (42.9%) patients in the I trimester and in 20 (57.1%) patients in the III trimester, in the II group – 10 (27.0%) and 17 (45.9%) persons, respectively, in the III group – 15 (50.0%) and 18 (60.0%) women, respectively.

The number of patients with vitamin D deficiency during pregnancy in the groups of patients with a history of infertility was significantly higher compared with pregnant women without a history of infertility. Also, an increased rate of persons with vitamin D deficiency was determined among patients of the I, II and III groups compared with women of the IV group.

**Conclusions.** In the dynamics of pregnancy an increase frequency of persons with insufficiency and deficiency of vitamin D was found among the women with a history of infertility, the largest rate of which was determined in pregnant women with endocrine infertility and tubal-peritoneal infertility in combination with an endocrine factor.

**Keywords:** pregnancy, infertility, vitamin D.

## Показатели витамина D в динамике беременности у женщин с разными видами бесплодия в анамнезе

Л.Е. Туманова, Е.В. Коломиец

**Цель исследования:** изучение уровня витамина D в динамике беременности у женщин с разными видами бесплодия в анамнезе.

**Материалы и методы.** Обследовано 127 женщин: I группа – 35 беременных, которые имели в анамнезе эндокринное бесплодие; II группа – 37 женщин с бесплодием трубно-перитонеального генеза; III группа – 30 беременных, которые имели в анамнезе бесплодие трубно-перитонеального генеза в сочетании с эндокринным фактором; IV (контрольная)

група – 25 здорових вагітних без бесплодия в анамнезі. Для определения уровня 25-гидроксивитамина D применяли метод двухстадийного иммуноферментного анализа.

**Результаты.** Недостаточность и дефицит витамина D в I триместре беременности имели по 5 (20,0%) женщин без бесплодия в анамнезі, в III триместре – 40% и 28% соответственно. Дефицит 25-гидроксивитамина D в I группе выявлен у 15 (42,9%) пациенток в I триместре и у 20 (57,1%) – в III триместре, во II группе – у 10 (27,0%) и 17 (45,9%) лиц соответственно, в III группе – у 15 (50,0%) и 18 (60,0%) женщин соответственно.

Количество больных с дефицитом витамина D в течение беременности в группах больных с бесплодием в анамнезі было достоверно больше по сравнению с беременными женщинами без бесплодия в анамнезі. Также среди пациенток I, II и III групп в течение беременности отмечена увеличенная доля лиц с недостаточностью витамина D по сравнению с женщинами IV группы.

**Заключение.** В динамике беременности среди женщин с бесплодием в анамнезі установлено увеличение количества лиц с недостаточностью и дефицитом витамина D, наибольшая доля которых выявлена среди беременных с эндокринным бесплодием и бесплодием трубно-перитонеального генеза в сочетании с эндокринным фактором.

**Ключевые слова:** беременность, бесплодие, витамин D.

На сьогодні існує достатньо доказів того, що порушення D-вітамінного статусу в організмі жінки призводить до порушень менструальної функції, статевого дозрівання, безпліддя, передчасного виснаження яєчників, патології вагітності. Установлено, що дефіцит вітаміну D підвищує ризик виникнення системних інфекцій та погіршує імунну відповідь організму. Крім того, недостатність вітаміну D знижує здатність макрофагів дозрівати, виробляти специфічні поверхневі антигени й фосфатазу (лізосомальну ферментну кислоту). Зменшується макрофагальне виділення цитокінів, хемокінів і  $H_2O_2$ , тобто порушується їхня антикробна функція [8,19,21,40].

Постало питання щодо нестачі вітаміну D у вагітних пацієнток, які мали різні види безплідності в анамнезі. Дедалі більше досліджень підтверджують прямий зв'язок між підвищеним ризиком захворіти на вірусні інфекції і нестачею вітаміну D, особливо у вагітних. Він відповідає за метаболізм, від нього залежить засвоєння кальцію, «сонячний» вітамін захищає від депресії і навіть розвитку цукрового діабету. Низький рівень вітаміну D безпосередньо пов'язаний зі швидкою стомлюваністю і хронічною втомою. Біль у кістках, м'язах і навіть суглобах може також бути ознакою нестачі вітаміну D.

Загальновідомо, що будь-яка вагітність, навіть у здорової жінки, супроводжується значними гормональними змінами [1, 2, 18, 20]. А вагітність після лікування безплідності, як ендокринного, так і трубно-перитонеального генезу, відрізняється значним відсотком акушерських і перинатальних ускладнень.

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, 21, 38]. За даними експертів Всесвітньої організації охорони здоров'я, у світовій популяції зареєстровано понад 116 млн жінок із СПКЯ [3, 17, 22, 39].

Пов'язані з репродуктивною функцією і вагітністю ризики у пацієнток із СПКЯ включають гестаційний діабет, гіпертензію вагітних, прееклампсію, передчасні пологи й перинатальні ускладнення. Що стосується соматичних наслідків СПКЯ, то 80% жінок із цим синдромом страждають на ожиріння або мають надмірну масу тіла, а також інсулінорезистентність із асоційованою

компенсаторною гіперінсулінемією. Останні відіграють помітну роль у розвитку деяких фенотипових особливостей СПКЯ, а разом із дисфункцією  $\beta$ -клітин збільшують ризик розвитку інших метаболічних відхилень, таких, як цукровий діабет 2-го типу, гіпертонія, дисліпідемія та серцево-судинні захворювання. Слід зазначити, що інсулінорезистентність та гіперінсулінемія є проявами метаболічної дисфункції, тому часто наявні й у більшості худорлявих жінок із СПКЯ [5, 16, 23, 37].

Метаболічні розлади при СПКЯ мають складну природу. За даними серії досліджень, одним із факторів, що зумовлюють їхнє виникнення, є дефіцит в організмі вітаміну D [9, 24]. Вітамін D впливає одразу на декілька ланок патогенезу СПКЯ [6, 14, 15, 24]:

- дефіцит вітаміну D особливо часто відзначають у жінок, у яких СПКЯ поєднується з ожирінням. Існує думка, що ожиріння може призводити до зменшення рівня циркулюючого у крові вітаміну D через затримку його у жировій тканині. А зв'язок цього мікроелемента із розвитком інсулінорезистентності ще більше погіршує прогноз у таких пацієнток;
- дефіцит вітаміну D призводить до порушення кальцієвого обміну та атрезії фолікулів;
- через нестачу вітаміну D в організмі знижується рівень глобуліну, що зв'язує статеві гормони (ГЗСГ), й одночасно зростає рівень андрогенів;
- зниження концентрації вітаміну D спричинює зменшення рівня кальцитріолу, внаслідок чого порушується секреція інсуліну й виникає інсулінорезистентність (фактор ризику розвитку СПКЯ) [7, 25, 29, 36].

Оскільки на сьогодні існує достатньо доказів того, що порушення D-вітамінного статусу організму зумовлює розвиток СПКЯ, це дає підстави рекомендувати визначення рівня 25-гидроксикальциферолу [25(ОН)D] у плазмі крові для своєчасного виявлення та корекції гіповітамінного стану у жінок із зазначеною патологією. Призначення вітаміну D при СПКЯ дозволяє гармонізувати роботу органів ендокринної та репродуктивної систем [8,26,30,35].

Отже, вітаміни групи D (D1–D6) – це сукупність біологічно активних речовин, головною функцією яких є забезпечення всмоктування кальцію і фосфору з продуктів харчування у тонкому кишечнику, участь у регуляції розмноження клітин, кальцифікації кістки, обмінних процесів, стимуляція синтезу низки гормонів [13, 31].

**Дані вимірювання рівня 25-гідроксिवітаміну D у жінок з різними видами безплідності по групах у I та III триместрах, абс. число (%)**

Група	Кількість, n=127	25-гідроксिवітамін D ( норма > 75 нмоль/л)			
		I триместр		III триместр	
		Недостатність, 50–75 нмоль/л	Дефіцит, < 50 нмоль/л	Недостатність, 50–75 нмоль/л	Дефіцит, < 50 нмоль/л
I	35	10 (28,6)*	15(42,9)* <sup>Δ</sup> *	15(42,9) <sup>°</sup>	20(57,1)* <sup>°</sup>
II	37	17 (45,9)* <sup>Δ</sup>	10(27,0)* <sup>Δ</sup>	20(54,1)* <sup>Δ</sup>	17(45,9)* <sup>Δ</sup>
III	30	10(33,3)*	15(50)*	12(40)	18(60)*
IV	25	5(20)	5(20)	10(40)	7(28)

Примітки: \* – різниця достовірна щодо показників IV групи;

Δ – різниця достовірна відносно показників III групи;

° – різниця достовірна щодо показників II групи; p<0,05.

Основний метаболіт 25(OH)D – 25-гідроксикальциферол – відображає сумарну концентрацію вітаміну D у формах D3 (холекальциферол) і D2 (ергокальциферол); 1,25(OH)D – найбільш активна форма вітаміну D3, що утворюється при гідроксилюванні у нирках.

25(OH)D утворюється переважно у печінці за участю мікросомального ферменту 25-гідроксилази (гідроксилювання вітаміну D) і володіє помірною біологічною активністю [29]. Далі в крові переноситься у комплексі з транспортним білком і може депонуватися у жировій тканині.

Холекальциферол (вітамін D3) утворюється переважно в шкірі під дією ультрафіолетових променів. Джерелом ергокальциферолу (вітамін D2) слугує тільки їжа. Щодо дії в організмі людини, то вітаміни D2 і D3 схожі як якісно, так і кількісно.

Рівень 25(OH)D вважається найкращим індикатором вітаміну D в організмі. Дефіцит вітаміну D пов'язаний зі збільшенням ризику розвитку низки онкологічних захворювань, цукрового діабету, розсіяного склерозу, серцево-судинних захворювань, туберкульозу. Брак вітаміну D проявляється рахітом у дітей і остеомаліцією (зниженням мінералізації кісток) у дорослих, прояви дефіциту вітаміну D схожі з проявами гіперпаратиреоїдизму, який може розвиватися вторинно [9, 27, 31, 34].

Рівень вітаміну D може варіювати залежно від віку (зниження рівня у літніх людей), сезону, характеру вживаної їжі, етнічної та географічної популяції, незначно знижується під час вагітності [10, 11, 33].

Нестача вітаміну D призводить до порушення кальцієвого обміну, атрезії фолікулів, зниження стероїдзв'язувального білка та підвищення рівня андрогенів [12, 28, 32].

Було вивчено 25-гідроксивітамін D у вагітних у I та III триместрах як маркер D-дефіцитних станів і супутніх порушень регуляції кальцієвого обміну.

**Мета дослідження:** вивчення показників вітаміну D у динаміці вагітності у жінок з різними видами безплідності в анамнезі.

**МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ**

Вивчено зміни в обміні вітаміну D у 127 вагітних віком від 23 до 40 років з різними видами безплідності в анамнезі.

Пацієнтки були розподілені на групи по 35, 37, 30 і 25 жінок. В основі розподілення вагітних на групи лежить фактор безплідності:

- I група – 35 вагітних, які мали в анамнезі ендокринну безплідність,

- II група – 37 вагітних, які мали в анамнезі безплідність трубно-перитонеального генезу,

- III група – 30 вагітних, які мали в анамнезі поєднану безплідність: трубно-перитонеального генезу з ендокринним,

- IV (контрольна) група – 25 здорових вагітних, які не мали безплідності в анамнезі.

Відбір пацієнток до I групи – з ендокринною безплідністю в анамнезі – включав вагітних із СПКЯ, гіперпролактинемією (ГП) та їхнім поєднанням. У жінок з безплідністю ендокринного генезу в анамнезі найчастіше виявляли СПКЯ і або у поєднанні з гіперпролактинемією. СПКЯ у 75% випадків супроводжувався метаболічним синдромом, ожирінням, інсуліно-резистентністю.

До II групи – із трубно-перитонеальним генезом безплідності – увійшли вагітні, які мали в анамнезі: позаматкові вагітності, сактосальпінгси, хронічні рецидивні сальпінгофорити, хронічні метрити.

До III групи увійшли найтяжчі пацієнтки, які мали в анамнезі поєднання гормонального (СПКЯ та ГП) і трубно-перитонеального факторів безплідності перед даною вагітністю.

Для визначення рівня 25-гідроксивітаміну D застосовували метод двостадійного імуноферментного аналізу конкурентного зв'язування на аналізаторі DxI 800 Beckman Coulter Inc, США. Аналітичні межі 25-гідроксивітаміну D: <50 нмоль/л – дефіцит, 50–75 нмоль/л – недостатність, > 75 нмоль/л – норма.

Пацієнтки, які брали участь у дослідженні, дали інформовану згоду на оброблення своїх персональних даних та дослідження крові на визначення рівнів 25-гідроксивітаміну D під час вагітності.

Достовірність для відносних величин оцінювали за методом кутового перетворення Фішера.

**РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ**

Було вивчено обмін вітаміну D шляхом вимірювання 25-гідроксивітаміну D у жінок з різними видами безплідності в анамнезі по групах у I та III триместрах вагітності.

Оцінюючи дані вимірювання концентрації 25-гідроксивітаміну D у жінок з різними видами безплідності по групах у I триместрі виявлено його недостатність у I групі

– у 10 (28,6%) пацієнток у I триместрі і у 15 (42,9%) – у III триместрі; у III групі – у 10 (33,3%) пацієнток у I триместрі і у 12 (40%) – у III триместрі. У той самий час недостатність 25-гідроксивітаміну D у жінок II групи спостерігалася у 17 (45,9%) пацієнток у I триместрі і у 20 (54,1%) – у III триместрі і у IV групі – у 5 (20) пацієнток у I триместрі і у 10 (40%) пацієнток у III триместрі (таблиця).

Тобто, недостатність вітаміну D була у всіх пацієнток. Найбільш високі показники спостерігалися у жінок з ендокринною та поєднаною безплідністю.

Аналізуючи показники 25-гідроксивітаміну D у жінок з різними видами безплідності по групах у I і III триместрах, виявлено його дефіцит:

– у I групі – у 15 (42,9%) пацієнток у I триместрі і у 20 (57,1%) – у III триместрі;

– у III групі – у 15 (50,0%) пацієнток у I триместрі і у 18 (60%) – у III триместрі;

– у II групі – у 10 (27,0%) пацієнток у I триместрі і у 17 (45,9%) – у III триместрі;

– у IV групі – у 5 (20%) пацієнток у I триместрі і у 7 (28%) пацієнток – у III триместрі (див. таблицю).

Усе це доводить необхідність постійно контролювати рівень вітаміну D під час вагітності та призначати відповідне лікування.

## ВИСНОВКИ

1. Протягом вагітності у жінок з безплідністю в анамнезі фіксують зростання недостатності та дефіциту вітаміну D. Найвищі показники спостерігалися у вагітних з ендокринною та поєднаною безплідністю в анамнезі.

2. У жінок, які не мали безплідності в анамнезі, у III триместрі реєстрували дефіцит вітаміну D, що сягав 28%, а недостатність – 40%.

## Відомості про авторів

**Туманова Лариса Євгенівна** – Відділення лікування та профілактики гнійно-запальних захворювань в акушерстві ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України», 04050, м. Київ, вул. Платона Майбороди, 8

ORCID: 0000-0002-4202-943X

**Коломієць Олена Володимирівна** – Відділення лікування та профілактики гнійно-запальних захворювань в акушерстві ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України», 04050, м. Київ, вул. Платона Майбороди, 8; тел.: (044) 483-22-31. *E-mail: doct\_helen@ukr.net*

ORCID:0000-0003-4511-1663

## Information about the authors

**Tumanova Larysa E.** – Department of Prevention and Treatment of Pus-inflammatory Diseases in Obstetrics State Institution «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named academic

O.M. Lukyanova of NAMS of Ukraine», 04050, Kyiv, str. Platona Mayborody, 8

ORCID: 0000-0002-4202-943X

**Kolomiets Olena V.** – Department of Prevention and Treatment of Pus-inflammatory Diseases in Obstetrics State Institution «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named academic O.M. Lukyanova of NAMS of Ukraine», 04050, Kyiv, str. Platona Mayborody, 8; tel.: (044) 483-22-31. *E-mail: doct\_helen@ukr.net*

ORCID:0000-0003-4511-1663

## Сведения об авторах

**Туманова Лариса Евгеньевна** – Отделение лечения и профилактики гнойно-воспалительных заболеваний в акушерстве ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии имени академика Е.М. Лукьяновой НАМН Украины», 04050, г. Киев, ул. Платона Майбороды, 8

ORCID: 0000-0002-4202-943X

**Коломиец Елена Владимировна** – Отделение лечения и профилактики гнойно-воспалительных заболеваний в акушерстве ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии имени академика Е.М. Лукьяновой НАМН Украины», 04050, г. Киев, ул. Платона Майбороды, 8; тел.: (044) 483-22-31. *E-mail: doct\_helen@ukr.net*

ORCID:0000-0003-4511-1663

## ПОСИЛАННЯ

- Hanzhyi Ilu. Kliniko-patohenetychnе obgruntuvannya profilaktyky ta likuvannya syndromu polikistoznykh yaiechnykh u zhynok riznykh vikovykh hrup [avtoreferat]. Kyiv: DU Instytut pediatrii, akusherstva i hinekologii NAMN Ukrainy; 2013. 36 s.
- Komisarenko Yul. Vitamin D ta yoho rol u rehuliatcii metabolichnykh rozladiiv. Lektsii, ohliady, novyny. 2013;4:51-4.
- Kaminskyi W, Tatarchuk TF, Dubossarska YUO, Dubossarska ZM. Natsionalnyi konsensus shchodo vedennia patsientok iz hiperandroheniieiu. Reprod endokrynol. 2016;4(30):3-15.
- Pyrohova V. Suchasni trendy v likuvanni syndromu polikistoznykh yaiechnykh. Hazeta Zdorovia Ukrainy. 2019;2(34):28-9.
- Povorozniuk W, Balatska NI. Defitsyt vitaminu D u naseleння Ukrainy ta chynnyky ryzyku yoho rozvytku. Reproduk Endokrynol. 2013;5(13):7-13.
- Semenyna HB. Osoblyvosti perebihu vahitnosti i polohiv u zhynok z hiperandroheniiami yaiechnykovoho ta nadnyrnkovoho henezu, prekontseptsiiina pidhotovka i prohnozuvannya uskladnen [avtoreferat]. Lviv: LNMU imeni Danyla Halytskoho; 2012. 36s.
- Semin SG, Volkova LV, Moiseev AB, Nikitina NV. Perspektivy izucheniya biologicheskoy roli vitaminu D. Pediatriya. Zhurn im. G.N. Speranskogo. 2012;91(2):122-31.
- Tatarchuk TF. Syndrom polikistoznykh yaiechnykh i defitsyt vitaminu D: suchasni dani ta rekomendatsii. Med hazeta Zdorovia Ukrainy (spets vyp Akusherstvo, Hinekologhiia, Reproduktohiia). 2021;4(45):17.
- Tatarchuk TF, Bulavenko OV, Kapshuk IM, Tarnopolska VO. Nedostatnist vitaminu D v henezi porushen reproductyvnogo zdorovia. Ukr med chasopys. 2015;5(109)-IX /X:56-61.

10. Shvarts GYa. Vitamin D, D-gormon i alfa-kaltsidiol: meditsynskie, molekulyarno-biologicheskie i farmakologicheskie aspekty. Ukr revmatol zhurn. 2009;3:63-9.
11. Baker AM, Haeri S, Camargo CA, Stuebe AM, Boggess KA. First-trimester maternal vitamin D status and risk for gestational diabetes (GDM) a nested case-control study. Diabetes Metab Res Rev. 2011;28(2):164-8. doi: 10.1002/dmrr.1282.
12. Bodnar LM, Catov JM, Simhan HN, Holick MF, Powers RW, Roberts JM. Maternal vitamin D deficiency increases the risk of preeclampsia. J Clin Endocrinol Metab. 2007;92(9):3517-22.
13. Bodnar LM, Krohn MA, Simhan HN. Maternal vitamin D deficiency is associated with bacterial vaginosis in the first trimester of pregnancy. J Nutr. 2009;139(6):1157-61. doi: 10.3945/jn.108.103168.
14. Cardus A, Panizo S, Encinas M, Xavier D, Carne G, Mart A, et al. 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> regulates VEGF production through a vitamin D response element in the VEGF promoter. Atherosclerosis. 2009;204(1):85-9. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2008.08.020.
15. Donoso MA, Mu oz-Calvo MT, Barrios V, Garrido G, Hawkins F, Argente J. Increased circulating adiponectin levels and decreased leptin/soluble leptin receptor ratio throughout puberty in female ballet dancers: association with body composition and the delay in puberty. Eur J Endocrinol. 2010;162(5):905-11. doi: 10.1530/EJE-09-0874.
16. Evans KN, Nguyen L, Chan J, Innes BA, Bulmer JN, Kilby MD, et al. Effects of 25-hydroxyvitamin D<sub>3</sub> and 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> on cytokine production by human decidua cells. Biol Reprod. 2006;75(6): 816-22. doi: 10.1095/biolreprod.106.054056.
17. Grant W.B. Role of vitamin D in up-regulating VEGF and reducing the risk of pre-eclampsia. Clin Sci (Lond.). 2009;116(12):871. doi: 10.1042/CS20080562.
18. Grundmann M, Von Versen-H yncck F. Vitamin D-roles in women's reproductive health? Reprod Biol Endocrinol. 2011;9:146. doi: 10.1186/1477-7827-9-146.
19. Haugen M, Brantsaeter AL, Trogstad L, Alexander J, Roth C, Magnus P, et al. Vitamin D supplementation and reduced risk of preeclampsia in nulliparous women. Epidemiol. 2009;20(5):720-6. doi: 10.1097/EDE.0b013e3181a70f08.
20. Heaney RP. Vitamin D in health and disease. Clin. J Am Soc Nephrol. 2008;3(5):1535-41. doi: 10.2215/CJN.01160308.
21. Hensel KJ., Randis TM, Gelber SE, Ratner AJ. Pregnancy-specific association of vitamin D deficiency and bacterial vaginosis. Am J Obstet Gynecol. 2011;204(1):41-9. doi: 10.1016/j.ajog.2010.08.013.
22. Holick MF. Vitamin D deficiency. N Engl J Med. 2007;357(3): 266-81. doi: 10.1056/NEJMr070553.
23. Hollis BW, Johnson D, Hulsey TC, Ebeling M, Wagner CL Vitamin D supplementation during pregnancy: double-blind, randomized clinical trial of safety and effectiveness. J Bone Miner Res. 2011;26(10):2341-57. doi: 10.1002/jbmr.463.
24. Krul-Poel YH, Shackey C, Louwers Y, Lips P, Lambalk CB, Laven JSE, et al. The role of vitamin D in metabolic disturbances in polycystic ovary syndrome: a systematic review. Eur J Endocrinol. 2013;169(6):853-65. doi: 10.1530/EJE-13-0617.
25. Lau SL, Gunton JE, Athayde NP, Byth K, Cheung NW. Serum 25-hydroxyvitamin D and glycated haemoglobin levels in women with gestational diabetes mellitus. Med J Aust. 2011;194(7):334-7. doi: 10.5694/j.1326-5377.2011.tb03000.x.
26. Liu NQ, Kaplan AT, Lagishetty V, Ouyang YB, Ouyang Y, Simmons CF, et al. Vitamin D and the regulation of placental inflammation. J Immunol. 2011;186(10):5968-74. doi: 10.4049/jimmunol.1003332.
27. Maghbooli Z, Hossein-Nezhad A, Karimi F, Shafaei A-R, Larijani B. Correlation between vitamin D3 deficiency and insulin resistance in pregnancy. Diabetes Metab Res Rev. 2008;24(1):27-32. doi: 10.1002/dmrr.737.
28. Morris HA, Anderson PH. Autocrine and paracrine actions of vitamin D. Clin Biochem Rev. (2010) 31(4): 129-38.
29. Ozkan S, Jindal S, Greenesid K, Shu J, Zeitian G, Hickmon C, et al. Replete vitamin D stores predict reproductive success following in vitro fertilization. Fertil Steril. 2009;94(4):1314-9. doi: 10.1016/j.fertnstert.2009.05.019.
30. Parikh G, Varadinova M, Suwandi P, Araki T, Rosenwaks Z, Poretsky L, et al. Vitamin D regulates steroidogenesis and insulin-like growth factor binding protein-1 (IGFBP-1) production in human ovarian cells. Horm Metab Res. 2010;42(10):754-7. doi: 10.1055/s-0030-1262837.
31. Ranjizad F, Mahban A, Shemirani AI, Touraj M, Mohsen V, Nikzamid A, et al. Influence of gene variants related to calcium homeostasis on biochemical parameters of women with polycystic ovary syndrome. J Assist Reprod Genet. 2011;28(3):225-32. doi: 10.1007/s10815-010-9506-4.
32. Rashidi B, Haghollahi F, Shariat M, Zayerii F. The effects of calcium-vitamin D and metformin on polycystic ovary syndrome: a pilot study. Taiwan J Obstet Gynecol. 2009;48(2):142-7. doi: 10.1016/S1028-4559(09)60275-8.
33. Saraf R, Morton SM, Camargo CA Jr, Grant CC. Global summary of maternal and newborn vitamin D status – a systematic review. Matern Child Nutr. 2015 [Epub ahead of print]. doi: 10.1111/mcn.12210.
34. Sheth JJ, Shah A, Sheth FJ, Trivedi S, Lele M, Shah N, et al. Does vitamin D play a significant role in type 2 diabetes? BMC Endocr Disord. 2015;15:5.
35. Smolikova K, Mlynarcikova A, Scsukova S. Effect of 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> on progesterone secretion by porcine ovarian granulosa cells. Endocr Regul. 2013;47(3):123-31. doi: 10.4149/endo.2013.03.123.
36. Thomson RL, Spedding S, Brinkworth GD, Noakes M, Buckley JD. Seasonal effects on vitamin D status influence outcomes of lifestyle intervention in overweight and obese women with polycystic ovary syndrome. Fertil Steril. 2013;99(6):1779-85. doi: 10.1016/j.fertnstert.2012.12.042.
37. Thys-Jacobs S, Donovan D, Pappadopoulos A, Sarrel P, Bilezikian JP. Vitamin D and calcium dysregulation in the polycystic ovarian syndrome. Steroids. 1999;64(6):430-35. doi: 10.1016/s0039-128x(99)00012-4.
38. Wehr E, Pieber TR, Obermayer-Pietsch B. Effect of vitamin D<sub>3</sub> treatment on glucose metabolism and menstrual frequency in polycystic ovary syndrome women: a pilot study. J Endocrinol Invest. 2011;34(10):757-63. doi: 10.3275/7748.
39. Wehr E, Trummer O, Giuliani A, Gruber H-J, Pieber TR, et al. Vitamin D-associated polymorphisms are related to insulin resistance and vitamin D deficiency in polycystic ovary syndrome. Eur J Endocrinol. 2011;164(5):741-9. doi: 10.1530/EJE-11-0134.
40. Yildizhan R, Kurdoglu M, Adali E, Kolusari A, Yildizhan B, Sahin HG, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D concentrations in obese and non-obese women with polycystic ovary syndrome. Arch Gynecol Obstet. 2009;280(4):559-63. doi: 10.1007/s00404-009-0958-7.

Стаття надійшла до редакції 29.10.2021. – Дата першого рішення 02.11.2021. – Стаття подана до друку 14.12.2021

# Інфекції сечовивідних шляхів у жінок

**С.В. Кушніренко**

Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, м. Київ

Інфекції сечовивідних шляхів (ІСШ) є одними з найпоширеніших бактеріальних інфекцій, які спричинені як грамнегативними, так і грампозитивними видами мікроорганізмів. Стаття присвячена огляду літератури, клінічних настанов та рекомендацій у висвітленні і обговоренні менеджменту ІСШ. Розглянуто класифікації ІСШ різних медичних товариств. Наведено сучасні погляди про проблему неускладненого циститу – його поширення, фактори виникнення, представлено новітні рекомендації для діагностичного оцінювання. Описано терапевтичні підходи до лікування ІСШ, які базуються на доцільності призначення антимікробної терапії, продемонстровано її переваги. Надано рекомендації та наведено схеми застосування антимікробної терапії для лікування неускладненого циститу як у чоловіків, так і жінок.

Препаратом першої лінії лікування неускладненого циститу є фосфоміцину трометамол. У статті наведено фармакологічні властивості фосфоміцину, показання та особливості його застосування, взаємодію з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодії, переваги, схеми призначення, курси терапії та дози, лікування патології сечостатевої системи у вагітних. Також представлено альтернативні засоби лікування неускладненого циститу.

Наведено поняття «рецидивна ІСШ». Описана терапія постійної та інтермітуючої антимікробної профілактики рецидивних ІСШ, яка подана в останніх клінічних настановах Європейської асоціації урологів за 2021 рік.

Представлено такі стратегії, як антимікробні програми управління, щоб покращити клінічні результати, зменшити несприятливі ефекти та ризик розвитку резистентності і забезпечити економічно ефективне лікування.

**Ключові слова:** *інфекції сечовивідних шляхів, жінки, лікування, профілактика, фосфоміцини.*

## Urinary tract infections in women

**S.V. Kushnirenko**

Urinary tract infections (UTIs) are among the most common bacterial infections that cause by both gram-negative and gram-positive microorganisms. The article is devoted to a review of the literature, clinical guidelines and recommendations about the discussion of UTI management. The classifications of UTI of different medical societies are presented in the manuscript. The modern views on the problem of uncomplicated cystitis – its rate, factors of occurrence, the latest recommendations for diagnostic assessment are described. The therapeutic approaches to the treatment of UTI are presented, based on the advisability of prescribing antimicrobial therapy, and its advantages are demonstrated. The recommendations and schemes for the use of antimicrobial therapy for the treatment of uncomplicated cystitis in both men and women are given.

The first-line treatment for uncomplicated cystitis is fosfomycin trometamol. The article presents the pharmacological properties of fosfomycin, indications and features of its use, interactions with other drugs and other types of interactions, advantages, prescription regimens, courses of therapy and doses, treatment of pathology of the genital and urinary systems in pregnant women. Alternative treatment for uncomplicated cystitis is also presented.

The concept of “recurrent UTI” is set. The therapy for persistent and intermittent antimicrobial prophylaxis of recurrent UTIs is described according to the latest clinical guidelines of the European Association of Urology for 2021. Strategies such as antimicrobial management programs are presented to improve clinical outcomes, reduce adverse effects and the risk of developing resistance, and provide effective treatment.

**Keywords:** *urinary tract infections, women, treatment, prevention, fosfomycin.*

## Инфекции мочевыводящих путей у женщин

**С.В. Кушніренко**

Инфекции мочевыводящих путей (ИМП) являются одними из наиболее распространенных бактериальных инфекций, которые вызывают как грамотрицательные, так и грамположительные виды микроорганизмов. Статья посвящена обзору литературы, клинических наставлений и рекомендаций в освещении и обсуждении менеджмента ИМП. Рассмотрены вопросы классификаций ИМП разных медицинских обществ. Приведены современные взгляды на проблему неосложненного цистита – его распространение, факторы возникновения, представлены новейшие рекомендации для диагностической оценки. Описаны терапевтические подходы к лечению ИМП, основанные на целесообразности назначения антимикробной терапии, продемонстрированы ее преимущества. Даны рекомендации и приведены схемы применения антимикробной терапии для лечения неосложненного цистита как у мужчин, так и у женщин.

Препаратом первой линии лечения неосложненного цистита является фосфоміцину трометамол. В статье представлены фармакологические свойства фосфоміцину, показания и особенности его применения, взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействия, преимущества, схемы назначения, курсы терапии и дозы, лечение патологии мочеполовой системы у беременных. Также представлены альтернативные средства лечения неосложненного цистита.

Приведено понятие «рецидивирующая ИМП». Описана терапия постоянной и интермиттирующей антимікробной профилактики рецидивирующих ИМП, представленная в последних клинических руководствах Европейской ассоциации урологов за 2021 год. Представлены такие стратегии, как антимікробные программы управления, чтобы улучшить клинические результаты, уменьшить неблагоприятные эффекты и риск развития резистентности и обеспечить эффективное лечение.

**Ключевые слова:** *инфекции мочевыводящих путей, женщины, лечение, профилактика, фосфоміцины.*

Інфекції сечовивідних шляхів (ІСШ) є одними з найпоширеніших бактеріальних інфекцій, спричинених як грамнегативними, так і грампозитивними видами.

Найпоширеніший збудник як неускладнених, так і ускладнених ІСШ – це уропатогенна *E.coli*. Для неускладнених ІСШ іншими збудниками (у порядку поширеності) є *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus saprophyticus*, *Enterococcus faecalis*, *Streptococcus* групи В, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus* і *Candida* spp. Для ускладнених ІСШ іншими збудниками (у порядку поширеності) є *Enterococcus* spp., *Kl. pneumoniae*, *Candida* spp., *S. aureus*, *P. mirabilis*, *P. aeruginosa* та ін. [7].

Існують різні системи **класифікації ІСШ**. Найбільш широко використовують ті, що розроблені Центрами контролю та профілактики захворювань США (CDC), Товариством інфекційних захворювань Америки (IDSA), Європейським товариством клінічної мікробіології та інфекційних захворювань (ESCMID), а також Food and Drug Administration США (FDA). Сьогоднішні рекомендації щодо ІСШ часто використовують концепцію неускладненої та ускладненої ІСШ з низкою модифікацій. У 2011 р. Секція інфекцій в урології Європейської асоціації урологів (EAU) запропонувала систему класифікації ORENUC на основі клінічної картини ІСШ, анатомічного рівня ІСШ, ступеня тяжкості інфекції, категоризації факторів ризику та наявності відповідної антимікробної терапії [2].

Класифікація ІСШ, прийнята у Наставах з урологічних інфекцій EAU, наведена у табл. 1.

**Неускладнений цистит** визначається як гострий, спорадичний або рецидивний цистит у невагітних жінок без відомих анатомічних і функціональних відхилень у сечовивідних шляхах або супутніх захворювань.

Майже половина всіх жінок стикається хоча б з одним епізодом циститу протягом свого життя. Майже кожна третя жінка має принаймні один епізод циститу у віці до 24 років. Фактори ризику включають: статевий акт, використання сперміцидів, новий статевий партнер, мати з ІСШ в анамнезі та ІСШ в дитинстві. Більшість випадків неускладненого циститу спричинює *E.coli* [2].

Діагноз неускладненого циститу з високою ймовірністю може бути встановлений на підставі зосередженого анамнезу (симптомів порушень функції нижніх сечових шляхів (дисурія, частота та ургентність) та відсутності виділень з піхви. У літніх жінок симптоми порушень роботи сечостатевої системи не обов'язково пов'язані з циститом.

Рекомендації для діагностичного оцінювання неускладненого циститу наведені у табл. 2.

Рекомендується антимікробна терапія, оскільки клінічний успіх значно більший у жінок, які отримували антимікробні препарати, порівняно з плацебо. Під час вибору антимікробної терапії слід керуватися:

- спектром і моделлю чутливості етіологічних патогенів;
- ефективністю за конкретним показанням у клінічних дослідженнях;
- переносимістю і наявністю побічних реакцій;
- несприятливим екологічним впливом;
- витратами;
- доступністю [2].

Відповідно до цих принципів та наявних моделей чутливості в Європі пропонують лікування першої лінії пероральне застосування фосфоміцину трометамолу 3 г одноразово, або півмецилінаму 400 мг тричі на добу протягом 3–5 діб, або нітрофурантоїну (наприклад, нітрофурантоїну моногідрат/макрористал 100 мг двічі на добу протягом 5 діб). Альтернативні протимікробні засоби включають триметоприм окремо або в комбінації з сульфаметоксазолом.

Амінопеніциліни більше не придатні для емпіричної терапії через високу резистентність *E. coli* у всьому світі. Амінопеніциліни в комбінації з інгібітором бета-лактамаз, таким, як ампіцилін/сульбактам або амоксицилін/клавуланова кислота, не рекомендуються для емпіричної терапії через екологічні побічні ефекти, але можуть використовуватися в окремих випадках.

Короткі курси антимікробної терапії також можна розглядати для лікування циститу під час вагітності, але не всі антимікробні засоби підходять вагітним. Зазначено можна застосовувати пеніциліни, цефалоспори́ни, фосфоміцин, нітрофурантоїн (не у разі дефіциту глюкозо-6-фосфатдегідрогенази та в кінці вагітності),

Таблиця 1

**Класифікація інфекцій сечових шляхів**

Класифікація ІСШ	
Неускладнені ІСШ	Гостра, спорадична або рецидивна нижня (неускладнений цистит) та/або верхня (неускладнений пієлонефрит) ІСШ, обмежена невагітними жінками без відомих анатомічних і функціональних відхилень у сечовивідних шляхах або супутніх захворювань
Ускладнені ІСШ	Усі ІСШ, які не визначені як неускладнені. Ризик розвитку ІСШ у пацієнтів з підвищеною ймовірністю ускладненого перебігу: тобто всі чоловіки, вагітні, пацієнти з відповідними анатомічними або функціональними аномаліями сечових шляхів, постійними сечовими катетерами, захворюваннями нирок та/або з іншими супутніми імунодефіцитними захворюваннями, цукровим діабетом
Рецидивні ІСШ	Рецидиви неускладнених та/або ускладнених ІСШ з частотою не менше трьох ІСШ на рік або двох ІСШ за останні 6 міс
Катетер-асоційовані ІСШ	Катетер-асоційовані ІСШ належать до ІСШ, що виникають у людини, сечовивідні шляхи якої у цей час катетеризовані або у якої був встановлений катетер протягом останніх 48 год
Уросепсис	Уросепсис визначається як небезпечна для життя дисфункція органів, спричинена дизрегульованою реакцією хазіяна на інфекцію, що локалізується у сечовивідних шляхах та/або чоловічих статевих органах

## Рекомендації для діагностичного оцінювання неускладненого циститу (EAU 2021)

Резюме доказів	LE
Точний діагноз неускладненого циститу може бути заснований на сфокусованому анамнезі симптомів нижніх сечових шляхів і відсутності виділень з піхви або подразнення	2b
Діагностика неускладненого циститу у жінок, у яких немає інших факторів ризику виникнення ускладнених інфекцій сечовивідних шляхів на підставі: <ul style="list-style-type: none"> <li>сфокусованого анамнезу симптомів нижніх сечових шляхів (дизурія, частота та ургентність);</li> <li>відсутність виділень з піхви або подразнення</li> </ul>	
Застосовуйте аналіз сечі для діагностики гострого неускладненого циститу	
Посів сечі слід проводити у таких ситуаціях: <ul style="list-style-type: none"> <li>підозра на гострий пієлонефрит;</li> <li>симптоми, які не зникають або рецидивують протягом чотирьох тижнів після завершення лікування;</li> <li>жінки з атипичними симптомами;</li> <li>вагітні</li> </ul>	

триметоприм (не у I триместрі) та сульфаніламід (не в останньому триместрі) [2].

Рекомендовані схеми антимікробної терапії при неускладненому циститі наведені у табл. 3.

**Фосфоміцин** – бактерицидний антибіотик, що виробляється зокрема *Streptomyces fradiae*, відкритий іспанською командою з компанії пеніцилінів та антибіотиків (Compañía Española de Penicilina y Antibióticos) у 1969 р. З того часу фосфоміцин використовують у багатьох країнах для різних показань, як для внутрішньовенного введення (динатрієва сіль), так і для перорального застосування (кальцієва сіль або трометамол) [3].

У 1996 р. Управління з контролю за продуктами і ліками США (FDA) схвалило фосфоміцину трометамол, оральний антибіотик широкого спектра дії, для одноразового лікування гострого неускладненого циститу, спричиненого *Escherichia coli* або *Enterococcus faecalis*, у жінок. Фосфоміцин є бактерицидним проти грамнегативних і грампозитивних бактерій, включаючи *Enterobacteriaceae*, що продукують бета-лактамазу розширеного спектра дії.

Виходячи з його ефективності та безпеки, у рекомендаціях з клінічної практики Американського товариства інфекційних захворювань (IDSA) 2011 р. схвалено одноразову дозу фосфоміцину як препарат першої лінії для лікування неускладнених ІСШ [5].

Фосфоміцин використовується поза призначенням у режимі багаторазового дозування для лікування як неускладнених, так і ускладнених ІСШ, спричинених резистентними мікроорганізмами. Фосфоміцин добре переноситься, має низький рівень резистентності та рідко взаємодіє з іншими препаратами [7].

За останні роки використання фосфоміцину вражаюче зросло через значну частоту виявлення мікроорганізмів, стійких до багатьох лікарських засобів, для яких фосфоміцин, окремо або в комбінації, є альтернативою у лікуванні [4].

Фосфоміцин є засобом вибору для лікування циститу в імунокомпетентних пацієнтів, пацієнтів після трансплантації, вагітних і у педіатричних закладах. Препарат особливо корисний завдяки своїй

Таблиця 3

## Рекомендовані схеми антимікробної терапії при неускладненому циститі

Антимікробний	Добова доза	Тривалість терапії	Коментарі
<i>Перша лінія для жінок</i>			
Фосфоміцину трометамол	3,0 г одноразово	1 доба	Рекомендується тільки жінкам з неускладненим циститом
Нітрофурантоїн макрокристал	50-100 мг 4 рази на добу	5 діб	
Нітрофурантоїн моногідрат/макррокристал	100 мг 2 рази на добу	5 діб	
Нітрофурантоїн макрокристал пролонгованої дії	100 мг 2 рази на добу	5 діб	
Півмецилінам	400 мг 3 рази на добу	3–5 діб	
<i>Альтернативи</i>			
Цефалоспорини (наприклад цефадоксил)	500 мг 2 рази на добу	3 доби	Або зіставний
<i>Якщо модель місцевої резистентності для E. coli &lt; 20%</i>			
Триметоприм	200 мг 2 рази на добу	5 діб	Не у I триместрі вагітності
Триметоприм/сульфаметоксазол	160/800 мг 2 рази на добу	3 доби	Не в останньому триместрі вагітності
<i>Лікування у чоловіків</i>			
Триметоприм/сульфаметоксазол	160/800 мг 2 рази на добу	7 діб	Фторхінолони також можна призначати тільки чоловікам відповідно до результатів місцевого тесту на чутливість



## Рецидивні неускладнені ІСШ у жінок (AUA/CUA/SUFU Guideline, 2019)

Постійна профілактика	
ТМП	100 мг/добу
ТМП/СМК	40 мг/200 мг на добу, 40 мг/200 мг тричі на тиждень
Нітрофурантоїн	50 мг/добу, 100 мг/добу
Фосфоміцин	3 г кожні 10 діб
Інтермітуюча профілактика	
ТМП/СМК	40 мг/200 мг, 80 мг/400 мг
Нітрофурантоїн	50–100 мг
Цефалексин	250 мг

Примітки: ТМП – триметоприм, ТМП/СМК – триметоприм/сульфаметоксазол.

мікробіологічній активності та вживанні всередину при циститі [3].

**Урофосцин®** (ПАТ «Київмедпрепарат», Україна) – гранули для перорального розчину; 1 пакет-саше містить фосфоміцину трометамолу 5,631 г, що еквівалентно 3 г фосфоміцину.

Урофосцин® містить діючу речовину фосфоміцин у формі солі фосфоміцину трометамолу. Фосфоміцин є антибіотиком бактерицидної дії (похідне фосфонової кислоти). Він інгібує синтез клітинної стінки бактерій, блокуючи один з перших етапів синтезу пептидоглікану.

Фосфоміцин впливає на перший етап синтезу клітинної стінки бактерій. Структура фосфоміцину аналогічна структурі фосфоенолпіруватату. Саме тому він інактивує фермент енолпірувілтрансферазу, тим самим необоротно блокуючи конденсацію уридиндифосфат-N-ацетилглюкозаміну з фосфоенолпіруватом – одну з перших стадій синтезу клітинної стінки бактерій. Фосфоміцин також знижує адгезію бактерій на епітелії слизової оболонки сечового міхура, яка може бути провокувальним фактором розвитку рецидивних інфекцій.

Урофосцин® володіє широким спектром антибактеріальної дії, у тому числі на більшість грам-позитивних і грамнегативних мікроорганізмів, що спричинюють інфекції сечовивідних шляхів, а також пеніциліназопродукувальні штами. До сьогодні не було зареєстровано випадків перехресної резистентності з іншими антибактеріальними речовинами. Перехресна резистентність малоймовірна, оскільки фосфоміцин відрізняється від будь-якого іншого антибіотика за хімічною структурою та має унікальний механізм дії.

Після одноразового вживання 3 г фосфоміцину трометамолу концентрація в сечі 1800–3000 мкг/мл досягається через 2–4 год. Терапевтично ефективні концентрації (200–300 мкг/мл) зберігаються до 48 год після уведення; 40–50% дози виводиться із сечею протягом перших 48 год у незміненому вигляді.

Показаннями до призначення Урофосцину є: лікування гострих неускладнених інфекцій нижніх сечовивідних шляхів, спричинених чутливими до фосфоміцину мікроорганізмами, у чоловіків, дівчат віком від 12 років та жінок, профілактика рецидивних ІСШ. Профілактика під час діагностичних процедур та хірургічних втручань у дорослих пацієнтів.

Урофосцин® застосовують внутрішньо натще, бажано перед сном, після випорожнення сечового міхура. Вміст пакета розчиняють у склянці води і відразу

ж випивають приготований розчин. Одночасне споживання їжі уповільнює всмоктування фосфоміцину. Тому бажано застосовувати препарат натще або через 2–3 год після їди.

**Рецидивну ІСШ** визначають як рецидиви неускладнених і/або ускладнених ІСШ з частотою не менше 3 ІСС на рік або 2 ІСС за останні 6 міс [1, 2].

Згідно з Настановами AUA/CUA/SUFU (2019) та EAU 2021 лікування рецидивних ІСШ у випадку загострення процесу передбачає призначення антибактеріальних препаратів з мінімальною тривалістю вживання – не більше 7 діб (В). Клініцисти повинні застосовувати терапію першої лінії (тобто нітрофурантоїн, ТМП/СМК, фосфоміцину трометамол) залежно від антибіотикограми для лікування симптоматичних ІСШ у жінок (В) [1, 2].

Актуальним залишається питання призначення протирецидивної терапії, спрямованої на мінімізацію загострень мікробнозапального процесу і підвищення якості життя пацієнтів. Настанови AUA/CUA/SUFU (Guideline Recurrent Uncomplicated Urinary Tract Infections in Women, 2019) пропонують призначити антибіотикопрофілактику (постійну або інтермітуючу) для зниження ризику виникнення майбутніх ІСШ у жінок всіх вікових груп, у яких раніше була діагностована ІСШ (В) (табл.4) [1].

У Настановах EAU 2021 також пропонується призначати антимікробні препарати у якості безперервної низькодозової профілактики протягом довготривалих періодів часу (від 3 до 6 міс) або у якості посткоїтальної профілактики, оскільки обидва режими знижують частоту рецидивних ІСШ. Схеми лікування включають нітрофурантоїн 50 мг або 100 мг один раз на добу, фосфоміцину трометамол 3 г кожні 10 діб, триметоприм 100 мг один раз на добу і під час вагітності цефалексин 125 мг (або 250 мг) або цефаклор 250 мг один раз на добу. Посткоїтальна профілактика повинна бути розглянута у вагітних з частими ІСШ в анамнезі до настання вагітності, щоб знизити ризик розвитку ІСШ (EAU 2021) [2].

Національний інститут охорони здоров'я і досконалості медичної допомоги Сполученого Королівства Великої Британії та Північної Ірландії (NICE UK) для невагітних жінок з рецидивними ІСШ пропонує розглянути можливість застосування пробної антибіотикопрофілактики у випадку неефективності заходів пове-

дінкових та особистої гігієни використання вагінальних естрогенів (у жінок у період постменопаузи) [8].

У клінічних практичних Настановах з вагітності і захворювань нирок (Clinical practice guideline on pregnancy and renal disease) Сполученого Королівства Великої Британії та Північної Ірландії 2019 р. пропонується жінкам з рефлюкс-нефропатією, вродженими вадами нирок та сечових шляхів, хронічною хворобою нирок, на імуносупресивній терапії, а також з рецидивною ІСШ в анамнезі застосовувати антибіотикопрофілактику під час вагітності після першого епізоду ІСШ (2D). Рекомендується продовжувати профілактику ІСШ, призначену до вагітності, під час вагітності із застосуванням безпечних препаратів (1D) [11].

Т.С. Перепанова та співавтори у клінічних рекомендаціях 2020 р. щодо антимікробної терапії і профілактики інфекцій нирок, сечовивідних шляхів і чоловічих статевих органів для профілактики і лікування рецидивних ІСШ пропонують: фосфоміцину трометамол 3 г одна доза кожні 10 діб протягом 3 міс; фуразидин по 100 мг 3 рази на добу, курс – 7 діб; нітрофурантоїн 50-100 мг 3-4 рази на добу, курс – 7 діб; ніфурател 400 мг до або одразу після коїтусу (посткоїтальний цистит). Вагітним рекомендується: фосфоміцину трометамол 3 г одноразово або цефіксим 400 мг 1 раз на добу, курс – 5 діб, або цефалексин 250 мг 2 рази на добу [12].

У зв'язку зі збільшенням антимікробної резистентності були розроблені такі стратегії, як антимікробні

програми управління, щоб покращити клінічні результати, зменшити несприятливі ефекти та розвиток резистентності та забезпечити економічно ефективне лікування. Фосфоміцин має унікальний механізм дії проти грампозитивних і грамнегативних бактерій. Перехресний опір фіксують рідко.

Пероральна форма фосфоміцину полегшує послідовне лікування, має низьку токсичність і високе проникнення у тканини, навіть у центральну нервову систему та кістки. Фосфоміцин активний проти резистентних грампозитивних бактерій, таких, як метицилін-резистентний золотистий стафілокок, резистентних до ванкоміцину ентерококів і пеніцилін-резистентного *Streptococcus pneumoniae*, а також проти резистентних грамнегативних бактерій. Тому фосфоміцин дієвий у випадках стійкої бактеріємії, інфекцій шкіри та м'яких тканин як глікопептидзберігальний та карбапенемний препарат при інфекціях, пов'язаних із медичною допомогою, та полімікробних інфекціях [6, 9, 10].

Сучасне позиціонування фосфоміцину у терапевтичному арсеналі для лікування інфекцій, спричинених мікроорганізмами з множинною лікарською стійкістю, вимагає нових зусиль для поглиблення нашого розуміння цієї сполуки, у тому числі пов'язаних із лабораторними методами, які використовують у дослідженні чутливості до антимікробних препаратів.

**Конфлікт інтересів.** Матеріал підготовлений за сприяння ПАТ «Київмедпрепарат».

### Відомості про автора

**Кушніренко Стелла Вікторівна** – Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, 04112, м. Київ, вул. Дорогожицька, 9; тел.: (044) 205-48-39. E-mail: stella-alex@i.ua  
ORCID (<https://orcid.org/0000-0001-5518-7210>)

### Information about the author

**Kushnirenko Stella V.** – Shupyk National Healthcare University of Ukraine, 04107, Kyiv, 9 Dorohozhytska Str.; tel.: (044) 205-48-39. E-mail: stella-alex@i.ua  
ORCID (<https://orcid.org/0000-0001-5518-7210>)

### Сведения об авторе

**Кушніренко Стелла Вікторівна** – Национальный университет здравоохранения Украины имени П.Л. Шупика, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9; тел.: (044) 205-48-39. E-mail: stella-alex@i.ua  
ORCID (<https://orcid.org/0000-0001-5518-7210>)

### ПОСИЛАННЯ

1. Anger J, Lee U, Ackerman AL, et al. Recurrent Uncomplicated Urinary Tract Infections in Women: AUA/CUA/SUFU Guideline. *J. Urol.* 2019;202(2):282-9.
2. Bonkat G, Bartoletti R, Bruyere F, et al. EAU Guidelines on Urological Infections. 2021. [uroweb.org/guideline/urological-infections](http://uroweb.org/guideline/urological-infections).
3. Candel FJ, David MM, Barberán J. New perspectives for reassessing fosfomycin: applicability in current clinical practice. *Rev Esp Quimioter.* 2019; 32 Suppl 1(Suppl 1):1-7.
4. Díez-Aguilar M, Cantón R. New microbiological aspects of fosfomycin. *Rev Esp Quimioter.* 2019; 32 (Suppl 1):8-18.
5. Gupta K, Hooton TM, Naber KG, et al. International clinical practice guidelines for the treatment of acute uncomplicated cystitis and pyelonephritis in women: A 2010 update by the Infectious Diseases Society of America and the European Society for Microbiology and Infectious Diseases. *Clin. Infect. Dis.* 2011; 52(5): e103–20.
6. Falagas ME, Athanasiaki F., Voulgaris GL et al. Resistance to fosfomycin: mechanisms, frequency and clinical consequences. *Int. J. Antimicrob. Agen.* 2019; 53(1):22-8.
7. Flores-Mireles AL, Walker JN, Caparon M, Hultgren SJ. Urinary tract infections: epidemiology, mechanisms of infection and treatment options. *Nat Rev Microbiol.* 2015; 13(5):269–84.
8. NICE: Urinary Tract Infection (Recurrent) Antimicrobial Prescribing [NG112]; 2018. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng112>
9. Rubio EM, Martínez AR, Cruz AF. Fosfomycin in antimicrobial stewardship programs. *Rev Esp Quimioter.* 2019; 32 Suppl 1(Suppl 1):62-6.
10. Silver LL. Fosfomycin: mechanism and resistance. *Cold Spring Harb. Perspect. Med.* 2017; 1, 7(2): a025262.
11. Wiles K, Chappell L, Clark K, et al. Clinical practice guideline on pregnancy and renal disease. *BMC Nephrology.* 2019; 20:401.
12. Perepanova TS, Kozlov RS, Rudnov VA, Symiakova LA, Palahyn YS. Antymikrobnia terapiya u profylaktyky infektsiyi pochek, mochevovodiaschchykh putey u muzhshkykh polovyykh orhanov. Federalnye klinycheskye rekomendatsyy. M.; 2020.

Стаття надійшла до редакції 28.10.2021. – Дата першого рішення 01.11.2021. – Стаття подана до друку 06.12.2021

# Peculiarities of blood flow in the uterine arteries, factors of angiogenesis, hormonal profile and their relationships in pregnant women with hypertension

**O.V. Deinichenko, Yu.Ya. Krut', V.G. Siusiuka, O.D. Kyryliuk, N.Yu. Boguslavska, A.O. Shevchenko**  
Zaporizhzhia State Medical University

**The objective:** to assess and establish the relationships between Doppler blood flow indicators in the uterine arteries, angiogenesis factors and hormones of the mother-placenta-fetus system in pregnant women with arterial hypertension I-II degree.

**Materials and methods.** A prospective study of 88 pregnant women at 11–12 weeks of gestation was carried out: 61 pregnant women with chronic arterial hypertension (CH) of the I–II degree (main group) and 27 healthy pregnant women with physiological pregnancy (control group). All patients have been examined: blood flow Doppler in the left and right uterine arteries – pulsation index (PI), resistance index (IR) and systolic-diastolic ratio (SDR). Chorionic gonadotropin (HCG), progesterone (PG), estradiol (E) and angiogenesis indices (placental growth factor (PlGF) as a pro-angiogenic factor) and placental-soluble fms-like tyrosine kinase (sFlt-1) as an anti-angiogenic factor and the ratio of sFlt-1/PlGF) were determined in blood. Statistical analysis was performed using the program “STATISTICA 13”.

**Results.** There was no statistically significant difference in SDR and IP indicators between the groups. PI values in the right uterine artery in pregnant women of the main group were significantly higher than the indicator of healthy pregnant women (1.73 (1.65; 1.8) units versus 1.33 (1.1; 1.49) units, respectively). The PI values in the left uterine artery in pregnant women with CAH also significantly differed from those in women with the physiological course of pregnancy (1.7 (1.66; 1.79) units and 1.35 (1.22; 1.51) units, respectively).

A significant correlation between SDR indicators and markers of angiogenesis and hormonal profile in women of the main group has not been established. In pregnant women with CAH, an inverse relationship was observed between PI and PlGF (mean strength  $R=-0.34$  for PI in the right uterine artery and  $R=-0.41$  for PI in the left uterine artery), respectively, between PI and sFlt-1/PlGF – direct relationship (average strength  $R=+0.37$  for PI in the right uterine artery and  $R=+0.43$  for PI in the left uterine artery).

In women with the physiological course of pregnancy and childbirth, the PI value in the right uterine artery correlated with the sFlt-1/PlGF ratio (direct relationship) and PlGF level (feedback). PI in the left uterine artery had a direct relationship with the value of the sFlt-1/PlGF ratio. In pregnant women with CAH, the PlGF level decreases, while the PI value, on the contrary, increases.

**Conclusions.** The significant differences between the indicators of SDR and IR in pregnant women with CAH and pregnant women without CAH have not been established. In women with CAH, significantly higher PI values were found in the right and left uterine arteries compared to those in women without CAH. The course of pregnancy in women with CAH is accompanied by a shift in the balance between pro- and anti-angiogenic factors, as evidenced by a statistically significant increase in sFlt-1 level against the background of a decrease in PlGF level, as well as a corresponding increase in the sFlt-1/PlGF ratio as compared with pregnant women without CAH.

There are no correlations between indicators of SDR and IR in the uterine arteries, markers of angiogenesis and hormonal profile in pregnant women with and without CAH. Nevertheless, PI values in the right and left uterine arteries correlate with the PlGF level (feedback) and the sFlt-1/PlGF ratio (direct relationship) in pregnant women with CAH. This indicates the presence of disorders in this contingent of women in the I trimester of pregnancy.

**Keywords:** pregnancy, chronic hypertension, blood flow, uterine artery, hormones, angiogenesis factors, correlation.

## Особливості кровотоку у маткових артеріях, факторів ангиогенезу, гормонального профілю та їхні взаємозв'язки у вагітних з артеріальною гіпертензією

**О.В. Дейніченко, Ю.Я. Круть, В.Г. Сюсюка, О.Д. Кирилук, Н.Ю. Богуславська, А.О. Шевченко**

**Мета дослідження:** оцінювання та встановлення взаємозв'язків доплерометричних показників кровотоку у маткових артеріях, факторів ангиогенезу та гормонів системи мати–плацента–плід у вагітних з артеріальною гіпертензією 1–2-го ступеня.

**Матеріали та методи.** Проведено проспективне дослідження 88 вагітних у терміні гестації 11–12 тиж: 61 вагітна з хронічною артеріальною гіпертензією (ХАГ) 1–2-го ступеня (основна група) та 27 здорових вагітних із фізіологічною вагітністю (контрольна група). Усім пацієнткам виконано доплер кровотоку у лівій та правій маткових артеріях – пульсаційний індекс (ПІ), індекс резистентності (ІР) та систоло-діастолічне співвідношення (СДС).

У крові вагітних визначали хоріонічний гонадотропін (ХГТ), прогестерон (ПГ), естрадіол (Е) та індекси ангиогенезу (плацентарний фактор росту (PlGF) як проангіогенний фактор і плацентарнорозчинну fms-подібну тирозинкіназу (sFlt-1) як антиангіогенний фактор та співвідношення sFlt-1/PlGF). Статистичний аналіз проводили за допомогою програми «STATISTICA 13».

**Результати.** Аналіз показників СДС та ІР між групами дослідження не виявив статистично достовірних відмінностей. Значення ПІ у правій матковій артерії у вагітних основної групи достовірно перевищували показник здорових вагітних (1,73 (1,65; 1,8) од. проти 1,33 (1,1; 1,49) од. відповідно). Величини ПІ у лівій матковій артерії у вагітних із ХАГ також достовірно відрізнялися від значень жінок із фізіологічним перебігом вагітності (1,7 (1,66; 1,79) од. та 1,35 (1,22; 1,51) од. відповідно).

Достовірного кореляційного зв'язку між показниками СДС та маркерами ангиогенезу і гормональним профілем у жінок основної групи не встановлено. У вагітних із ХАГ спостерігався зворотний зв'язок між ПІ та PIGF (середньої сили  $R = -0,34$  для ПІ у правій матковій артерії та  $R = -0,41$  – ПІ у лівій матковій артерії), відповідно між ПІ та співвідношенням sFlt-1/PIGF – прямий зв'язок (середньої сили  $R = +0,37$  для ПІ у правій матковій артерії та  $R = +0,43$  – ПІ у лівій матковій артерії). У жінок у разі фізіологічного перебігу вагітності та положів значення ПІ у правій матковій артерії корелювало із співвідношенням sFlt-1/PIGF (прямий зв'язок) та рівнем PIGF (зворотний зв'язок). ПІ у лівій матковій артерії мав прямий зв'язок зі значенням співвідношення sFlt-1/PIGF. У вагітних із ХАГ знижується рівень PIGF, тоді як значення ПІ, навпаки, зростає.

**Заключення.** Достовірних відмінностей між показниками СДС та ІР вагітних із ХАГ та вагітних без ХАГ не встановлено. У жінок із ХАГ виявлено достовірно вищі показники ПІ у правій та лівій маткових артеріях порівняно з показниками жінок без ХАГ. Перебіг вагітності у жінок із ХАГ супроводжується порушенням балансу між про- та антиангіогенними факторами, про що свідчить статистично достовірне переважання рівня sFlt-1 на тлі зниження рівня PIGF, а також відповідним зростанням коефіцієнта sFlt-1/PIGF порівняно з вагітними без ХАГ.

Відсутні кореляційні зв'язки між показниками СДС та ІР у маткових артеріях, маркерами ангиогенезу і гормонального профілю у вагітних з та без ХАГ. Проте значення ПІ у правій та лівій маткових артеріях корелюють із рівнем PIGF (зворотний зв'язок) та співвідношенням sFlt-1/PIGF (прямий зв'язок) у вагітних із ХАГ. Це свідчить про наявність порушень у даного контингенту жінок ще у І триместрі вагітності.

**Ключові слова:** вагітність, хронічна гіпертензія, кровотік, маткова артерія, гормони, фактори ангиогенезу, кореляція.

## Особенности кровотока в маточных артериях, факторов ангиогенеза, гормонального профиля и их взаимосвязи у беременных с артериальной гипертензией

**Е.В. Дейниченко, Ю.Я. Круть, В.Г. Сюсюка, А.Д. Кирилук, Н.Ю. Богуславская, А.А. Шевченко**

**Цель исследования:** оценка и установление взаимосвязей доплерометрических показателей кровотока в маточных артериях, факторов ангиогенеза и гормонов системы мать–плацента–плод у беременных с артериальной гипертензией 1–2-й степени.

**Материалы и методы.** Проведено проспективное исследование у 88 беременных в сроке гестации 11–12 нед: 61 беременная с хронической артериальной гипертензией (ХАГ) 1–2-й степени (основная группа) и 27 здоровых беременных с физиологической беременностью (контрольная группа). Всем пациенткам выполнен доплер кровотока в левой и правой маточных артериях – пульсационный индекс (ПИ), индекс резистентности (ИР) и систоло-диастолическое соотношение (СДС).

В крови беременных определяли хорионический гонадотропин (ХГТ), прогестерон (ПГ), эстрадиол (Е) и индексы ангиогенеза (плацентарный фактор роста (PIGF) как проангиогенный фактор и плацентарнорастворимую fms-подобную тирозинкиназу (sFlt-1) как антиангиогенный фактор и соотношение sFlt-1/PIGF). Статистический анализ проводили с помощью программы «STATISTICA 13».

**Результаты.** Анализ показателей СДС и ІР между группами исследования не выявил статистически достоверных различий. Значения ПІ в правой маточной артерии у беременных основной группы достоверно превышали показатель здоровых беременных (1,73 (1,65; 1,8) ед. против 1,33 (1,1; 1,49) ед. соответственно). Величины ПІ в левой маточной артерии у беременных с ХАГ также достоверно отличались от значений женщин с физиологическим течением беременности (1,7 (1,66; 1,79) ед. и 1,35 (1,22; 1,51) ед. соответственно).

Достоверной корреляционной связи между показателями СДС и маркерами ангиогенеза и гормональным профилем у женщин основной группы не установлено. У беременных с ХАГ наблюдалась обратная связь между ПІ и PIGF (средняя сила  $R = -0,34$  для ПІ в правой маточной артерии и  $R = -0,41$  – ПІ в левой маточной артерии), соответственно между ПІ и соотношением sFlt-1/PIGF – прямая связь (средняя сила  $R = +0,37$  для ПІ в правой маточной артерии и  $R = +0,43$  – ПІ в левой маточной артерии).

У женщин при физиологическом течении беременности и родов значение ПІ в правой маточной артерии коррелировало с соотношением sFlt-1/PIGF (прямая связь) и уровнем PIGF (обратная связь). ПІ в левой маточной артерии имел прямую связь со значением соотношения sFlt-1/PIGF. У беременных с ХАГ снижается уровень PIGF, тогда как значение ПІ, напротив, увеличивается.

**Заключение.** Достоверные различия между показателями СДС и ІР беременных с ХАГ и беременных без ХАГ не установлены. У женщин с ХАГ выявлены достоверно более высокие показатели ПІ в правой и левой маточных артериях по сравнению с показателями женщин без ХАГ. Течение беременности у женщин с ХАГ сопровождается сдвигом баланса между про- и антиангиогенными факторами, о чем свидетельствует статистически достоверное повышение уровня sFlt-1 на фоне снижения уровня PIGF, а также соответствующим ростом коэффициента sFlt-1/PIGF по сравнению с беременными без ХАГ.

Отсутствуют корреляционные связи между показателями СДС и ІР в маточных артериях, маркерами ангиогенеза и гормонального профиля у беременных с и без ХАГ. Тем не менее значения ПІ в правой и левой маточных артериях коррелируют с уровнем PIGF (обратная связь) и соотношением sFlt-1/PIGF (прямая связь) у беременных с ХАГ. Это свидетельствует о наличии нарушений у данного контингента женщин еще в І триместре беременности.

**Ключевые слова:** беременность, хроническая гипертензия, кровотоки, маточная артерия, гормоны, факторы ангиогенеза, кореляция.

In the structure of causes of perinatal morbidity and mortality, cardiovascular pathology (CVP) ranks first among extragenital diseases (EGD) [9, 12]. Among the EGD, chronic arterial hypertension (CAH) occupies one of the leading positions and contributes to the further development of long-term vascular and metabolic disorders, as well as complications of pregnancy and childbirth in the future [4, 7, 8, 10]. Research shows that even moderate CAH, which develops in the first trimester, poses an increased risk of cerebrovascular disorders and complicated pregnancy [5, 6].

The literature suggests models for predicting placental insufficiency (PII) in pregnant women with mild CAH. Thus, to predict such complications in the first trimester of pregnancy, the degree of nocturnal decrease in diastolic blood pressure (DBP), left ventricular myocardial mass, time index of daytime DBP and malonic dialdehyde levels should be determined. To predict them in the second trimester, it is necessary to determine the degree of nocturnal decrease in DBP and malonic dialdehyde [3].

Due to changes in the functioning of the placental and placental vessels, there are shifts in adaptive mechanisms at all levels, which leads to the emergence of placental insufficiency. These changes contribute to the violation of transport, trophic, endocrine, metabolic function of the placenta, etc., and in the future – to the pathology of the fetus and newborn.

With changes in the mother-placenta-fetus system and the emergence of disorders of uteroplacental circulation develop impaired arterial blood flow and venous outflow from the intervillous space, change the rheological and coagulation properties of maternal and fetal blood (hypercoagulation, hyperaggregation and viscosity) occurs by reducing capillary blood flow in the chorionic villi [11, 13].

The role of Doppler vascular blood flow, angiogenesis, and pregnancy hormones in pregnant women with hypertension has not been well studied, and their interactions in pregnant women with CAH have not been fully elucidated.

**The objective:** to evaluate and establish the relationship between Doppler indicators of blood flow in the uterine arteries, angiogenesis factors and hormones of the mother-placenta-fetus in pregnant women with hypertension of I–II degree.

## MATERIALS AND METHODS

88 women with singleton pregnancies at 11–12 weeks of gestation were examined. The main group includes 61 pregnant women with chronic arterial hypertension (CAH) of I–II degree. The control group included 27 pregnant women, with physiological gestation. The mean age of pregnant women in the main group was  $27.7 \pm 1.7$  years and  $27.9 \pm 1.4$  years in the control group. No significant differences in social and professional composition were found.

The exclusion criteria were pregnant women with CAH III, diabetes mellitus, chromosomal and genetic disorders, thrombophilia, perinatal infections, systemic connective tissue diseases, heart disease, moderate to severe anemia, lung disease, cancer, and pregnancy that occurred with assisted reproductive technologies.

All patients were evaluated for Doppler blood flow in the left and right uterine arteries with the calculation of the pulsation index (PII and PIr), resistance index (RIr and RIl) and systolic-diastolic ratio (SDRr and SDRl). PI shows a linear correlation of vascular resistance, and SDR and RI show a parabolic relationship with increasing vascular resistance [1]. The study was performed in the morning on an ultrasound machine “MyLab Six System” using a convex sensor with a frequency of 2–4 MHz, taking into account the practical recommendations of ISUOG using Doppler sonography in obstetrics [2].

Indicators of hormones of the mother-placenta-fetus system and angiogenesis factors were performed by enzyme-linked immunosorbent assays according to the relevant instructions using the appropriate sets of reagents in the training medical and laboratory center of Zaporizhzhia State Medical University on the analyzer “Sirio-S”. To determine the level of chorionic gonadotropin (HCG), progesterone (PG), estradiol (E) used test systems Monobind Inc, USA. Among the indices of angiogenesis, placental growth factor (PlGF) was determined as proangiogenic factor and placental-soluble fms-like tyrosine kinase (sFlt-1) as anti-angiogenic factor, and the ratio of sFlt-1 / PlGF (R&D systems, Inc., Canada) was also evaluated.

Each pregnant woman was interviewed about the feasibility of additional research methods and consent was obtained. The study meets modern requirements of moral and ethical standards regarding the ICH / GCP rules, the Declaration of Helsinki (1964), the Council of Europe Conference on Human Rights and Biomedicine, as well as the provisions of Ukrainian legislation.

Variational and statistical processing of results was carried out using licensed standard software packages of multidimensional statistical analysis “STATISTICA 13”. Analysis of the normality of the distribution was evaluated by the criteria of Kolmogorov-Smirnov and Lilliefors, as well as Shapiro-Wilk. Data are presented as mean and standard error of representativeness of the sample mean and 95% confidence interval (95% CI). In cases where the distribution of the variable was subject to the normal law, the procedure of one-factor analysis of variance was used, rejecting the null hypothesis of no discrepancy in the sample at  $p < 0.05$ . In the case of a different than normal distribution or analysis of ordinal variables, the Mann-Whitney U-test was used for 2 unconnected samples. Quantitative traits are presented as Me (Q25; Q75) (median; 25; 75 percentile) depending on the species. distribution (normal or different from normal). Studies of the severity of the relationship between quantitative independent traits were performed using Spearman's rank correlation coefficient (r).

## RESULTS AND DISCUSSION

Evaluation and analysis of SDR indicators in the study groups had no statistically significant differences ( $p > 0.05$ ). Thus, the SDR in the main and control groups amounted to 3.72 (3.64; 3.89) units. and 3.72 (3.64; 3.89) units, respectively, and the SDR estimate – 3.72 (3.45; 3.84) units. and 3.70 (3.47; 3.89) units, respectively (Table 1). No statistically significant difference ( $p > 0.05$ ) was

Table 1

**Indicators of systolic-diastolic ratio (SDR), pulsation index (PI) and resistance index (RI) in the study groups**

Indicators	Main group		Control group	
	Left uterine artery	Right uterine artery	Left uterine artery	Right uterine artery
SDR, units	3,72 (3,64; 3,89)	3,72 (3,45; 3,84)	3,72 (3,64-3,89)	3,70 (3,47; 3,89)
RI, units	0,76 (0,71; 0,8)	0,76 (0,71; 0,78)	0,76 (0,70; 0,80)	0,76 (0,73; 0,78)
PI, units	1,73 (1,65; 1,8)*	1,70 (1,66; 1,79)	1,33 (1,1; 1,49)*	1,35 (1,22; 1,51)

Note. \* – p<0.05 when compared with the control group.

found in the assessment of RI in the study groups. The values of RIr and RIl in groups of pregnant women were 0.76 (0.71; 0.8) units. and 0.76 (0.71; 0.78) units. in the main group, and in the control group – 0.76 (0.70; 0.80) units. and 0.76 (0.73; 0.78) units, respectively. Comparing the results of PI measurements in pregnant women of the main group, it was found that the PI indicators were statistically significantly (p < 0.001) higher than the values of pregnant women in the control group – 1.73 (1.65; 1.8) units. for against 1.33 (1.1; 1.49) units. The PI indicators also differed statistically significantly (p < 0.05) in the main group from the values of women in the control group – 1.70 (1.66; 1.79) units. and 1.35 (1.22; 1.51) units, respectively.

The mean values of estradiol, progesterone and chorionic gonadotropin levels in the main group of pregnant women did not have a statistically significant (p>0.05) difference between the values of women in the control group. However, according to the results of correlation analysis, PIGF and PG indicators have an inverse relationship between pregnant women in the main group (r = -0.29; p<0.05), (Table 2).

According to the results of the study, it was found that in pregnant women of the main group there is a shift in the balance between pro- and antiangiogenic factors, characterized by statistically significant (p<0.05) increase in sFlt-1 (1700.9 pg/ml) and decrease in PIGF in 3.7 times (9.1 pg/ml) and, accordingly, an increase in the coefficient sFlt-1 / PIGF 5.3 times (184.5) (Table 3).

Analyzing the relationships between SDR in the left and right uterine arteries, markers of angiogenesis and hormonal profile, found that there are no significant correlations between them in women in both the main and control groups (p>0.05) (table 4).

Table 2  
**Indicators of hormonal profile of pregnant women in study groups**

Indicators	Main group	Control group	p
PG, ng/ml	33,8 (26,2;43,8)	30,5 (27,1;44,9)	> 0,05
E, pg/ml	2226,8 (1488,3;3333,3)	2512,9 (1778,4;3562,5)	> 0,05
HCG, ng/ml	534,6 (424,9;611,3)	501,3 (456,9;616,9)	> 0,05

Table 3  
**Indicators of angiogenesis in study groups, Me (Q25; Q75)**

Indicators	Main group	Control group	p
PIGF, pg/ml	9,1 (3,8; 19,2)	33,6 (26,8; 45,6)	< 0,001
sFlt-1, pg/ml	1700,9 (1315,6; 2005,6)	1419,7 (1060,3; 1673,5)	< 0,05
Coefficient sFlt-1/PIGF	184,5 (59,5; 565,3)	34,7 (24,1; 53,7)	< 0,001

In women of the main group, RI had no significant correlations with markers of angiogenesis and pregnancy hormones (p>0.05). However, in the RI control group, there were moderate feedback from sFlt-1 (Table 5).

Analysis of the relationship between PI values, angiogenesis and hormonal profile is presented in table 3. In pregnant women of the main group there is an inverse relationship between PI and PIGF of medium strength for both PIr (r = - 0.34) for and for PI (r = - 0.41), and between PI and sFlt-1 / PIGF – a direct relationship of medium strength (r = + 0.37) for PI, and (r = + 0.43) for PI (table 6). Studies show that pregnant women with CAH

**The results of the correlation analysis between the values of SDR in the left and right uterine arteries, indicators of angiogenesis and hormonal profile in the main and control groups**

Table 4

Indicators	Main group		Control group	
	SDRr	SDRI	SDRr	SDRI
PIGF	-0,08	-0,12	0,25	0,2
sFlt-1	0,18	0,21	-0,33	-0,3
sFlt-1/ PIGF	0,12	0,17	-0,32	-0,28
PG	0,02	0,06	0,16	0,17
E	0,07	0,09	0,04	-0,05
HCG	0,06	0,06	0,07	0,04

Note. \* – p<0,05.

Table 5

**The results of the correlation analysis between the values of RI in the left and right uterine arteries, indicators of angiogenesis and hormonal profile in the main and control groups**

Indicators	Main group		Control group	
	Rlr	Rll	Rlr	Rll
PIGF	-0,03	-0,01	0,03	0,07
sFlt-1	0,15	0,14	-0,47*	-0,58*
sFlt-1/ PIGF	0,06	0,03	-0,19	-0,26
PG	0,14	0,15	-0,02	0,008
E	0,18	0,18	-0,002	0,08
HCG	0,03	0,03	-0,25	-0,27

Note. \* –  $p < 0,05$ .

Table 6

**The results of the correlation analysis between the values of PI in the left and right uterine arteries, indicators of angiogenesis and hormonal profile in the main and control groups**

Indicators	Main group		Control group	
	PIr	PIl	PIr	PIl
PIGF	-0,34*	-0,41*	-0,5*	-0,34
sFlt-1	0,14	0,15	0,25	0,37
sFlt-1/ PIGF	0,37*	0,43*	0,6*	0,46*
PG	-0,03	-0,02	0,11	-0,21
E	-0,05	0,03	0,03	-0,16
HCG	0,09	0,05	0,51*	-0,38

Note. \* –  $p < 0,05$ .

decreases the level of PIGF, while the value of PI on the contrary - increases. In women of the control group, PIr values correlated with sFlt-1 / PIGF (direct connection) and PIGF (feedback). PIl had a direct relationship with the value of the ratio sFlt-1 / PIGF.

**CONCLUSIONS**

1. The results of the study show that when comparing the SDR and RI of pregnant women with CAH (main group) and pregnant women without CAH (control group) no significant ( $p > 0,05$ ) differences were found. However, significantly ( $p < 0,05$ ) higher rates of PIr and PIl among women of the main group compared to the corresponding indicators of women in the control group were found.

2. Evaluation of progesterone, estradiol and chorionic gonadotropin levels did not allow to establish a statistically significant ( $p > 0,05$ ) difference when comparing

pregnant women with CAH (main group) and pregnant women without CAH (control group) in the first trimester. Moreover, the course of pregnancy in women with CAH is accompanied by a shift in the balance between pro- and antiangiogenic factors, as evidenced by statistically significant ( $p < 0,05$ ) predominance of sFlt-1 on the background of decreasing PIGF, as well as a corresponding increase in sFlt-1 / PIGF compared to pregnant women without CAH.

3. Correlation between SDR and RI in the uterine arteries, markers of angiogenesis and hormonal profile in both the main and control groups was not established. However, PIr and PIl indicators are correlated with PIGF (feedback) and the ratio of sFlt-1 / PIGF (direct connection) in pregnant women with CAH (main group), which indicates the presence of disorders in this group of women in the first trimester pregnancy.

**Information about the authors**

**Deinichenko Olena V.** – Department of Obstetrics and Gynecology Zaporizhzhia State Medical University, 69035, Zaporizhzhia, Maiakovskiyi avenue, 26

**Krut` Yuriy Ya.** – Department of Obstetrics and Gynecology Zaporizhzhia State Medical University, 69035, Zaporizhzhia, Maiakovskiyi avenue, 26

**Siusiuka Volodymyr G.** – Department of Obstetrics and Gynecology Zaporizhzhia State Medical University, 69035, Zaporizhzhia, Maiakovskiyi avenue, 26. *E-mail: svg.zp.ua@gmail.com*

**Kyryliuk Alexander D.** – Department of Obstetrics and Gynecology Zaporizhzhia State Medical University, 69035, Zaporizhzhia, Maiakovskiyi avenue, 26

**Boguslavskaya Natalia Y.** – Department of Obstetrics and Gynecology Zaporizhzhia State Medical University, 69035, Zaporizhzhia, Maiakovskiyi avenue, 26

**Shevchenko Anna A.** – Department of Obstetrics and Gynecology Zaporizhzhia State Medical University, 69035, Zaporizhzhia, Maiakovskiyi avenue, 26

**Відомості про авторів**

**Дейніченко Олена Валеріївна** – Кафедра акушерства і гінекології Запорізького державного медичного університету, 69035, м. Запоріжжя, пр-т Маяковського, 26

**Круть Юрій Якович** – Кафедра акушерства і гінекології Запорізького державного медичного університету, 69035, м. Запоріжжя, вул. Маяковського, 26

**Сюсюка Володимир Григорович** – Кафедра акушерства і гінекології Запорізького державного медичного університету, 69035, м. Запоріжжя, пр-т Маяковського, 26. *E-mail: svg.zp.ua@gmail.com*

**Кирилюк Олександр Дмитрович** – Кафедра акушерства і гінекології Запорізького державного медичного університету, 69035, м. Запоріжжя, пр-т Маяковського, 26

**Богуславська Наталія Юріївна** – Кафедра акушерства і гінекології Запорізького державного медичного університету, 69035, м. Запоріжжя, пр-т Маяковського, 26

**Шевченко Анна Олександрівна** – Кафедра акушерства і гінекології Запорізького державного медичного університету, 69035, м. Запоріжжя, пр-т Маяковського, 26

**Сведения об авторах**

**Дейниченко Елена Валерьевна** – Кафедра акушерства и гинекологии Запорожского государственного медицинского университета, 69035, г. Запорожье, пр-т Маяковского, 26

**Круть Юрий Яковлевич** – Кафедра акушерства и гинекологии Запорожского государственного медицинского университета, 69035, г. Запорожье, пр-т Маяковского, 26

**Сюсюка Владимир Григорьевич** – Кафедра акушерства и гинекологии Запорожского государственного медицинского университета, 69035, г. Запорожье, пр-т Маяковского, 26. *E-mail: svg.zp.ua@gmail.com*

**Кирилюк Александр Дмитриевич** – Кафедра акушерства и гинекологии Запорожского государственного медицинского университета, 69035, г. Запорожье, пр-т Маяковского, 26

**Богуславская Наталья Юрьевна** – Кафедра акушерства и гинекологии Запорожского государственного медицинского университета, 69035, г. Запорожье, пр-т Маяковского, 26

**Шевченко Анна Александровна** – Кафедра акушерства и гинекологии Запорожского государственного медицинского университета, 69035, г. Запорожье, пр-т Маяковского, 26

**REFERENCES**

- Bhida A., Acharya G., Bilardo C. M., Brezinka C., Cafici D., Hernandez -Andrade E., Kalache K., Kingdom J., Kiserud T., Lee W., Lees C., Leung K. Y., Malinger G., Mari G., Prefumo F., Sepulveda W., Trudinger B. ISUOG Practice Guidelines: use of Doppler ultrasonography in obstetrics. *Ultrasound Obstet Gynecol*/ 2013; 41: 233-9.
- Markin L.B., Shatilovich K.L. Doppler in obstetrics: hemodynamic features of the functional system of mother - placenta - fetus. *Women's reproductive health*. 2007; 1 (30): 26-39.
- Zanko S. N., Nadirashvili T. D. Estimation of the prognosis of gestosis and placental disorders in pregnant women with hypertension. *Bulletin of VSMU*. 2016; 15, 1: 70-6.
- Padyganova A. V., Chicherina E. N. Cardiometabolic risk in pregnant women with chronic hypertension and modern approaches to its correction. *Russian Journal of Cardiology*. 2012; 5 (97): 75-80.
- Tsibulkin N. A., Mayanskaya S. D., Abdrakhmanova Al Arterial hypertension during pregnancy. *Practical medicine*. 2010; 5 (44): 32-35. Zhu J., Zhang J., Ng M. J., Chern B., Yeo G. SH, Tan K. H. Angiogenic factors during pregnancy in Asian women with elevated blood pressure in early pregnancy and the risk of preeclampsia: a longitudinal cohort study. *BMJ Open*. 2019. ID e032237. DOI: 10.1136/bmjopen-2019-032237
- Iwama N., Oba M. S, Satoh M., Ohkubo T., Ishikuro M., Obara T., Sasaki S., Saito M., Murakami Y., Kuriyama Shin-Ichi, Yaegashi N., Hoshi K., Imai Y., Metoki H. Association of maternal home blood pressure trajectory during pregnancy with infant birth weight: the BOSH study. *Hypertension research*. 2020; 43, 6: 550-9.
- Courtney A. U., O'Brien E. C., Crowley R. K., Geraghty A. A., Brady M. B., Kilbane M. T., Twomey P. J., McKenna M. J., McAuliffe F. M. DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertension) dietary pattern and maternal blood pressure in pregnancy. *Journal of human nutrition and dietetics*. 2020. Acces: <https://doi.org/10.1111/jhn.12744>
- Sanghavi M., Rutherford J. D. Cardiovascular physiology of pregnancy. *Circulation*. 2014; 130 (12): 1003-8.
- Nilsson P. M., Viigimaa M., Givercman A., Cifkova R. Hypertension and reproduction / Current hypertension reports. 2020; 22, 4: 28-30.
- Borzenko I., Konkov D., Kondratova I., Basilayshvili O., Gargin V. Influence of endotheliopathy of spiral arteries on placental ischemia. *Georgian medical news*. 2019; 11 (296): 131-4.
- Roos-Hesselink J., Baris L., Johnson M., De Backer J., Otto C., Marelli A., Jondeau G., Budts W., Grewal J., Sliwa K., Parsonage W., P Maggioni A., van Hagen I., Vahanian A., Tavazzi L., Elkayam U., Boersma E., Hall R. Pregnancy outcomes in women with cardiovascular disease: evolving trends over 10 years in the ESC Registry of Pregnancy and Cardiac Disease (ROPAC). *European heart journal*. 2019; 40, 47: 3848-55.
- Thompson L. P., Pence L., Pinkas G., Song H., Telugu B. P. Placental hypoxia during early pregnancy causes maternal hypertension and placental insufficiency in the hypoxic guinea pig model. *Biology of reproduction*. 2016; 95, 6: 128. DOI: 10.1095/biolreprod.116.142273
- Levy M., Alberti D., Kovo M., Schreiber L., Volpert E., Koren L., Bar J., Weiner E. Placental pathology in pregnancies complicated by fetal growth restriction: recurrence vs. new onset. *Archives of gynecology and obstetrics*. 2020; 301, 6: 1397-404.
- Zeisler H., Llorba E., Chantraine F., Vatish M. et al. Predictive value of the sFlt-1:PIGF ratio in women with suspected preeclampsia. *The New England journal of medicine*. 2016; 374: 13-22.

*Стаття надійшла до редакції 27.10.2021. – Дата першого рішення 29.10.2021. – Стаття подана до друку 03.12.2021*



# Оцінка гормонального гомеостазу у жінок з аномальною матковою кровотечею на фоні хронічного стресу

**К.В. Федосюк**

Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, м. Київ

**Мета дослідження:** вивчення концентрацій естрадіолу, прогестерону, фолікулостимулювального і лутеїнізуючого гормонів, тестостерону, пролактину та кортизолу у жінок з аномальною матковою кровотечею (АМК) на фоні хронічного психоемоційного стресу.

**Матеріали та методи.** Обстежено 100 жінок репродуктивного віку з АМК та хронічним стресом (основна група) та 50 хворих з АМК без хронічного стресу (група порівняння). Тридцять жінок без АМК та хронічного стресу увійшли до контрольної групи. Діагноз АМК встановлено на підставі Наказу № 353 МОЗ України від 13.04.2016.

У всіх жінок у сироватці крові у фолікулярну фазу менструального циклу за допомогою імуноферментного методу визначали концентрації естрадіолу, прогестерону, фолікулостимулювального гормону (ФСГ), лутеїнізуючого гормону (ЛГ), тестостерону, пролактину та кортизолу.

**Результати.** У хворих з АМК та хронічним стресом встановлено достовірне зниження концентрації естрадіолу на 37,50% порівняно з показником здорових жінок, ФСГ – на 44,42%, ЛГ – на 22,12%, прогестерону – на 38,23% та достовірне зростання рівнів пролактину – на 41,92% та кортизолу – на 82,96%. У пацієток з АМК без хронічного стресу також виявлено значуще зменшення рівнів естрадіолу – на 23,95%, ФСГ – на 22,09% та прогестерону – на 21,91% і достовірне зростання рівня кортизолу – на 21,55%. Концентрація тестостерону в осіб основної групи та групи порівняння, а також зміни рівнів ЛГ та пролактину у пацієток групи порівняння були недостовірними щодо показників контрольної групи.

**Заключення.** У жінок репродуктивного віку з аномальними матковими кровотечами в умовах хронічного стресу відзначено достовірне зниження концентрацій естрадіолу, прогестерону, фолікулостимулювального та лутеїнізуючого гормонів у сироватці крові, зростання рівнів пролактину та кортизолу і відсутність достовірних змін вмісту тестостерону у фолікулярну фазу менструального циклу.

**Ключові слова:** аномальна маткова кровотеча, репродуктивний вік, хронічний стрес, гормони.

## Assessment of hormonal homeostasis in women with abnormal uterine bleeding and chronic stress

**K.V. Fedosiuk**

**The objective:** to study the concentration of estradiol, progesterone, follicle-stimulating and luteinizing hormones, testosterone, prolactin and cortisol in women with abnormal uterine bleeding (AUB) and of chronic psycho-emotional stress.

**Materials and methods.** We examined 100 women of reproductive age with AUB and chronic stress (main group) and 50 patients with AUB without chronic stress (comparison group). 30 women without AUB and chronic stress were included in the control group. The AUB diagnosis was made on the basis of order No. 353 of the Ministry of Health of Ukraine dated April 13, 2016.

The concentrations of estradiol, progesterone, follicle-stimulating hormone (FSH), luteinizing hormone (LH), testosterone, prolactin and cortisol were determined in blood serum in all the women in the follicular phase of the menstrual cycle using the ELISA method.

**Results.** In patients with AUB and chronic stress, a significant decrease of estradiol by 37.50% relative to healthy women, FSH – 44.42%, LH – 22.12%, progesterone – 38.23% and a significant increase in prolactin by 41.92% and cortisol – 82.96% were established. In the patients with AUB without chronic stress a significant decrease in estradiol level by 23.95%, FSH by 22.09% and progesterone by 21.91%, and a significant increase in cortisol by 21.55% were found. The concentration of testosterone in the main group and the comparison group, as well as changes in the levels of LH and prolactin in the patients of the comparison group, were insignificant relative to the control group.

**Conclusions.** In women of reproductive age with abnormal uterine bleeding and chronic stress, there is a significant decrease in the concentration of estradiol, progesterone, follicle-stimulating and luteinizing hormones in the blood serum, an increase of prolactin and cortisol, and the absence of significant changes in testosterone level in the follicular phase of the menstrual cycle.

**Keywords:** abnormal uterine bleeding, reproductive age, chronic stress, hormones.

## Оценка гормонального гомеостазу у женщин с аномальным маточным кровотечением на фоне хронического стресса

**Е.В. Федосюк**

**Цель исследования:** изучение концентраций эстрадиола, прогестерона, фолликулостимулирующего и лутеинизирующего гормонов, тестостерона, пролактина и кортизола у женщин с аномальным маточным кровотечением (АМК) на фоне хронического психоэмоционального стресса.

**Матеріали і методи.** Обстежено 100 жінок репродуктивного віку з АМК і хронічним стресом (основна група) і 50 хворих з АМК без хронічного стресу (група порівняння). Тридцять жінок без АМК і хронічного стресу увійшли в контрольну групу. Діагноз АМК встановлювали на основі Приказу № 353 Минздрава України від 13.04.2016.

У всіх жінок в сироватці крові в фолікулярну фазу менструального циклу з допомогою імуноферментного методу визначали концентрації естрадіола, прогестерона, фолікулостимулюючого гормону (ФСГ), лютеїнізуючого гормону (ЛГ), тестостерона, пролактину і кортизола.

**Результати.** У хворих з АМК і хронічним стресом встановлено достовірне зниження концентрації естрадіола на 37,50% відносно показателя здорових жінок, ФСГ – на 44,42%, ЛГ – на 22,12%, прогестерона – на 38,23% і достовірний ріст рівня пролактину – на 41,92% і кортизола – на 82,96%. У пацієнток з АМК без хронічного стресу також відзначено значиме зменшення рівня естрадіола – на 23,95%, ФСГ – на 22,09% і прогестерона – на 21,91% і достовірний ріст рівня кортизола – на 21,55%. Концентрація тестостерона у осіб основної групи і групи порівняння, а також зміни рівня ЛГ і пролактину у пацієнток групи порівняння були недостовірними відносно показателів контрольної групи.

**Висновок.** У жінок репродуктивного віку з аномальними маточними кровотечами в умовах хронічного стресу відзначається достовірне зниження концентрацій естрадіола, прогестерона, фолікулостимулюючого і лютеїнізуючого гормонів в сироватці крові, збільшення вмісту пролактину і кортизола і відсутність достовірних змін рівня тестостерона в фолікулярній фазі менструального циклу.

**Ключові слова:** аномальне маточне кровотечення, репродуктивний вік, хронічний стрес, гормони.

Аномальні маткові кровотечі (АМК) діагностують у третини жінок репродуктивного віку [1, 2]. Етіологічні фактори виникнення поділяють на структурні (PALM: P – поліпи, A – аденоміоз, L – лейоміома, M – злоякісні пухлини та гіперплазія ендометрія) та неструктурні (COEIN: C – коагулопатії, O – порушення овуляції, E – патологія ендометрія, I – ятрогенні фактори та N – некласифіковані причини) [3]. У сучасних умовах на перебіг та вираженість патології часто впливають і зовнішні фактори, серед яких особливу роль відіграє стрес. Виділяють стрезалежні розлади менструального циклу [4]. До них належать недостатність лютеїнової фази [5], безпліддя [6], розлади менструального циклу [7].

Стан стресу часто супроводжується змінами гормонального фону, до яких призводить посилений синтез кортиколиберину. На фоні цього відбувається зростання концентрації адренокортикотропного гормону, кортизолу та адреналіну; також у якості відповіді на стрес виникають зміни секреції пролактину – гіперпролактинемія [4]. Отже, наявність стресового фактора у жінок зумовлює виникнення аменореї, гіперпролактинемії, безпліддя, АМК та інших розладів менструального циклу [8].

**Мета дослідження:** вивчення рівнів гормонів репродуктивної системи та кортизолу у жінок з АМК на фоні хронічного психоемоційного стресу.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

До основної групи увійшли 100 жінок репродуктивного віку з АМК у стані хронічного стресу. До групи порівняння – 50 пацієнток з АМК без хронічного стресу. Тридцять здорових жінок включені до контрольної групи.

Критерії включення: аномальна маткова кровотеча, вік 18–45 років, задовільний стан зразка матеріалу з порожнини матки для гістологічного дослідження, хронічний психоемоційний стрес, згода пацієнтки.

Критерії виключення: вагітність, передменструальний дисфоричний розлад, гострі запальні процеси органів малого таза, психічні захворювання, захворювання крові, які пов'язані з розладами коагуляції, гіпотиреоз, гіпертиреозні стани, гормонпродукувальні пухлини надниркових залоз.

З метою діагностики АМК використовували положення Наказу № 353 Міністерства охорони здоров'я України «Про затвердження та впровадження медико-

технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при аномальних маткових кровотечах» від 13.04.2016 р. та Уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги при аномальних маткових кровотечах [3]. Наявність хронічного стресу встановлювали на підставі результатів клінічної бесіди з психологом.

Рівні гормонів (естрадіол, фолікулостимулювальний гормон (ФСГ), лютеїнізуючий гормон (ЛГ), тестостерон, прогестерон, пролактин та кортизол) у сироватці крові пацієнток вивчали у фолікулярній фазі на 5–7-й день менструального циклу за допомогою імуноферментного методу, використовуючи набори ТОВ «ХЕМА».

Дослідження виконано на базі комунального некомерційного підприємства «Кремінна багатопрофільна лікарня Кремінської районної ради» та погоджено комісією з питань етики Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика (зараз – Національний університет охорони здоров'я імені України П.Л. Шупика), протокол засідання № 1 від 15.01.2018 року.

Статистичне оброблення даних проводили за допомогою програми Statistica 6, у якій обраховували середнє значення та його похибку; для порівняння двох груп використовували критерій Манна–Уїтні.

## РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Середній вік жінок з АМК незалежно від наявності хронічного стресу співпадав в обох досліджуваних групах та становив в основній групі  $31,09 \pm 0,60$  року, у групі порівняння –  $33,06 \pm 0,91$  року. Проте у контрольній групі цей показник був достовірно менший ( $26,33 \pm 0,87$  року;  $p < 0,001$ ), ніж у жінок з АМК.

Установлено, що у ранню фолікулярну фазу менструального циклу концентрація естрадіолу у сироватці крові у жінок з АМК та хронічним стресом становила  $79,55 \pm 3,15$  пг/мл, а у хворих без хронічного стресу –  $96,80 \pm 3,47$  пг/мл, що було відповідно на 37,50% ( $p < 0,001$ ) та 23,95% менше ( $p < 0,001$ ), ніж у здорових жінок ( $127,29 \pm 5,95$  пг/мл). Рівень ФСГ в основній групі становив  $2,39 \pm 0,14$  МО/л і був менший на 44,42% ( $p < 0,001$ ), ніж показник контрольної групи ( $4,30 \pm 0,23$  МО/л), в

групі порівняння –  $3,35 \pm 0,20$  МО/л, що на 22,09% нижче значення контролю ( $p=0,001$ ).

Також виявлено зниження вмісту ЛГ у хворих з АМК, яке було значущим тільки у пацієток з хронічним стресом. Так, вміст даного гормону у них становив  $5,28 \pm 0,14$  МО/л, що на 22,12% менше ( $p<0,001$ ), ніж у здорових жінок ( $6,78 \pm 0,30$  МО/л), а у хворих з АМК без хронічного стресу –  $6,00 \pm 0,28$  МО/л, що достовірно не відрізнялось від значення контрольної групи.

Концентрація прогестерону у пацієток основної групи ( $2,65 \pm 0,10$  нг/мл) була на 38,23% нижчою ( $p<0,001$ ), ніж у контрольній групі ( $4,29 \pm 0,40$  нг/мл), а у групі порівняння – на 21,91% ( $3,35 \pm 0,11$  нг/мл;  $p=0,045$ ).

Значення вмісту тестостерону у крові жінок всіх трьох груп достовірно не відрізнялись між собою, проте виявлено тенденцію до його збільшення у жінок з АМК та хронічним стресом ( $2,01 \pm 0,11$  нмоль/л) і без хронічного стресу ( $1,95 \pm 0,17$  нмоль/л) щодо показника здорових осіб ( $1,67 \pm 0,20$  нмоль/л).

У пацієток основної групи рівень пролактину був достовірно більший ( $505,61 \pm 15,80$  МО/мл) на 41,92%, ніж у жінок контрольної групи ( $356,26 \pm 25,56$  МО/мл), тоді як у хворих групи порівняння ( $392,69 \pm 16,30$  МО/мл) значущого перевищення рівня даного гормону щодо контролю не відзначено. Концентрація кортизолу в осіб з АМК була вищою, ніж у здорових жінок. Так, рівень даного гормону в основній групі ( $500,20 \pm 12,13$  нмоль/л) був на 82,96% більший ( $p<0,001$ ), ніж у контрольній групі ( $273,40 \pm 16,35$  нмоль/л), у групі порівняння – на 21,55% ( $332,31 \pm 13,32$  нмоль/л;  $p=0,007$ ).

Крім того, слід зазначити, що у пацієток основної групи вміст естрадіолу, ФСГ, ЛГ, прогестерону у сироватці крові був достовірно нижчий від показника

хворих груп порівняння, а концентрація пролактину та кортизолу – значуще більшою.

Роль стресу у генезі різних розладів репродуктивної системи вивчали багато науковців. Відомо, що у пацієток з надмірними менструаціями у фолікулярну фазу менструального циклу встановлено тенденцію до зниження концентрацій ФСГ, ЛГ, прогестерону та до підвищення рівня кортизолу, а значення естрадіолу та пролактину відповідають референтним [7]. У лютеїнової фазі менструального циклу виявлено тенденцію до зниження концентрацій прогестерону і ЛГ та до збільшення рівня кортизолу.

У пацієток з дисгормональними розладами (АМК, первинна дисменорея, передменструальний синдром, овуляторний синдром) у сучасних умовах хронічного стресу у фолікулярну фазу менструального циклу встановлено достовірно низькі концентрації у сироватці крові ФСГ, естрогену та прогестерону щодо показника здорових жінок і високі – пролактину та кортизолу. Суттєвих змін вмісту ЛГ, дегідроепіандростерон-сульфату, тестостерону, тиреотропного гормону не виявлено [9]. Наведені дані щодо зміни гормонального гомеостазу співпадають з результатами нашого дослідження.

## ВИСНОВКИ

У жінок репродуктивного віку з аномальними матковими кровотечами в умовах хронічного стресу відзначено достовірне зниження концентрацій естрадіолу, прогестерону, фолікулостимулювального та лютеїнізуючого гормонів у сироватці крові і зростання рівнів пролактину та кортизолу у фолікулярній фазі менструального циклу. Установлено відсутність достовірних змін вмісту тестостерону у даній категорії хворих.

## Відомості про автора

**Федосюк Катерина Вікторівна** – Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, 04112, м. Київ, вул. Дорогожицька, 9. E-mail: [katya\\_fedosiuk@ukr.net](mailto:katya_fedosiuk@ukr.net)  
ORCID ID 0000-0002-6159-862X

## Information about the author

**Fedosiuk Kateryna V.** – Shupyk National Healthcare University of Ukraine, 04112, Kyiv, 9 Dorohozhytska Str. E-mail: [katya\\_fedosiuk@ukr.net](mailto:katya_fedosiuk@ukr.net)  
ORCID ID 0000-0002-6159-862X

## Сведения об авторе

**Федосюк Екатерина Викторовна** – Национальный университет здравоохранения Украины имени П.Л. Шупика, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9. E-mail: [katya\\_fedosiuk@ukr.net](mailto:katya_fedosiuk@ukr.net)  
ORCID ID 0000-0002-6159-862X

## ПОСИЛАННЯ

- Mutakha GS, Mwaliko E, Philip KP. Clinical bleeding patterns and management techniques of abnormal uterine bleeding at a teaching and referral hospital in Western Kenya. *PLoS One*. 2020;15(12):e0243166. doi: 10.1371/journal.pone.0243166.
- 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;143(3):393-408. doi: 10.1002/ijgo.12666.
- Ministerstvo okhorony zdorov'ia Ukrainy. Pro zatverdzhennia ta vprovadzhennia medyko-tehnolohichnykh dokumentiv zi standartyzatsii medychnoi dopomohy pry anomalnykh matkovykh krvotechakh [Internet]. 2016. Nakaz № 353. 2016 Apr 13. Available from: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0353282-16#Text>.
- Kuznetsova IV, Burchakova MN, Burchakov DI, Khadzhiyeva NKH, Filippova GG. Psychogenic stress-dependent disorders of menstrual cycle: role of non-hormonal correction. *Health of woman*. 2018;10(136):68-72.
- Tatarchuk TF, Cossey NV, Tutchenko TN. Treatment of stress-induced luteal phase deficiency. *Health of woman*. 2016; 3(109):18-23.
- Kosei NV, Reheda SI, Iarotska NV, Gorokhova GO. Stress infertility. *Reprod endocrinol*. 2016;5(31):12-21.
- Grishchenko OV, Bobrytska W. New patterns of menstrual disorders' treatment – unification of the method. *Reprod endocrinol*. 2019;3(47):26-32.
- Khadzhiyeva NKH, Voznesenskaya TG, Burchakova MN. Clinical, psychovegetative and hormonal features of stress-dependent menstrual disorders. *Med alphabet. Modern Gynecol*. 2019;1(376):27-31.
- Zhuk SI, Nochvina OA. Prevention and correction of dysgynecological disorders of the reproductive system in modern conditions of chronic stress. *Health of woman*. 2020;8(154):17-23.

Стаття надійшла до редакції 11.11.2021. – Дата першого рішення 08.11.2021. – Стаття подана до друку 20.12.2021

# Аналіз соматичного та репродуктивного анамнезу пацієнток із прогнозованою слабкою відповіддю яєчників на стимуляцію гонадотропінами

**О.О. Чайка**

Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, м. Київ

**Мета дослідження:** проведення клініко-статистичного аналізу соматичного та репродуктивного анамнезу у жінок із безпліддям та прогнозованою слабкою відповіддю яєчників на стимуляцію різними гонадотропінами.

**Матеріали та методи.** Обстежено 140 пацієнток із безпліддям віком від 21 до 42 років з підвищеним ризиком слабкої відповіді. До I групи увійшли 75 жінок, які отримували у стимульованих циклах гонадотропіни людського гіпофізарного походження, до II групи – 65 хворих, які отримували у стимульованих циклах гонадотропіни рекомбінантного походження.

Аналіз анамнестичних даних включав оцінювання менструального циклу (вік настання менархе, характер, тривалість, регулярність), характеристики репродуктивної функції (кількість, особливості перебігу та наслідки вагітностей), гінекологічні захворювання, проведене консервативне та оперативне лікування безпліддя та його результативність. Проаналізовано соматичну патологію у жінок. Оброблення даних проводили з використанням програмного пакета Stat Soft Statistica 8.0.

**Результати.** Середній вік пацієнток у I групі становив  $36,4 \pm 3,6$  року, у II групі –  $35,6 \pm 2,5$  року. Нормальний менструальний цикл був у 89,3% жінок I групи та 92,3% – II групи. Розлади менструального циклу за типом олігоменореї спостерігали у 8 (10,7%) та 5 пацієнток (7,7%) відповідно. Первинне безпліддя діагностовано у 21 (28,0%) хворої у I групі та у 18 (27,0%) – у II групі, вторинне – у 54 (72,0%) та 47 (72,3%) жінок відповідно.

Середня тривалість первинного безпліддя становила  $6,2 \pm 2,1$  року, вторинного –  $5,8 \pm 3,8$  року. В анамнезі артіфіціальний аборт встановлено у 17 (22,7%) та 14 (21,5%) випадках, мимовільний аборт і вагітність, що не розвивається до 12 тиж, спостерігалися з однаковою частотою – 18 (24,0%) та 15 (22,0%) випадків відповідно, ектопічна трубна вагітність – 9 (12,0%) та 7 (10,7%) випадків.

Частота недостатньої функції яєчників становила 49 (65,3%) та 42 (64,6%) випадки відповідно по групах; вона проявлялася хронічною ановуляцією у 89 жінок обох груп, що становило 63,5% хворих, та недостатністю жовтого тіла – 38 (27,1%) обстежених жінок. Запальні захворювання органів малого таза виявлено у 41 (54,6%) та 36 (55,4%) пацієнток, зовнішній генітальний ендометріоз – у 22 (29,3%) та 17 (26,1%) жінок відповідно.

Резекція яєчників виконана у 21 (28,0%) хворої I групи та у 16 (24,6%) – II групи, показанням до якої у 57,1% та 56,3% відповідно був рецидивний перебіг зовнішнього генітального ендометріозу з утворенням ендометріодних кіст. Патологічні зміни ендометрія виявлено у 39 (52,0%) та 31 (47,7%) хворої I та II груп відповідно, серед яких у 14 (18,6%) та 11 (16,9%) хворих відзначено наявність поліпів, в 11 (14,7%) та 9 (13,8%) – хронічного ендометриту.

**Заключення.** Отже, сприятливими факторами для розвитку слабкої відповіді у програмах екстракорпорального запліднення був пізній репродуктивний вік, висока частота оперативних втручань на органах малого таза і, як результат, зміна кровообігу кіркового шару яєчників, зменшення об'єму стромы та редукція фолікулярного запасу.

За основними клініко-анамнестичними характеристиками достовірних відмінностей між пацієнтками, які отримували у стимульованих циклах гонадотропіни людського гіпофізарного або рекомбінантного походження, виявлено не було.

**Ключові слова:** безпліддя, допоміжні репродуктивні технології, контрольована стимуляція яєчників, гонадотропіни, соматичний анамнез, репродуктивний анамнез.

## Analysis of somatic and reproductive history in patients with prognostically poor response of the testicles to gonadotropin stimulation

**O. O. Chaika**

**The objective:** to conduct a clinical and statistical analysis of the somatic and reproductive history in women with infertility and a predictable poor ovarian response to stimulation with different gonadotropins.

**Materials and methods.** We examined 140 infertile patients 21–42 years old with an increased risk of poor response. I group included 75 women who received gonadotropins of human pituitary origin in stimulated cycles, II group involved 65 patients who received recombinant gonadotropins in stimulated cycles.

The analysis of the anamnestic data included an assessment of the menstrual cycle (age of menarche onset, parameters, duration, and regularity), characteristics of reproductive function (number of pregnancies, peculiarities of the course and outcomes of pregnancy), gynecological diseases, conservative and surgical treatment of infertility and its effectiveness. Somatic pathology in women was analyzed. Data processing was carried out using the Stat Soft Statistica 8.0 software package.

**Results.** The average age of patients in the I group was  $36.4 \pm 3.6$  years, in the II group –  $35.6 \pm 2.5$  years. The normal menstrual cycle was in 89.3% of women in the I group and 92.3% – II. Menstrual cycle disorders of the type of oligomenorrhea were observed in 8 (10.7%) and 5 (7.7%) patients, respectively. Primary infertility was diagnosed in 21 (28.0%) persons in the I group and 18 (27.0%) – II group, secondary infertility – 54 (72.0%) and 47 (72.3%) women, respectively.

The average duration of primary infertility was  $6.2 \pm 2.1$  years, secondary one –  $5.8 \pm 3.8$  years. The history of artificial abortion had 17 (22.7%) and 14 (21.5%) women, spontaneous abortion and missed pregnancy till 12 weeks of gestation were observed with the same frequency – 18 (24.0%) and 15 (22.0%) cases, respectively, ectopic tubal pregnancy – 9 (12.0%) and 7 (10.7%) cases.

The rate of insufficient ovarian function was determined in 49 (65.3%) women in the I group and 42 (64.6%) – the II group; it was manifested by chronic anovulation in 89 women of both groups, which accounted for 63.5% of patients and insufficiency of the corpus luteum (38 (27.1%) of the examined persons). Pelvic inflammatory diseases were diagnosed in 41 (54.6%) and 36 (55.4%) patients, external genital endometriosis – 22 (29.3%) and 17 (26.1%) women, respectively.

Ovarian resection was performed in 21 (28.0%) patients of the I group and 16 (24.6%) – II group, the indication for which in 57.1% and 56.3%, respectively, was a recurrent course of external genital endometriosis with the formation of endometrioid cyst. The pathological changes in the endometrium were detected in 39 (52.0%) and 31 (47.7%) patients of the I and II groups, respectively, among which 14 (18.6%) and 11 (16.9%) women had polyps, 11 (14.7%) and 9 (13.8%) – chronic endometritis.

**Conclusions.** Thus, the predisposing factors for the development of a poor response in vitro fertilization programs were late reproductive age, a high frequency of surgical interventions on the pelvic organs and, as a result, a change in the blood circulation of the ovarian cortex, a decrease in the volume of the stroma and a reduction in the follicular reserve.

According to the main clinical and anamnestic characteristics, there were no significant differences between patients who received human pituitary or recombinant gonadotropins in stimulated cycles.

**Keywords:** *infertility assisted reproductive technologies, controlled ovarian stimulation, gonadotropins, somatic history, reproductive history.*

## Анализ соматического и репродуктивного анамнеза пациенток с прогнозируемым слабым ответом яичников на стимуляцию гонадотропинами

О.А. Чайка

**Цель исследования:** проведение клинико-статистического анализа соматического и репродуктивного анамнеза у женщин с бесплодием и с прогнозируемым слабым ответом яичников на стимуляцию различными гонадотропинами.

**Материалы и методы.** Обследовано 140 пациенток с бесплодием в возрасте от 21 до 42 лет с повышенным риском слабого ответа. В I группу вошли 75 женщин, которые получали в стимулированных циклах гонадотропины человеческого гипофизарного происхождения, во II группу – 65 больных, получавших в стимулированных циклах гонадотропины рекомбинантного происхождения.

Анализ анамнестических данных включал оценку менструального цикла (возраст наступления менархе, характер, продолжительность, регулярность), характеристику репродуктивной функции (количество, особенности течения и исходы беременности), гинекологические заболевания, проведенное консервативное и оперативное лечение бесплодия и его результативность. Проанализирована соматическая патология у женщин. Обработку данных проводили с использованием программного пакета Stat Soft Statistica 8.0.

**Результаты.** Средний возраст пациенток в I группе составил  $36.4 \pm 3.6$  года, во II группе –  $35.6 \pm 2.5$  года. Нормальный менструальный цикл был у 89,3% женщин I группы и 92,3% – II группы. Расстройства менструального цикла по типу олигоменореи наблюдали у 8 (10,7%) и 5 (7,7%) пациенток соответственно. Первичное бесплодие диагностировано у 21 (28,0%) больной в I группе и у 18 (27,0%) – во II группе, вторичное – у 54 (72,0%) и 47 (72,3%) женщин соответственно.

Средняя продолжительность первичного бесплодия составила  $6.2 \pm 2.1$  года, вторичного –  $5.8 \pm 3.8$  года. В анамнезе искусственный аборт установлен в 17 (22,7%) и 14 (21,5%) случаях, самопроизвольный аборт и неразвивающаяся до 12 нед беременность наблюдались с одинаковой частотой – 18 (24,0%) и 15 (22,0%) случаев соответственно, эктопическая трубная беременность – 9 (12,0%) и 7 (10,7%) случаев.

Частота недостаточной функции яичников составила 49 (65,3%) и 42 (64,6%) случая соответственно по группам; она проявлялась хронической ановуляцией у 89 женщин обеих групп, что составило 63,5% больных, и недостаточностью желтого тела – 38 (27,1%) обследованных женщин. Воспалительные заболевания органов малого таза выявлены у 41 (54,6%) и 36 (55,4%) пациенток, наружный генитальный эндометриоз – у 22 (29,3%) и 17 (26,1%) женщин соответственно.

Резекция яичников выполнена у 21 (28,0%) больной I группы и у 16 (24,6%) – II группы, показанием к которой у 57,1% и 56,3% соответственно было рецидивирующее течение наружного генитального эндометриоза с образованием эндометриодных кист. Патологические изменения эндометрия выявлены у 39 (52,0%) и 31 (47,7%) больной I и II групп соответственно, среди которых у 14 (18,6%) и 11 (16,9%) больных отмечено наличие полипов, у 11 (14,7%) и 9 (13,8%) – хронического эндометрита.

**Заключение.** Таким образом, предрасполагающими факторами для развития слабого ответа в программах экстракорпорального оплодотворения был поздний репродуктивный возраст, высокая частота оперативных вмешательств на органах малого таза и, как результат, изменение кровообращения коркового слоя яичников, уменьшение объема стромы и редукция фолликулярного запаса.

По основным клинико-анамнестическим характеристикам достоверных различий между пациентками, которые получали в стимулированных циклах гонадотропины человеческого гипофизарного или рекомбинантного происхождения, обнаружено не было.

**Ключевые слова:** *бесплодие, вспомогательные репродуктивные технологии, контролируемая стимуляция яичников, гонадотропины, соматический анамнез, репродуктивный анамнез.*

Під час індукції овуляції у програмах екстракорпорального запліднення (ЕКЗ) зазвичай ставлять за мету забезпечення дозрівання досить великої кількості фолікулів, тобто множинний фолікулогенез (супер-овуляція). Еволюція підходів до забезпечення оптимальних параметрів суперовуляції привела до того, що сьогодні у контрольованих циклах ЕКЗ використовують переважно препарати гонадотропінів [1, 2].

Застосування препаратів гонадотропінів може, однак, супроводжуватися порушеннями у керованому фолікулогенезі у формі слабкої відповіді яєчників або передчасного підвищення рівня прогестерону у циклах, що стимулюються. Такі відхилення при контрольованій суперовуляції знижують частоту настання вагітності у програмах ЕКЗ, що обґрунтовує необхідність досліджень, спрямованих на пошук ефективних підходів до їхньої профілактики.

Контрольована стимуляція яєчників є одним з ключових моментів у такому складному процесі, як запліднення *in vitro* (ЗІВ). Її метою є отримання достатньої кількості ооцитів належної якості, що забезпечує можливість їхнього подальшого ретельного аналізу, відбору на передімплантаційному етапі, у тому числі з проведенням інвазивної передімплантаційної діагностики [3, 4]. В умовах ЗІВ, коли необхідно отримання суттєво більшої їхньої кількості, потрібно збільшити час дії надпорогового рівня ФСГ на фолікулогенез, що досягається введенням даної речовини екзогенно. Таким чином досягають розширення так званого ФСГ-вікна [5, 6].

З огляду на тривалу історію вивчення питання, існує цілий спектр лікарських засобів – препаратів гонадотропних гормонів, які використовували і використовують для досягнення даної мети [7, 8]. Першими були препарати, отримані із сечі жінок у менопаузі, – так звані людські менопаузальні гонадотропіни (ЛМГ), або ментропіни. З'явившись у 70-х роках минулого століття, вони містили ФСГ та ЛГ у співвідношенні 1:1 [9]. Розвиток медичної науки дозволив удосконалити процес оброблення біоматеріалу, результатом чого стало отримання так званого очищеного сечового ФСГ (сФСГ). Його основною принциповою відмінністю як препарату другого покоління від попередника була наявність ЛГ у концентрації менше однієї міжнародної одиниці (МО) на 75 МО ФСГ. Третє покоління аналогічно відрізнялося ще більшою однорідністю хімічного складу препарату. Концентрація ЛГ становила менше 0,1 МО на 75 МО ФСГ. Назва для препаратів даного покоління – високоочищений сФСГ [9].

Принципово іншими за походженням були препарати четвертого покоління. Дослідженню їхнього впливу передувала імплементація технік генної інженерії, які дозволили на клітинній лінії, отриманій з яєчників китайського хом'яка, ізолювати гени, що кодують субодиниці гонадотропних гормонів [10]. Отримання чистого рекомбінантного ФСГ (рФСГ) наразі дозволяє отримати препарат високого ступеня чистоти, позбавленого не лише сполук гормональної природи, а й інших білкових речовин, які наявні, зокрема, у сечі людини. Низька імуногенність препарату забезпечує можливість його підшкірного введення [11].

На сьогодні відсутні жорсткі критерії підбору препаратів гонадотропінів для КСЯ [12]. Кохранівський огляд, датований 2011 роком, зазначає відсутність різниці у показниках ефективності застосування різних препаратів гонадотропних гормонів. Зазначається, що клініцисту у процесі вибору препарату слід аналізувати доступність, зручність та вартість препаратів [13]. Однак проведені рандомізовані контрольовані дослідження часто свідчать про суперечливість отриманих даних. Ця проблема потребує більш детального розгляду та подальшого вивчення.

**Мета дослідження:** проведення клініко-статистичного аналізу анамнестичних даних жінок з безпліддям та прогнозованою слабкою відповіддю яєчників на стимуляцію різними гонадотропінами.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Матеріалами для даного дослідження були клініко-анамнестичні дані, отримані у результаті обстеження пацієток, які проходили лікування в Українському державному інституті репродуктології Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, за період з 2018 р. до 2021 р.

Для вирішення поставлених у даному дослідженні завдань під нагляд було взято 140 пацієток із безпліддям віком від 21 до 42 років та з підвищеним ризиком бідної відповіді. Критерієм включення до дослідження була наявність у пацієтки двох і більше маркерів (предикторів), що асоціюються зі зменшенням чутливості до екзогенного ФСГ. Відібрані для дослідження пацієтки були розподілені на дві групи з урахуванням складу препаратів гонадотропінів, що застосовувалися:

– I група: 75 жінок, які отримували у стимульованих циклах гонадотропіни людського гіпофізарного походження;

– II група: 65 жінок, які отримували у стимульованих циклах гонадотропіни рекомбінантного походження.

Аналіз анамнестичних даних полягав в оцінюванні менструального циклу (вік настання менархе, характер, тривалість, регулярність) і характеристиці репродуктивної функції (кількість, особливості перебігу та наслідки вагітностей). Детально розбирали перенесені гінекологічні захворювання, проведене консервативне та оперативне лікування. Звертали увагу на всі можливі предиктори слабкої відповіді яєчників на стимуляцію: вік, зміна тривалості менструального циклу, наявність в анамнезі ендометріїдних кіст, оперативних втручань на яєчниках, перенесених урогенітальних інфекцій. Проводили ретельний аналіз факторів, які мали безпосередній чи опосередкований вплив на структурно-функціональний стан ендометрія.

Особливу увагу приділяли раніше проведеному лікуванню безпліддя і результативності застосовуваних методів. Детально оцінювали соматичну патологію. Усім пацієткам був проведений стандартний фізикальний огляд, виконано гінекологічне обстеження, що включає огляд зовнішніх статевих органів, огляд піхви і піхвової частини шийки матки у дзеркалах, бімануальне дослідження.

Під час підрахунку результатів застосовували методи, прийняті у медико-біологічній статистиці та ви-

Менструальна функція в обстежених жінок, M±m

Показник	Група дослідження		p
	I, n=75	II, n=65	
Вік менархе	12,8±1,2	13,5±1,2	0,8239
Тривалість циклу	29,5±3,2	30,2±2,5	0,9566
Тривалість кровотечі	5,2±1,1	4,9±1,1	0,7359
Початок статевого життя	19,9±3,4	19,3±2,8	0,0115

Примітка: p>0,05 – значущість відмінностей між I та II групами.

Таблиця 2

Репродуктивна функція в обстежених жінок, абс. число (%)

Показник	Група дослідження		p
	I, n=75	II, n=65	
Безпліддя I	21 (28,0)	18 (27,7)	>0,05
Безпліддя II	54 (72,0)	47 (72,3)	>0,05
Артифіціальний аборт	17 (22,7)	14 (21,5)	>0,05
Мимовільний аборт	10 (13,3)	9 (13,8)	>0,05
Вагітність, що не розвивається	8 (10,7)	6 (9,2)	>0,05
Позаматкова вагітність	9 (12,0)	7 (10,7)	>0,05
Пологи	11 (14,7)	9 (13,8)	>0,05

Примітка: p>0,05 – значущість відмінностей між I та II групами.

Таблиця 3

Гінекологічна патологія в обстежених жінок, абс. число (%)

Показник	Група дослідження		p
	I, n=75	II, n=65	
Зовнішній генітальний ендометріоз	22 (29,3)	17 (26,1)	>0,05
Аденоміоз	9 (12,0)	7 (10,7)	>0,05
Лейоміома матки	12 (16,0)	9 (13,8)	>0,05
Недостатня функція яєчників	49 (65,3)	42 (64,6)	>0,05
Хронічний сальпінгофорит	41 (54,6)	36 (55,4)	>0,05

Примітка: p>0,05 – значущість відмінностей між I та II групами.

кладені у керівництві Гланц [14]. Оброблення даних проводили з використанням програмного пакета Stat Soft Statistica 8.0.

## РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Були проаналізовані клініко-анамнестичні характеристики груп дослідження. Середній вік пацієнток становив 36,4±3,6 року і 35,6±2,5 року у I та II групах відповідно. Під час аналізу антропометричних даних виявлено різницю у показниках маси тіла і, як наслідок, ІМТ жінок. Середня маса тіла становила 66,2±12,9 кг і 64,7±11,5 кг у I та II групах відповідно (p>0,05), індекс маси тіла – 24,1±4,5 кг/м<sup>2</sup> і 23,2±3,9 кг/м<sup>2</sup> відповідно (p>0,05). Соціально-економічні характеристики (рівень освіти, сімейний стан, наявність або відсутність роботи, місце проживання), а також наявність шкідливих звичок у пацієнток (паління) не відрізнялись по групах. Під час оцінювання менструальної функції (вік менархе, тривалість менструального циклу, тривалість менструальної кровотечі) не було виявлено статистично значущих відмінностей між групами; p>0,05 (табл. 1).

Нормальний менструальний цикл відзначали у 89,3% пацієнток I групи та 92,3% пацієнток II групи. Порушення менструального циклу за типом олігоменореї спостерігалось у 8 (10,7%) пацієнток у I групі та у 5 (7,7%) пацієнток у II групі (p>0,05). Комбіновані оральні контрацептиви (КОК) з лікувальною або контрацептивною метою застосовували 12 (16,0%) пацієнток I групи і 9 (13,8%) пацієнток II групи (p=0,2593).

Порівняльна характеристика репродуктивної функції жінок обстежених груп представлена у табл. 2.

Середня тривалість первинної безплідності становила 6,2±2,1 року, вторинної безплідності – 5,8±3,8 року. Аналіз показників репродуктивної функції обстежених жінок обох груп виявив, що артифіціальний аборт в анамнезі спостерігався у 22,7% та 21,5% випадків відповідно, невиношування вагітності, а саме – мимовільний аборт і вагітність, що не розвивається до 12 тиж, фіксували з однаковою частотою – 24,0% та 22,0% відповідно. Частота виявлення ектопічної трубної вагітності в обстежених жінок становили 12,0% та 10,7% випадків відповідно, попередні вагітності закінчилися терміновими пологамі у 14,7% та 13,8% відповідно.

Структура операцій в обстежених жінок, абс. число (%)

Показник	Група дослідження		p
	I, n=75	II, n=65	
Лапаротомія	5(6,7)	3 (4,6)	>0,05
Лапароскопія	43 (57,3)	38 (58,4)	>0,05
Гістероскопія	41 (54,7)	36 (55,4)	>0,05
Операції на маткових трубах	9 (12,0)	7 (10,7)	>0,05
Тубектомія	19 (25,3)	16 (24,6)	>0,05
Оваріоектомія	4 (5,3)	3 (4,6)	>0,05
Резекція яєчників	21 (28,0)	16 (24,6)	>0,05
Коагуляція вогнищ ендометріозу	11 (14,7)	9 (13,8)	>0,05
Міомектомія	7 (9,3)	5 (7,7)	>0,05

Примітка: p>0,05 – значущість відмінностей між I та II групами.

Таблиця 5

Структура патології ендометрія в обстежених жінок, абс. число (%)

Показник	Група дослідження		p
	I, n=75	II, n=65	
Проста залозиста гіперплазія	8 (10,6)	6 (9,2)	>0,05
Поліпи ендометрія	14 (18,6)	11(16,9)	>0,05
Хронічний ендометрит	11 (14,7)	9 (13,8)	>0,05
Хронічний ендометрит на тлі гіперплазії	6 (8,0)	5 (7,7)	>0,05

Примітка: p>0,05 – значущість відмінностей між I та II групами.

Порівняльна структура гінекологічних захворювань жінок обстежених груп представлена у табл. 3.

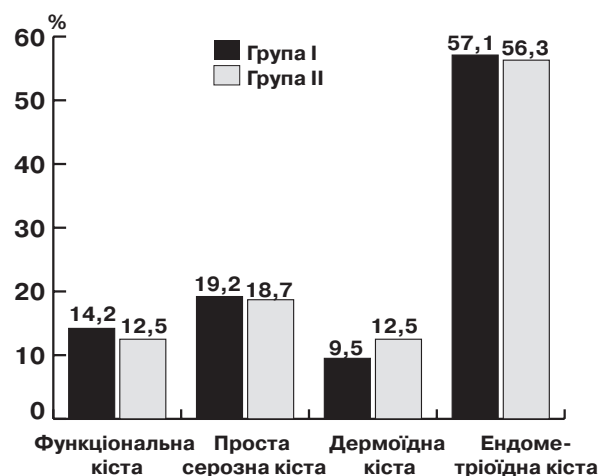
Аналіз структури супутньої гінекологічної патології в обстежених жінок з прогнозованою слабкою відповіддю яєчників на стимуляцію гонадотропінами виявив високу частоту недостатньої функції яєчників (65,3% та 64,6% випадків відповідно по групах). У результаті проведеного обстеження було встановлено, що недостатність яєчників проявлялася хронічною ановуляцією у 89 жінок обох груп, що становило 63,5% хворих, недостатність жовтого тіла діагностовано у 38 (27,1%) обстежених жінок обох груп. Запальні захворювання органів малого таза виявляли другими за частотою у структурі гінекологічної патології в обстежених жінок з прогнозованою слабкою відповіддю яєчників на стимуляцію гонадотропінами (54,6% та 55,4% випадків відповідно по групах). Необхідно відзначити, що даній категорії пацієнток проводили неодноразові курси антибактеріальної, протизапальної та імуномодулювальної терапії.

Генітальний ендометріоз був третім за частотою виявлення гінекологічним захворюванням в обстежуваних жінок (29,3% та 26,1% відповідно у I та II групах). У більшості випадків вираженість зовнішнього генітального ендометріозу відповідала 3–4-у ступеню. Слід відзначити, що комбіновану терапію, яка включає хірургічне лікування з подальшим призначенням агоністів ГнРГ або дієногесту протягом 4–6 міс, отримували лише 13 жінок I групи та 9 жінок II групи – відповідно 59,0% та 52,9% випадків. Достовірних відмінностей у структурі гінекологічних захворювань жінок порівнюваних груп виявлено не було (див. табл. 3).

Порівняльна структура оперативних втручань на органах малого таза у жінок обстежених груп представлена у табл. 4.

Оперативні втручання на органах малого таза зафіксовані в анамнезі у всіх жінок з прогнозованою слабкою відповіддю яєчників на стимуляцію гонадотропінами, причому у 57,3% та 58,4% випадків даної категорії пацієнток вони були виконані лапароскопічно. Достовірних відмінностей у характеристиці оперативних втручань на органах малого таза у жінок порівнюваних груп виявлено не було.

Аналіз структури обсягів хірургічних втручань у жінок обох груп виявив високу частоту проведення ре-



Структура показань до резекції яєчників в обстежених жінок, %



зекції яєчників (28,0% та 24,6% відповідно по групах). Структура показань до резекції яєчників представлена на рисунку.

Рецидивний перебіг зовнішнього генітального ендометріозу з утворенням ендометріодних кіст у 57,1% у I групі та у 56,3% випадків у II групі став причиною резекції яєчників (див. рисунок).

Частота виявлення функціональних кіст становила 14,2% та 12,5% випадків відповідно, дермоїдних кіст – 9,5% та 12,5%, простих серозних кіст – 19,2% та 18,7% і достовірно не відрізнялась по групах дослідження.

Результати гістологічного дослідження ендометрія представлені у табл. 5.

У результаті гістероскопічного дослідження порожнини матки з наступним гістологічним і/або імуногістохімічним дослідженням отриманого матеріалу була виявлена висока частота патологічних змін ендометрія в обстежених жінок (39/75 та 31/65, що становило 52,0% та 47,7% випадків відповідно). Лідером у структурі патології ендометрія є поліпи ендометрія (18,6% та 16,9% випадків), хронічний ендометрит становив 14,7% та 13,8% відповідно по групах дослідження. Ана-

ліз результатів гістологічного дослідження ендометрія не виявив достовірних відмінностей у пацієток обстежених груп.

## ВИСНОВКИ

Усі обстежені пацієнтки з наявністю тих чи інших предикторів бідної відповіді у міру набору «профільних» (що відповідають критеріям включення до дослідження) розподілені на дві групи (I та II) таким чином, щоб частки пацієток з кожним із цих предикторів до моменту завершення даного дослідження були зіставними. За основними клініко-анамнестичними характеристиками пацієток I та II груп можна було порівнювати, виявлені міжгрупові відмінності були статистично недостовірні, що дає можливість порівнювати їх між собою у подальшому дослідженні.

Сприятливими факторами для розвитку слабкої відповіді у програмах ЕКЗ в обстежених жінок є пізній репродуктивний вік, висока частота оперативних втручань на органах малого таза і, як наслідок, зміна кровопостачання кіркового шару яєчників, зменшення обсягу строми і редукція фолікулярного запасу.

## Відомості про автора

**Чайка Оксана Олександрівна** – Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, 04112, м. Київ, вул. Дорогожицька, 9; тел.: (095) 210-07-23. *E-mail: Dr.chayka.oksana@gmail.com*  
ORCID: № 0000-0003-0131-7256

## Information about the author

**Chayka Oksana O.** – Shupyk National Healthcare University of Ukraine, 04112, Kyiv, 9 Dorohozhytska Str.; tel.: (095) 210-07-23. *E-mail: Dr.chayka.oksana@gmail.com*  
ORCID: № 0000-0003-0131-7256

## Информация об авторе

**Чайка Оксана Александровна** – Национальный университет здравоохранения Украины имени П.Л. Шупика, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9; тел.: (095) 210-07-23. *E-mail: Dr.chayka.oksana@gmail.com*  
ORCID: № 0000-0003-0131-7256

## ПОСИЛАННЯ

- Nazarenko TA, Bednyy otvet. Taktika vedeniya patsiyentok so snizhennoy reaktivnoy na stimulyatsiyu gonadotropinami v programmakh EKO. Monografiya. MEDpress-inform; 2012. 80 s. [in Russian]
- Podzolkova NM. Preodoleniye «bednogo» otveta v programmakh VRT: novyye vozmozhnosti terapii. Problemy reproduktivnoy. 2012;18(2):77-82. [in Russian]
- Arslan M, Bocca S, Mirkin S, Barroso G, Stadtmauer L, Oehninger S. Controlled ovarian hyperstimulation protocols for in vitro fertilization: two decades of experience after the birth of Elizabeth Carr. Fertil Steril. 2005;84(3):555-69. doi: 10.1016/j.fertnstert.2005.02.053.
- Denysenko SV, Dariy AS, Kononenko MY, Zerova-Lyubymova TE. Henetyka reproduktivnoy. Kyev: Ferz -TA; 2008. 650 s. [in Ukrainian]
- Kohan IYU, Hz-hzyan AM, Lesyk EA. Protokoly stimulyatsii yaichnikov v tsiklakh EKO: rukovodstvo dlya vrachey. Moskva: HEOTAR-Media; 2018. 160 s. [in Russian]
- Pepling ME. Follicular assembly: mechanisms of action. Reprod. 2012;143(2):139-49. doi: 10.1530/REP-11-0299.
- Khalaf Y, El Toukhy T, Taylor A, Braude P. Increasing the gonadotrophin dose in the course of an in vitro fertilization cycle does not rectify an initial poor response. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2002;103(2):146-9. doi: 10.1016/S0301-2115(02)00036-2.
- Balash J, Vidal E, Penarrubia J, Casamitjana R, Carmona F, Creus M, et al. Suppression of LH during ovarian stimulation: analysing threshold values and effects on ovarian response and the outcome of assisted reproduction in down-regulated women stimulated with recombinant FSH. Hum Reprod. 2001;16(8):1636-46. doi: 10.1093/humrep/16.8.1636.
- Lunenfeld B, Bilger W, Longobardi S, Alam V, D'Hooghe T, Sunkara SK. The Development of Gonadotropins for Clinical Use in the Treatment of Infertility. Front Endocrinol (Lausanne). 2019;10:429. doi: 10.3389/fendo.2019.00429.
- Kim DJ, Seok SH, Baek MW, Lee HY, Juhn JH, Lee S, et al. Highly expressed recombinant human follicle-stimulating hormone from Chinese hamster ovary cells grown in serum-free medium and its effect on induction of folliculogenesis and ovulation. Fertil Steril. 2010;93(8):2652-60. doi: 10.1016/j.fertnstert.2009.05.001.
- Beall SA, DeCherney A. History and challenges surrounding ovarian stimulation in the treatment of infertility. Fertil Steril. 2012;97(4):785-801. doi: 10.1016/j.fertnstert.2012.02.030.
- Youssef MA, Al-Inany HG, Aboulghar M, Mansour R, Abou-Setta AM. Recombinant versus urinary human chorionic gonadotrophin for final oocyte maturation triggering in IVF and ICSI cycles. Cochrane Database Syst Rev. 2011;4:CD003719. doi: 10.1002/14651858.CD003719.pub4.
- Ferraretti AP, La Marca A, Fauser BCJM, Tarlatzis B, Nargund G, Gianaroli L, et al. ESHRE consensus on the definition of – poor response to ovarian stimulation for in vitro fertilization: the Bologna criteria. Hum Reprod. 2011;26(7):1616-162. doi: 10.1093/humrep/der092.
- Hlants S. Mediko-biologicheskaya statistika. Moskva: Praktika; 1999. 459 s. [in Russian]

Стаття надійшла до редакції 02.11.2021. – Дата першого рішення 05.11.2021. – Стаття подана до друку 07.12.2021

# Vitex agnus-castus у лікуванні циклічної масталгії: систематичний огляд і мета-аналіз

Soo Liang Ooi<sup>1</sup>, Stephanie Watts<sup>2</sup>, Rhett McClean<sup>2</sup>, Sok Cheon Pak<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Центр нетрадиційної та альтернативної медицини, Сінгапур; Школа біомедичних наук, Університет ім. Чарльза Старта, Батерст, Австралія

<sup>2</sup>Школа біомедичних наук, Університет ім. Чарльза Старта, Батерст, Австралія

Репродуктивна ендокринологія. – №6(50), грудень 2019

**Загальна інформація.** Циклічна масталгія (ЦМ) – це передменструальний двосторонній дифузний біль у молочних залозах, що виникає циклічно в жінок репродуктивного віку. Він може бути пов'язаний із латентною гіперпролактинемією внаслідок недостатнього гальмівного впливу дофаміну на гіпофіз. Відомо, що вітек священний (*Vitex agnus-castus*, VAC) має дофамінергічну активність і може впливати на перебіг ЦМ і латентної гіперпролактинемії. Проте терапевтичний ефект VAC при ЦМ залишається не до кінця зрозумілим.

**Матеріали та методи.** З метою систематичного огляду та мета-аналізу клінічних випробувань, у яких повідомляється про ефективність лікування VAC пацієток із ЦМ, було проведено пошук наукової літератури в основних базах даних клінічних досліджень.

**Результати.** Цей огляд включає 25 досліджень (17 рандомізованих контрольованих випробувань і 8 нерандомізованих). VAC ефективно зменшував інтенсивність болю в молочних залозах і знижував підвищений рівень пролактину в плазмі крові пацієток репродуктивного віку (18–45 років) з передменструальним синдромом або без нього. Звичайна доза становила 20–40 мг/добу, а тривалість лікування – 3 місяці. Попередній мета-аналіз включав тільки шість досліджень (n = 718: VAC – 356, плацебо – 362) і виявив помірний розмір ефекту VAC (стандартизована різниця середніх значень 0,67; 95% довірчий інтервал: 0,5–0,85) у порівнянні з плацебо. У семи випробуваннях було продемонстровано, що VAC є не менш ефективною альтернативною медикаментозній терапії ЦМ, що включає агоністи дофаміну, нестероїдні протизапальні засоби, інгібітори зворотного захоплення серотоніну та гормональні контрацептиви. Лікування VAC було безпечним, при застосуванні препарату виникали тільки легкі та оборотні небажані явища. Проте в більшості досліджень через недостатню кількість інформації неможливо точно оцінити ризик систематичної помилки.

**Висновок.** VAC – це безпечний і ефективний спосіб лікування ЦМ. Для покращення доказової бази потрібно провести якісніші клінічні випробування.

**Ключові слова:** вітек, авраамове дерево, масталгія, гіперпролактинемія, систематичний огляд, мета-аналіз.

## Vitex Agnus-castus for the treatment of cyclic mastalgia: a systematic review and meta-analysis

Soo Liang Ooi, Stephanie Watts, Rhett McClean, Sok Cheon Pak

**Background.** Cyclic mastalgia (CM) is premenstrual bilateral and diffuse breast pain that presents cyclically and affects women in their reproductive years. It may associate with latent hyperprolactinemia due to the insufficient inhibitory effect of dopamine on the pituitary gland. *Vitex agnus-castus* (VAC) is known for its dopaminergic activity and its possible actions on CM and latent hyperprolactinemia. However, the treatment effect of VAC on CM remains unclear.

**Materials and methods.** To perform a systematic review and meta-analysis of clinical trials that report on the efficacy of VAC treatment in CM patients, literature search was performed in major research databases.

**Results.** This review includes 25 studies (17 randomized control trials plus eight nonrandomized trials). VAC was effective in relieving breast pain intensity and lowering the increased serum prolactin level in reproductive age CM patients (18-45 years) with or without premenstrual syndromes. Typical dosage was 20-40 mg/day with a treatment duration of 3 months. A conservative meta-analysis included only six studies (n = 718: VAC - 356, placebo - 362) and revealed a moderate effect size (SMD 0.67, 95% CI 0.50-0.85) favoring VAC over a placebo. Seven trials demonstrated VAC to be a noninferior alternative to pharmaceutical therapies for CM, including dopamine agonists, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, serotonin reuptake inhibitors, and hormonal contraceptives. VAC was safe and associated with only mild and reversible adverse events. However, the risk of bias in most studies was unclear due to insufficient information.

**Conclusion.** VAC is a safe and effective treatment option for CM. More high-quality clinical trials are needed to strengthen the evidence base.

**Keywords:** *Vitex*, *chasteberry*, *mastalgia*, *hyperprolactinemia*, *systematic review*, *meta-analysis*.

## Vitex agnus-castus в лечении циклической масталгии: систематический обзор и мета-анализ

Soo Liang Ooi, Stephanie Watts, Rhett McClean, Sok Cheon Pak

**Общая информация.** Циклическая масталгия (ЦМ) – это предменструальная двусторонняя диффузная боль в молочных железах, возникающая циклически у женщин репродуктивного возраста. Она может быть связана с латентной гиперпролактинемией вследствие недостаточного замедляющего влияния дофамина на гипофиз. Известно, что витек священный (*Vitex agnus-castus*, VAC) имеет дофаминергическую активность и может влиять на ход ЦМ и латентной гиперпролактинемии. Однако терапевтический эффект VAC при ЦМ остается не до конца понятным.

**Материалы и методы.** С целью систематического обзора и мета-анализа клинических испытаний, в которых сообщается об эффективности лечения VAC пациенток с ЦМ, был проведен поиск научной литературы в основных базах данных клинических исследований.

**Результаты.** Этот обзор включает 25 исследований (17 рандомизированных контролируемых испытаний и 8 нерандомизированных). VAC эффективно уменьшал интенсивность боли в молочных железах и снижал повышенный уровень пролактина в плазме крови пациенток репродуктивного возраста (18–45 лет) с предменструальным синдромом или без него. Обычная доза составляла 20–40 мг/сут, а продолжительность лечения – 3 месяца. Предыдущий мета-анализ включал только шесть исследований (n = 718: VAC – 356, плацебо – 362) и обнаружил умеренный размер эффекта VAC (стандартизованная разница средних значений 0,67; 95% доверительный интервал: 0,5–0,85) по сравнению с плацебо. В семи испытаниях было показано, что VAC является не менее эффективной альтернативой медикаментозной терапии ЦМ, включающей агонисты дофамина, нестероидные противовоспалительные средства, ингибиторы обратного захвата серотонина и гормональные контрацептивы. Лечение VAC было безопасным, при применении препарата возникали только легкие и обратимые нежелательные явления. Однако в большинстве исследований из-за недостатка информации невозможно точно оценить риск систематической ошибки.

**Вывод.** VAC – это безопасный и эффективный способ лечения ЦМ. Для улучшения доказательной базы нужно провести более качественные клинические испытания.

**Ключевые слова:** витекс, авраамово дерево, масталгия, гиперпролактинемия, систематический обзор, мета-анализ.

Циклічна масталгія (ЦМ) – це одна з найпоширеніших скарг перед менструацією в жінок віком від 20 до 50 років; за оцінками, до 80% жінок мають цю проблему в якийсь момент протягом репродуктивного періоду [1]. Цей больовий синдром називають «циклічним», якщо він з’являється всередині та наприкінці лютеїнової фази і потенційно пов’язаний із латентною гіперпролактинемією [2]. Така гіперсекреція пролактину гіпофізом перед менструацією або у відповідь на щоденні стресові подразники може спостерігатися, якщо дофамін пригнічує функцію гіпофіза недостатньо, щоб зменшити вивільнення пролактину [3].

Через це широко досліджувалася роль вітекса священного (*Vitex agnus-castus*, VAC), який відомий своєю дофамінергічною активністю, в полегшенні болю та дискомфорту, що характерні для ЦМ.

VAC діє шляхом зв’язування з рецепторами дофаміну типу 2 в головному мозку та зменшує активність лактотропів – клітин, що виробляють пролактин у передній частці гіпофіза [4]. Хоча VAC містить більше діючих речовин сполук, основними діючими дофамінергічними речовинами є дитерпени [2]. Саме завдяки своїй дофамінергічній активності VAC опосередковано стимулює розвиток жовтого тіла і тим самим полегшує симптоми передменструального синдрому (ПМС) [2].

ПМС виникає майже у 85% жінок репродуктивного віку, тяжко перебігає в 2–10% жінок і включає такі симптоми, як масталгія, дисфорія, дратівливість і внутрішнє напруження [2].

VAC застосовувався для лікування симптомів ПМС у жінок ще з часів середньовіччя, а з середини 1900-х років у Європі вважалося, що він є панацеєю від усіх жіночих скарг [2]. Також відомий як «чернечий перець», прутняк звичайний, авраамове дерево або плоди *Agni Casti*, VAC традиційно застосовувався у Франції для стримування статевого збудження, лікування імпотенції та порушень сну [2].

Сучасне застосування та клінічні дослідження цієї рослини набирають обертів, починаючи з 1930-х років, і зараз це один із найбільш детально вивчених рослинних лікарських засобів [2].

Сьогодні в комерційних препаратах VAC для лікування ПМС використовується екстракт із сушених ягід вітекса. Проте такі препарати значно відрізняються за нормативним вмістом агнузиду або кастицину та за концентрацією екстракту. У «Монографії про трави» Європейського Союзу рекомендується дотримуватися співвідношення етилового розчинника та сухого екстракту VAC 6–12:1 (масова частка 60%) [5]. Проте в англомовних країнах частіше зустрічається настоянка 1:5 або екстракт 1:2 [2]. У нещодавньому дослідженні в 17 препаратах VAC виявили значні коливання вмісту агнузиду (від 14 до 5054%) і кастицину (від 3 до 1272%) порівняно з рекомендованими мінімальними вимогами [6]. Тому якість препаратів VAC теж варіюється, оскільки немає встановлених міжнародних стандартів.

Хоча в науковій літературі є декілька систематичних оглядів, де оцінюється ефективність VAC при лікуванні ПМС, проте в жодному не розглядається його застосування при ЦМ.

**Метою** цього дослідження є систематичний огляд ефективності VAC у лікуванні ЦМ; особлива увага приділена достовірності досліджень, ризику статистичної помилки та точності результатів.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

### Пошук літератури

З травня до жовтня 2018 р. ми проводили систематичний пошук інформації в базах PubMed, Cокранівській бібліотеці, EBSCOhost, PsycINFO, Ovid (MEDLINE), ProQuest і Web of Science за такими ключовими словами: *Vitex*, або *agnus-castus*, або авраамове дерево, або вітекс звичайний, або чернечий пе-

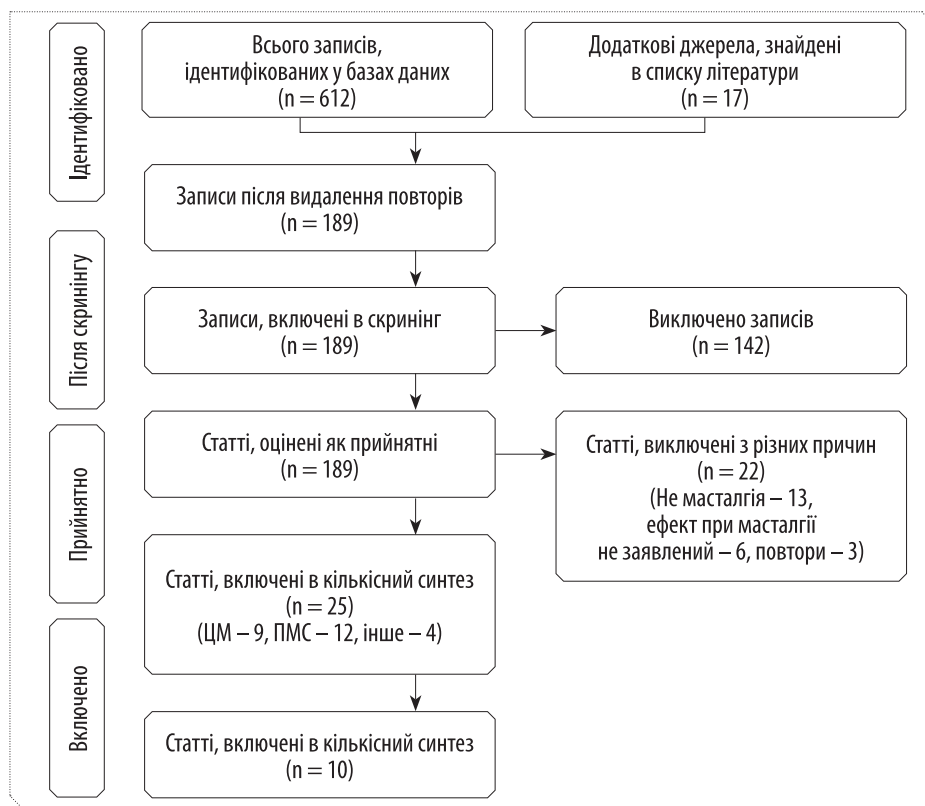


Рисунок 1. Блок-схема пошуку літератури (за шаблоном PRISMA 2009)

рець, або прутняк звичайний, або плоди *Agni Casti* та масталгія, або мастодинія, або гіперпролактинемія, або передменструальний синдром, або ПМС. Ми також вручну шукали бібліографічні посилання в попередніх оглядах застосування VAS при ПМС.

#### Критерії відбору

Критерії включення:

- 1) клінічне випробування,
- 2) застосування VAS як терапевтичного засобу,
- 3) учасниці досліджень – жінки до настання менопаузи, які відчувають болочість/біль у молочних залозах (МЗ) перед менструаціями,
- 4) показник ефективності – повідомлення жінок про зміни інтенсивності болочості/болу в МЗ перед і після дослідження.

Додаткові критерії для проведення мета-аналізу:

- 5) рандомізовані контрольовані дослідження (РКД) з використанням плацебо або будь-якого препарату порівняння, еквівалентного плацебо,
- 6) наявність детальних даних про середні зміни інтенсивності болю для розрахунку розміру ефекту (стандартизована різниця середніх значень, SMD).

#### Відбір даних і мета-аналіз

Ми брали до уваги таку інформацію: перший автор статті, рік публікації, країна, дизайн дослідження, характеристики учасників, розмір вибірки та розподіл по групах, методи лікування, оцінка ефективності, показники ефективності та небажані явища.

Для проведення мета-аналізу були об'єднані вибірки пацієнток із груп лікування VAS і плацебо, а також середня різниця показників інтенсивності болю зі стандартними відхиленнями в обох групах перед початком і після завершення вибраних досліджень (враховувалися тільки опубліковані дані).

Якщо стандартні відхилення не були вказані, то для оцінювання використовували опубліковане значення  $p$  або 95% довірчий інтервал (ДІ). Дані кожного дослідження аналізувалися таким чином, що дослідження з меншою дисперсією результатів або з більшим розміром вибірки значно більше впливало на загальну оцінку ефективності методом зворотної дисперсії. Щоб компенсувати відмінності в результатах вимірювання інтенсивності болю в різних дослідженнях і гетерогенність даних, ми розраховували SMD між групами лікування VAS і плацебо, використовуючи модель з випадковими ефектами. Гетерогенність між різними дослідженнями оцінювали за допомогою статистичного показника  $I^2$  зі значеннями 25%, 50% і 75%, що відображають відповідно низьку, середню та високу гетерогенність даних. Ми виявляли причину гетерогенності даних шляхом виключення окремих досліджень із аналізу.

Також ми провели аналіз підгруп пацієнток – із ПМС або з ЦМ. Для розрахунків і відображення результатів мета-аналізу у вигляді форе́ст-діаграм ми використовували програму Review Manager 5.3 організації Cochrane Collaboration. Ймовірність систематичних помилок, пов'язаних із публікацією переважно позитивних результатів випробувань, оцінювали за допомогою воронкоподібних діаграм.

#### Оцінка якості використаної методології

Ми оцінили ризик систематичних помилок у вибраних РКД за допомогою програмного забезпечення Cochrane Collaboration [7]. Review Manager 5.3 використовувався для зведення в таблиці та відображення результатів. Будь-які розбіжності в судженнях авторів вирішувалися шляхом обговорення з метою досягнення консенсусу.

## РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ

### Результати пошуку

Наш систематичний пошук виявив 189 унікальних результатів. Після швидкого перегляду було оцінено на відповідність нашим критеріям повний текст 47 публікацій. Двадцять дві статті не увійшли в огляд з різних причин (рис. 1). Двадцять п'ять досліджень залишилися для якісного систематичного огляду, і тільки 10 відповідали критеріям включення для проведення мета-аналізу.

### Якісний синтез

**Циклічна масталгія.** У 9 клінічних дослідженнях [8–16] вивчали ефективність VAS у пацієнток із ЦМ (табл. 1). Учасницями були переважно гінекологічні пацієнтки репродуктивного віку (18–45 років) з регулярними менструальними циклами (МЦ), в яких була ЦМ та відсутні злоякісні новоутворення МЗ, інші тяжкі захворювання МЗ або ендокринопатії. Основним результатом було порівняння інтенсивності болю в МЗ до та після лікування. У дослідженнях, що включали пацієнток із гіперпролактинемією, порівнювали рівні пролактину (РП) в плазмі крові до та після лікування.

**VAS у порівнянні з плацебо.** У 4 дослідженнях [8, 9, 11, 14] порівнювали інтенсивність болю, суб'єктивно визначену пацієнтками за лінійною візуально-аналоговою шкалою (ВАШ), і виявили, що терапія VAS ефективніше, ніж плацебо, зменшувала інтенсивність болю в МЗ після 3 місяців лікування. Halaska та співавт. [9] показали, що інтенсивність болю значно швидше зменшувалася протягом перших 2 місяців лікування VAS порівняно з плацебо. Wuttke та співавт. [8] виявили, що застосування VAS у таблетках і розчинах (Мастодинон®) однаково ефективне.

Краща ефективність VAS порівняно з плацебо також була підтверджена Scaldarella та співавт. [11], хоча й у невеликій кількості пацієнток із ЦМ ( $n=20$ ), а також Aydin і співавт. [14] у нерандомізованому дослідженні (НРД).

Mirghafourvand і співавт. [12] в РКД із застосуванням плацебо оцінювали симптоми масталгії більш детально. Для щоденної фіксації інтенсивності болю учасниці використовували Кардіфську шкалу оцінки болю в МЗ. Результати, зокрема номінальна кількість днів із болем у МЗ і середня тривалість такого болю, показали, що лікування VAS значно ефективніше, ніж плацебо.

**VAS у порівнянні з фармацевтичними препаратами.** VAS порівнювали з фармацевтичними препаратами для лікування ЦМ в одному відкритому РКД [10] та трьох НРД [13–15]. VAS виявився настільки ж ефективним, як і агоністи дофаміну в дослідженнях Kilicdag і співавт. [10] (бромокриптин) і Malykhina [13] (бромокриптин і достинекс), і нестероїдні протизапальні препарати в дослідженнях Aydin і співавт. [14] (мелоксикам) і Dinc та Coskun [15] (флурбіпрофен). В усіх цих дослідженнях не було статистично значущої різниці за зменшенням інтенсивності болю між групами застосування VAS і фармацевтичних препаратів порівняння.

**Вплив на зниження РП.** Підвищення РП під час лютеїнової фази МЦ є поширеним явищем серед пацієнток із ЦМ, хоча не в усіх пацієнток із гіперпролактинемією спостерігається масталгія. Wuttke і співавт. [8] та Malykhina [13] продемонстрували, що в пацієнток із підвищеним РП після лікування VAS концентрації гормону значно знизилися. Цей ефект виявився сильнішим, ніж при застосуванні плацебо [8], а зниження РП було таким самим, як при терапії бромокриптином і достинексом [13]. На відміну від агоністів дофаміну, VAS мало впливає на зниження захворюваності на галакторею. Крім того, при порівнянні даних УЗД до та після лікування VAS не було виявлено змін щільності тканини МЗ і товщини молочних проток [13].

Характеристика досліджень ефективності застосування VAC при ЦМ

Дослідження	Дизайн дослідження	Учасниці	Методи лікування та оцінки результатів
РКД (всього 5)			
Wuttke та співавт. [8], Німеччина	Багатоцентрове подвійно сліпе рандомізоване плацебо-контрольоване випробування у паралельних групах	Пацієнтки з масталгією принаймні протягом трьох МЦ, біль у МЗ тривав щонайменше 3 дні під час МЦ перед початком дослідження. n=104 (розчин – 34, таблетки – 32, плацебо – 38 учасниць)	2x30 крапель розчину VAC (Мастодинон®), або плацебо у формі розчину + 1 таблетка VAC (MA 1025 E1), або плацебо щоденно. Тривалість лікування: 3 цикли. Методи оцінки ефективності: візуально-аналогова шкала (ВАШ) для оцінки інтенсивності болю та визначення РП
Halaska та співавт. [9], Чехія	Подвійно сліпе рандомізоване плацебо-контрольоване випробування у паралельних групах	Пацієнтки (віком 18–45 років), які страждають від масталгії щонайменше протягом 5 днів. Тривалість МЦ: мінімум 25 і максимум 35 днів протягом останніх 3 циклів. n=97 (VAC – 48, плацебо – 49 учасниць)	2x30 крапель розчину VAC (Мастодинон®, ~32,4 мг сухого екстракту) або розчину плацебо щоденно. Тривалість лікування: 3 цикли. Методи оцінки ефективності: ВАШ для визначення інтенсивності болю та ведення щоденника для оцінки болю
Kilicdag і співавт. [10], Туреччина	Відкрите рандомізоване активно контрольоване випробування у паралельних групах	Дві групи пацієнток: 1 – гіперпролактинемія; 2 – ЦМ. n=80 (група 1 – 40; група 2 – 40 учасниць)	У кожній групі пацієнтки були рандомізовані та отримували або VAC (Циклодинон® 4/40 мг 1 раз на добу), або бромокриптин (Парлодел® 2,5 мг двічі на добу). Тривалість лікування: 3 цикли. Методи оцінки ефективності: РП (група 1); ВАШ для оцінки інтенсивності болю (група 2)
Scaldarella та співавт. [11], Італія	Рандомізоване плацебо-контрольоване випробування у паралельних групах	Пацієнтки з масталгією або гіперпролактинемією, які відвідували університетську гінекологічну клініку, n (масталгія) = 20 (VAC – 10; плацебо – 10 учасниць). n (гіперпролактинемія) = 20 (VAC – 10; бромокриптин – 10 учасниць)	VAC (Циклодинон® 4/40 мг 1 раз на добу), або плацебо (група масталгії), або бромокриптин (2,5 мг двічі на добу). Тривалість лікування: 3 цикли. Методи оцінки ефективності: ВАШ для оцінки інтенсивності болю (група масталгії) або визначення РП (група гіперпролактинемії)
Mirghafourvand і співавт. [12], Іран	Потрійно сліпе рандомізоване плацебо-контрольоване випробування у паралельних групах	Пацієнтки (віком 18–45 років) із наявністю в анамнезі болючості або болю в МЗ. Бал за Кардіфською шкалою оцінки болю в МЗ > 7. n=159 у 3 групах (VAC – 53, насіння льону – 53 і плацебо – 53 учасниці)	1 таблетка VAC (3,2–4,8 мг екстракту з висушених плодів), або 1 таблетка плацебо 1 раз на добу + 25 мг насіння льону, або плацебо у формі порошку 1 раз на добу. Тривалість лікування: 3 цикли. Методи оцінки ефективності: визначення інтенсивності болю в МЗ (за номінальною кількістю днів із болем у МЗ) та тривалості болю (розраховується за щоденними оцінками болю за Кардіфською шкалою)
Нерандомізовані випробування (всього 4)			
Malykhina [13], Російська Федерація	Відкрите нерандомізоване активно контрольоване випробування у паралельних групах	Пацієнтки зі збереженими МЦ і функцією яєчників, з діагностованими гіперпролактинемією та масталгією, з галактореєю або без неї. n=120 у 3 групах (бромокриптин, VAC і достинекс). Про кількість пацієнток у кожній групі не повідомляється	VAC (Циклодинон® 4/40 мг 1 раз на добу), або бромокриптин (2,5 мг двічі на добу), або достинекс (0,25 мг двічі на тиждень). Тривалість лікування: 2 цикли. Методи оцінки ефективності: РП, дані мамографії та УЗД, фізикальне обстеження
Aydin і співавт. [14], Туреччина	Відкрите нерандомізоване плацебо-контрольоване випробування у паралельних групах	Пацієнтки з ЦМ тривалістю >5 днів протягом одного МЦ. n=95 у 3 групах (VAC – 30, мелоксикам – 30, плацебо – 35 учасниць). Усі пацієнтки з гіперпролактинемією були в групі застосування VAC	VAC (Циклодинон® 4/40 мг 1 раз на добу), або мелоксикам (Мобік® 15 мг 1 раз на добу), або плацебо (1 раз на тиждень). Тривалість лікування: 3 цикли. Методи оцінки ефективності: ВАШ для оцінки інтенсивності болю та визначення РП
Dinci Coskun [15], Туреччина	Відкрите нерандомізоване активно контрольоване випробування у паралельних групах	Пацієнтки (віком <40 років) з ЦМ без будь-яких патологій, клінічних діагнозів, сімейного анамнезу або ознак захворювання за даними УЗД. n=104 (VAC – 51, флурбіпрофен – 53 учасниці)	VAC (4/40 мг 1 раз на добу) або флурбіпрофен (100 мг двічі на добу). Тривалість лікування: 3 цикли. Методи оцінки ефективності: інтенсивність болю визначалася за ВАШ
Kedrova і Levakov [16], Російська Федерація	Відкрите нерандомізоване неконтрольоване когортне дослідження	Гінекологічні пацієнтки з дисплазією МЗ, ускладненою масталгією. n=127 (група 1 (96) – ЦМ, група 2 (31) – нециклічна масталгія)	VAC (Мастодинон®) двічі на добу. Тривалість лікування: 6 циклів. Методи оцінки ефективності: суб'єктивні відчуття пацієнток і УЗД.

## ЗАРУБІЖНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Результати оцінки ефективності	Небажані явища (НЯ)
РКД (всього 5)	
В обох групах активного лікування зменшення інтенсивності болю було значно більшим, ніж у групі застосування плацебо. При застосуванні обох форм препарату РП значно знизилися від вихідного рівня порівняно з плацебо	У всіх групах реєструвалися НЯ переважно легкого або середнього ступеня тяжкості та 5 серйозних НЯ. Розчин: нудота (3); таблетки: нудота (1), періодичний сильний біль у МЗ (1). У трьох випадках (розчин – 1, таблетки – 2) лікування було припинене
У групі лікування VAS протягом перших двох циклів інтенсивність болю зменшувалася набагато швидше порівняно з групою плацебо. Після 3 циклів спостерігалось зменшення «пограничної значущості» різниці інтенсивності болю між групами пацієнок. Терапевтичний ефект VAS був швидшим і більш вираженим, ніж при застосуванні плацебо, зокрема зменшилася частка днів МЦ із сильним болем	Між групами лікування не було виявлено статистично значущої різниці за частотою НЯ (VAS – 5, плацебо – 4 учасниці). У групі VAS 1 пацієнтка припинила лікування (причина – втома), у групі плацебо – 2 (нерегулярні менструальні кровотечі, коксартрит)
Група 1: при застосуванні обох препаратів РП знизилися до нормальних показників. Між підгрупами лікування не було виявлено статистично значущої різниці. Група 2: при застосуванні обох препаратів показники інтенсивності болю значно знизилися. Між підгрупами лікування не було виявлено статистично значущої різниці	При застосуванні VAS не було зареєстровано НЯ. 12,5% учасниць, які отримували бромокриптин, страждали від нудоти та блювання
Група масталгії: при застосуванні плацебо інтенсивність болю знижувалася набагато гірше, ніж при лікуванні VAS. Група гіперпролактинемії: РП однаково знижувалися при застосуванні VAS і бромокриптину	1 випадок порушення МЦ при лікуванні VAS у групі масталгії
В обох групах активного лікування зниження середньої номінальної кількості днів із болем у МЗ та середньої тривалості болю в МЗ було значно більшим, ніж у групі плацебо. Між терапевтичними ефектами VAS і насіння льону не було виявлено статистично значущої різниці	Було зареєстровано тільки 2 випадки НЯ (діарея та нудота) в групі застосування насіння льону
Нерандомізовані випробування (всього 4)	
В усіх групах після 14 днів лікування у пацієнок зник біль у МЗ. До кінця лікування зменшилися щільність тканини МЗ і товщина молочних проток, а також зникла галакторея в групах застосування бромокриптину та достинексу, але не в групі VAS. Середні РП значно знизилися у всіх групах. Між групами лікування не було виявлено статистично значущої різниці (p=0,96)	Не було виявлено НЯ під час лікування VAS і достинексом. 37,5% пацієнок, які отримували бромокриптин, скаржилися на зниження або підвищення артеріального тиску, закрепи, приливи жару, безсоння, зниження працездатності, нудоту та блювання, і тому всіх їх перевели в групу достинексу
Значне зниження середніх балів за ВАШ у групах застосування VAS і мелоксикаму, на відміну від групи плацебо. Різниця між групами активного лікування та плацебо була статистично значущою (p<0,0001). Не було виявлено статистично значущої різниці між VAS і мелоксикамом. Середні РП значно знизилися після лікування VAS	При застосуванні VAS не було зареєстровано ніяких НЯ. Одна пацієнтка, яка вживала мелоксикам, повідомила про легкий дискомфорт з боку шлунково-кишкового тракту
В обох групах після лікування спостерігалось значне зниження середніх балів за ВАШ. Між групами не було виявлено статистично значущої різниці: ні за зниженням середніх балів за ВАШ, ні за часткою пацієнок, які відмічали покращення стану	4 НЯ при застосуванні VAS: сплутаність свідомості (2) та шкірні висипання (2). 7 НЯ при застосуванні флурбіпрофену: діарея (1), диспепсія (5), шум у вухах (1). Між групами не було статистично значущої різниці за частотою НЯ
У результатах спостереження є інформація тільки про 63 пацієнок із групи 1 і про 15 пацієнок із групи 2. Тільки в 17,1% пацієнок із ЦМ залишився біль у МЗ після лікування VAS тривалістю довше 4 місяців порівняно з 72,7% пацієнок із нециклічною масталгією. Результати ефективності в учасниць дослідження, які продовжували терапію VAS протягом 6 місяців, були в 2,6 рази кращими, ніж у пацієнок, які припинили лікування	Не повідомляється

Kilicdag і співавт. [10] і Scaldarella та співавт. [11] порівнювали ефективність VAS і бромокриптину при лікуванні пацієнок із гіперпролактинемією без масталгії. Науковці отримали схожі результати: РП значно знижувалися до нормальних значень при застосуванні обох препаратів, і не було виявлено статистично значущої різниці між цими методами лікування [10, 11].

**Клінічні спостереження.** Kedrova та співавт. [16] повідомили про результати клінічних спостережень за 127 пацієнтками з дисплазією МЗ, ускладненою масталгією (циклічною або нециклічною), які отримували VAS. Після 4 місяців безперервної терапії вдалося вилікувати 82,9% пацієнок із

ЦМ та 27,3% пацієнок із нециклічною масталгією. Тому лікування VAS підходить тільки для ЦМ. VAS був у 2,6 рази ефективніший у хворих, які продовжували лікування довше 6 місяців, ніж у пацієнок, які припинили терапію раніше. Проте в цьому дослідженні була високою частка жінок, які достроково припинили свою участь (29%), що неминуче впливає на достовірність результатів.

**Передменструальний синдром.** У 12 клінічних випробуваннях [17–28] повідомлялося про ефективність застосування VAS при масталгії як симптомі ПМС (табл. 2).

За винятком статті Turner і Mills [17], де набирали добровольців, що самі поставили собі діагноз ПМС, усі досліджен-

ня включали пацієнок із офіційно встановленим діагнозом ПМС або з тяжкими передменструальними дисфоричними розладами, діагностованими згідно з визначеними критеріями (DSM-III-R – Керівництво з діагностики та статистики психічних розладів, третє видання, переглянуте, або DSM-IV).

Зазвичай учасницями були жінки віком від 18 до 45 років, за винятком дослідження Marinov і співавт. [19], які досліджували ефективність VAS у підлітків (віком 14–16 років). У цих дослідженнях прояви ПМС оцінювали за допомогою опитувальних анкет, які допомагали визначити тяжкість багатьох поширених симптомів, в тому числі масталгії. Замість інтенсивності болу тяжкість масталгії при ПМС визначалася ступенем дискомфорту в МЗ, починаючи з відчуття набухання і до появи болючості та спонтанного болу [27].

**VAS у порівнянні з плацебо.** У шести РКД [17, 18, 23–26] порівнювали ефективність VAS і плацебо при лікуванні ПМС. Turner і Mills [17] при оцінці всіх симптомів, крім одного (паніка/неспокій), не виявили статистично значущої різниці між терапевтичними ефектами VAS і плацебо. Проте в цьому дослідженні використовували плацебо на основі сої, яка не є повністю нейтральною речовиною. Нещодавні дослідження показали, що ізофлавонони сої корисні для полегшення симптомів ПМС [29–32].

У п'ятьох інших РКД (Schellenberg і співавт. [18, 24], Ma та співавт. [23], Zamani та співавт. [25], Kaplanoglu та Aban [26]) виявлено, що при лікуванні ПМС VAS ефективніший, ніж плацебо. VAS краще, ніж плацебо, знижував не тільки сумарні бали, отримані при оцінці всіх симптомів, але й інтенсивність пов'язаної з ПМС масталгії, до того ж зі статистично значущими відмінностями.

**VAS у порівнянні з активними фармацевтичними препаратами.** Atmasa та співавт. [21] порівнювали VAS (Циклодинон® 4/40 мг/добу) з інгібітором зворотного захоплення серотоніну (флуоксетином) при лікуванні ПМС. Обидва препарати мали схожу частоту відповіді на лікування: 68,4% (флуоксетин) і 57,9% (VAS). Di Piergo та співавт. [22] показали, що порівняно з магнієм VAS значно ефективніше зменшував прояви масталгії та всіх інших симптомів ПМС, за винятком анорексії. Клінічний вплив добавки магнію на масталгію виявився обмеженим.

Kaplanoglu та Aban [26] порівнювали VAS зі схемою терапії ПМС, що включала гормональні контрацептиви (етинілестрадіол-дроспіренон). Обидва методи лікування однаково ефективно зменшували пов'язані з ПМС симптоми тривоги, втому, підвищений апетит, безсоння, скарги з боку МЗ і набряки.

**Клінічні спостереження.** Чотири НРД [19, 20, 27, 28] дають нам інформацію про те, як VAS може застосовуватися в клінічній практиці. Loch і співавт. [27] об'єднали результати лікування 1634 пацієнок із ПМС, надані 857 німецькими гінекологами. Загалом VAS був ефективним при терапії ПМС і зменшував прояви масталгії, яка була у 81,6% пацієнок. Після лікування кількість хворих із масталгією зменшилася на 64%, а серед тих жінок, які все ще відчували дискомфорт у МЗ, 78,7% відмічали тільки незначну болючість.

Motoeda та співавт. [20] так само повідомили, що 91% із 69 жінок із ПМС у чотирьох гінекологічних клініках Японії відповіли на тримісячну терапію VAS. Зокрема, в них значно знизився середній загальний бал оцінки симптомів ПМС і середній бал оцінки масталгії. Gumenyuk [28] повідомив про результати лікування 31 пацієнтки з ПМС легкого та середнього ступенів тяжкості, 19 із яких мали масталгію. Після 3 місяців лікування середні бали оцінки тяжкості ПМС зменшилися більше ніж удвічі. У жінок із масталгією після лікування середні РП знизилися до нормальних значень.

Також було продемонстровано, що лікування VAS корисне для підлітків. Marinov і співавт. [19] повідомили, що в

73,2% дівчат, які отримували VAS, симптоми ПМС зменшилися після трьох циклів лікування. У 65% дівчат, які скаржилися на масталгію, симптоми зникли, ще в 20% зменшилася їх вираженість. Це дослідження також показало, що ефективність вживання VAS протягом 10 днів, починаючи з 19-го дня МЦ, була порівнянною з традиційною схемою щоденного застосування препарату.

**Інші порушення МЦ.** У чотирьох дослідженнях [33–36] оцінювали ефективність застосування VAS при масталгії, що виникає внаслідок інших порушень МЦ (табл. 3). Ledina і Prilepskaya [33] в РКД порівнювали VAS із вітаміном Е при лікуванні масталгії, що виникла через використання комбінованих оральних контрацептивів. Інтенсивність болу в групі застосування VAS зменшувалася швидше, ніж у групі лікування вітаміном Е, хоча в обох групах через 5 місяців пацієнтки відчували тільки незначну болючість МЗ. Середні РП значно зросли в групі лікування вітаміном Е, проте залишилися стабільними в групі VAS.

Suturina та співавт. [34] у РКД вивчали ефективність VAS у пацієнок із неопластичною гіперпролактинемією. Як і в інших дослідженнях, згаданих раніше, VAS знижував РП так само, як бромокриптин, і при цьому ефективніше покращував клінічні прояви масталгії.

Kuznetsova та співавт. [35] показали, що VAS ефективніше, ніж полівітамінний засіб, лікував порушення МЦ та пов'язану з ними масталгію в підлітків і молодих жінок (віком 16–26 років). Якщо дивитися з іншого боку вікового спектра, то VAS також може зменшити інтенсивність масталгії в жінок перименопаузального віку (44–55 років), які мали дифузну мастопатію протягом менопаузального перехідного періоду, про що в своєму дослідженні повідомляє Kulagina [36]. Також було виявлено, що VAS знижує РП та інтенсивність болу в МЗ так само ефективно, як бромокриптин.

**Небажані явища та безпечність застосування препарату.** У всіх дослідженнях повідомлялося, що VAS є безпечним препаратом, під час його застосування не було зареєстровано серйозних побічних реакцій. У невеликої кількості пацієнок виникали певні побічні ефекти зі скаргами, такими, як нудота, головний біль, стомованість/втома, сплутаність свідомості, порушення з боку шкіри, дискомфорт з боку шлунково-кишкового тракту та порушення МЦ. Більшість побічних ефектів були неспецифічними та не відрізнялися від ефектів ноцебо. VAS переносився пацієнтками краще, ніж бромокриптин, який має високу частоту побічних ефектів [10, 13, 34, 36].

#### Мета-аналіз

**Короткий огляд включених досліджень для кількісного аналізу.** Десять досліджень [8, 9, 11, 12, 18, 22–24, 26, 35] відповідали критеріям включення до мета-аналізу, у 8 з них порівнювали ефективність VAS і плацебо. Ми також включили в мета-аналіз 2 дослідження, Di Piergo та співавт. [22] (VAS у порівнянні з магнієм) і Kuznetsova та співавт. [35] (VAS у порівнянні з полівітамінним засобом), оскільки немає ніяких доказів, які підтверджують ефективність використання магнію або полівітамінів при лікуванні масталгії [37], а отримані ефекти виявились мінімальними.

У більшості випробувань ВАШ була методом вибору для оцінки ефективності зменшення інтенсивності болу в МЗ, за винятком досліджень Mirghafourvand і співавт. [12] (враховувалася номінальна кількість днів з болем) і Ma та співавт. [23] (використовувалася спеціальна шкала). Але оскільки за допомогою цих засобів інтенсивність болу оцінювали так само лінійно, як і за ВАШ, то розмір ефекту можна розрахувати, використовуючи SMD.

Два дослідження включали більше однієї групи пацієнок, що отримували VAS. Wuttke та співавт. [8] опублікува-

Характеристика досліджень ефективності застосування VAC при масталгії, пов'язаній з ПМС

Дослідження	Дизайн дослідження	Учасниці	Схеми/методи лікування
РКД (всього 12)			
Turner і Mills [17], Велика Британія	Подвійно сліпе рандомізоване плацебо-контрольоване випробування у паралельних групах	Вибірка з добровольців, які самі діагностували в себе ПМС (віком 18–46 років). n=217 (VAC – 105, плацебо – 112 учасниць)	Таблетки VAC (300 мг, по 2 таблетки тричі на добу) або плацебо на основі сої. Тривалість лікування: 3 цикли. Методи оцінки ефективності: опитувальник Р. Муса для виявлення порушень МЦ (включає 50 симптомів, в тому числі болючість МЗ)
Schellenberg [18], Німеччина	Багатоцентрове подвійно сліпе рандомізоване плацебо-контрольоване випробування у паралельних групах	Пацієнтки (віком >18 років), які лікувалися в 6 поліклініках із діагнозом ПМС (за DSM-III-R). n=170 (VAC – 84, плацебо – 86 учасниць)	Екстракт VAC (ZE 440 по 20 мг 1 раз на добу) або відповідне плацебо. Тривалість лікування: 3 цикли. Методи оцінки ефективності: пацієнтки самостійно в балах оцінювали свої симптоми – дратівливість, порушення настрою, злість, головний біль, набухання МЗ та інші менструальні симптоми
Atmasc та співавт. [21], Туреччина	Подвійно сліпе рандомізоване активно контрольоване випробування у паралельних групах	Пацієнтки (віком 24–45 років) з регулярними МЦ (тривалістю 25–34 дні) та діагнозом передменструального дисфоричного розладу (за DSM-IV). n=38 (VAC – 19, флуоксетин – 19 учасниць)	4/40 мг/добу VAC BNO 1095 (Циклодинон®) або 20–40 мг/добу флуоксетину. Тривалість лікування: 2 цикли. Методи оцінки ефективності: шкала для оцінки передменструального періоду DSR (що враховує болючість МЗ), шкала Гамільтона для оцінки депресії і загальна клінічна оцінка тяжкості захворювання
Di Pierro та співавт. [22], Італія	Односторонньо сліпе рандомізоване активно контрольоване випробування у паралельних групах	Пацієнтки (віком >18 років) з діагнозом ПМС (за DSM-III-R). Частина 1: n=82 (VAC – 42, магній – 40 учасниць). Частина 2: n=42 пацієнтки, які вже отримували VAC (продовжили лікування – 21, припинили лікування – 21)	Частина 1: VAC (Моноселект® Агнус, 40 мг 1 раз на добу) або така сама таблетка магнію оксиду (300 мг 1 раз на добу). Тривалість лікування: 3 цикли. Частина 2: таблетки VAC (Моноселект® Агнус 40 мг) – 7 прийомів на місяць до початку менструації або відсутність будь-якого лікування. Тривалість лікування: 3 цикли. Методи оцінки ефективності: ВАШ для оцінки болю в спині, менструального болю, масталгії, головного болю, астенії, дратівливості, анорексії та порушень сну
Ma та співавт. [23], Китай	Подвійно сліпе рандомізоване плацебо-контрольоване випробування у паралельних групах	Пацієнтки (віком 18–45 років) з діагностованим ПМС середнього та тяжкого ступеня (за DSM-IV). n=67 (VAC – 33, плацебо – 34 учасниці)	Екстракт VAC (BNO 1095 (активна речовина препарату Циклодинон®), 4/40 мг 1 раз на добу) або відповідне плацебо. Методи оцінки ефективності: оцінки симптомів за щоденником проявів ПМС-17 (4-бальна шкала), поставлені пацієнтками під час лютеїнової фази МЦ, та визначення РП
Schellenberg та співавт. [24], Німеччина	Багатоцентрове подвійно сліпе рандомізоване плацебо-контрольоване випробування у паралельних групах	Пацієнтки (віком 18–45 років) з діагностованим ПМС середнього та тяжкого ступеня (за DSM-III-R). n=142 у 4 групах (8 мг VAC – 36, 20 мг VAC – 35, 30 мг VAC – 36 і плацебо – 35 учасниць)	VAC у таблетках, що містять 8, 20 або 30 мг екстракту ZE 440 1 раз на добу або відповідне плацебо. Тривалість лікування: 3 цикли. Методи оцінки ефективності: ВАШ для оцінки дратівливості, порушення настрою, злості, головного болю, здуття живота та набухання МЗ
Zamani та співавт. [25], Іран	Подвійно сліпе рандомізоване плацебо-контрольоване випробування у паралельних групах	Пацієнтки репродуктивного віку з діагностованим ПМС (за DSM-IV). n=128 (VAC – 62, плацебо – 66 учасниць)	40 крапель VAC (BNO 1095) або плацебо в одній склянці соку перед сніданком, починаючи з 6-го дня перед менструацією і до її настання. Тривалість лікування: 6 циклів. Методи оцінки ефективності: ВАШ для оцінки головного болю, нервозності, неспокою, депресії, набухання та болю в МЗ, здуття живота
Karlanoglu та Aban [26], Туреччина	Відкрите рандомізоване плацебо-контрольоване випробування у паралельних групах	Пацієнтки (віком 18–40 років), які лікувалися в поліклініках із діагнозом ПМС (за DSM-IV). n=120 у 3 групах (VAC – 40, етинілестрадіол + дроспіренон – 40 і плацебо – 40 учасниць)	Етинілестрадіол + дроспіренон (30 мкг етинілестрадіолу та 3 мг дроспіренону, 1 раз на добу) від початку МЦ протягом 21 дня (потім 7 днів перерви), або таблетки VAC по 20 мг (1 раз на добу), або плацебо (стерильна вода, по 10 крапель 1 раз на добу). Тривалість лікування: 3 цикли. Методи оцінки ефективності: ВАШ для 15 симптомів ПМС, в тому числі для оцінки болючості МЗ
Loch і співавт. [27], Німеччина	Багатоцентрове відкрите нерандомізоване неконтрольоване когортне дослідження	Пацієнтки з ПМС, які лікувалися у 857 лікарів-гінекологів. n=1634	VAC у капсулах (Фемікур® 20 мг, містить 1,6–3,0 мг висушеного екстракту VAC, двічі на добу). Тривалість лікування: 3 цикли. Методи оцінки ефективності: опитувальник для оцінювання симптомів ПМС (в тому числі набухання МЗ), яке проводилося гінекологами
Gumenyuk [28], Російська Федерація	Відкрите нерандомізоване неконтрольоване когортне дослідження	Пацієнтки (віком 24–43 роки) з ПМС легкого та середнього ступенів тяжкості. n=31 (19 – з масталгією)	VAC у формі розчину (Мастодинон®) по 30 крапель двічі на добу. Тривалість лікування: 3 цикли. Методи оцінки ефективності: спеціальний опитувальник для оцінки тяжкості ПМС (шкала Г.П. Корольова), ВАШ та визначення РП у плазмі крові
Marinov і співавт. [19], Болгарія	Багатоцентрове відкрите нерандомізоване когортне дослідження, контрольоване дозами препарату	Дівчата-підлітки (віком 14–16 років) зі скаргами на ПМС, які не відповідали на гормональну терапію або припинили її. n=45 (група 1 – 23, група 2 – 22), 20 пацієнток із масталгією	VAC (Фемікур® N 4 мг). Група 1 – по 1 капсулі 1 раз на добу (всього 90 капсул); група 2 – по 1 капсулі двічі на добу, починаючи з 19-го дня МЦ, протягом 10 днів (всього 60 капсул). Тривалість лікування: 3 цикли. Методи оцінки ефективності: менструальний календар з оцінками інтенсивності масталгії, болю внизу живота, головного болю, периферичних набряків, метеоризму
Momoeda та співавт. [20], Японія	Багатоцентрове відкрите нерандомізоване неконтрольоване когортне дослідження	Пацієнтки (віком 18–44 роки), які лікувалися в 4 гінекологічних клініках із діагнозом ПМС (за DSM-III-R). n=69	Таблетки VAC (ZE 440 по 20 мг 1 раз на добу). Тривалість лікування: 3 цикли. Методи оцінки ефективності: ВАШ для оцінки дратівливості, пригніченого настрою, злості, головного болю, здуття живота, набухання МЗ, порушень з боку шкіри, втоми, сонливості та безсоння. Загальний бал – це сума оцінок перших шести симптомів



## ЗАРУБІЖНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Основні результати	Небажані явища (НЯ)
РКД (всього 12)	
При оцінці всіх симптомів, крім одного (паніка/неспокій), не було виявлено статистично значущої різниці між терапевтичними ефектами VAC і плацебо. Про зменшення інтенсивності болю в МЗ повідомили 8 пацієнток із групи VAC та 1 пацієнтка з групи плацебо	Не повідомляється
Середня комбінована оцінка, виражена в балах, і ступінь набухання МЗ при лікуванні VAC були значно нижчими, ніж при застосуванні плацебо. 52% пацієнток у групі VAC відповіли на лікування (комбінована оцінка зменшилася на 50%), і тільки 24% – в групі плацебо	Було зареєстровано 4 НЯ легкого ступеня тяжкості (акне, множинні абсцеси, міжменструальні кровотечі, кропив'янка) в групі VAC (4,7%) і 3 НЯ легкого ступеня тяжкості (акне, передчасна менструація, розлад шлунку) при застосуванні плацебо (4,8%)
Частота відповіді на лікування становила 68,4% у групі флуоксетину (n=13) і 57,9% у групі VAC (n=11). Між групами не було виявлено статистично значущої різниці. В обох групах оцінки болючості МЗ знизилися на >50%	36 НЯ у 17 пацієнток: флуоксетин (20 НЯ у 9 пацієнток – нудота, головний біль, безсоння); VAC (16 НЯ у 8 пацієнток – нудота, головний біль). Припинили дослідження: 1 пацієнтка з групи VAC і 2 – з групи флуоксетину
Частина 1: загалом при застосуванні VAC у порівнянні з лікуванням магнієм відмічалось статистично значуще зменшення всіх симптомів (в тому числі зменшення інтенсивності болю в МЗ), за винятком анорексії. Частина 2: в групі, що продовжила лікування, зберегалися низькі середні оцінки всіх симптомів за ВАШ. Середні оцінки всіх симптомів за ВАШ в групі без лікування знову зросли до рівня, який не дуже відрізнявся від вихідного	2 НЯ при лікуванні VAC (акне, кропив'янка); 3 НЯ у групі застосування магнію (2 - акне, кропив'янка). Усі НЯ були дуже легкого ступеня тяжкості та самостійно минали протягом 3–4 днів
При застосуванні VAC у порівнянні з плацебо відмічалось статистично значуще зменшення всіх симптомів (за винятком спазмів у нижній частині живота), в тому числі зменшилася болючість МЗ. В обох групах не було зареєстровано статистично значущого зниження РП після лікування в порівнянні з вихідними показниками	Тільки одне довготривале НЯ (не вказано, яке саме) призвело до виходу пацієнтки з групи лікування VAC. У групі плацебо не було випадків виходу з дослідження через причини, пов'язані з лікуванням
Всі оцінки симптомів у балах більш виражено знижувалися в групі застосування VAC у дозі 20 мг, ніж у групах плацебо та VAC у дозі 8 мг. Не було виявлено статистично значущої різниці при застосуванні 20 або 30 мг VAC. Середнє зменшення ступеня набухання МЗ у групах застосування VAC у дозах 20 і 30 мг було статистично значущим у порівнянні з групою плацебо	Не було зареєстровано серйозних НЯ. Плацебо – 3 НЯ у 3 пацієнток (непереносимість таблеток вранці, погане самопочуття, головний біль); VAC у дозі 8 мг – 2 НЯ у 2 пацієнток (головний біль, кров'янисті виділення з піхви); 20 мг – 1 НЯ (артеріальна гіпертензія легкого ступеня); 30 мг – 4 НЯ у 4 пацієнток (головний біль, вагінальна грибоквова інфекція із сильним свербінням, здуття живота та шкірні висипання)
Оцінки всіх симптомів за ВАШ, в тому числі набухання та болю в МЗ, знизилися в обох групах, але більш суттєво в групі застосування VAC, ніж у групі плацебо	Під час дослідження не було зареєстровано НЯ
VAC і етинілестрадіол + дроспіренон значно ефективніше, ніж плацебо, лікували тривожність, втому, підвищення апетиту, безсоння, скарги з боку МЗ і набряки	Не повідомляється
Статистично значуще зниження частоти масталгії. До лікування: 81,6% (відчуття набухання МЗ – 40,1%, болючість – 30,3%, біль – 11,3%). Після лікування: 29,4% (відчуття набухання МЗ – 23,3%, болючість – 4,5%, біль – 1,8%)	23 НЯ (13 з боку шкіри, 6 з боку шлунково-кишкового тракту, 1 носова кровотеча, 1 набряк, 1 запаморочення, 1 – кров'янисті виділення з піхви) у 20 пацієнток (1%), що потенційно було пов'язано з лікуванням VAC
Після лікування середні РП в пацієнток із масталгією знизилися до верхньої межі норми. Після лікування середні оцінки тяжкості ПМС та бали за ВАШ, повідомлені самими пацієнтками, зменшилися у 2 та 2,3 разу відповідно	2 випадки незначного болю в шлунку. Невідомо, чи були вони пов'язані з вживанням VAC
Після лікування 20 дівчат (44,4%) не мали ніяких скарг, характерних для ПМС, а в 13 дівчат (28,8%) зменшилася інтенсивність усіх симптомів. Серед 20 дівчат із масталгією симптоми зникли в 13 (65%), а в 4 (20%) скарги стали менш вираженими. Не було виявлено статистично значущої різниці між результатами лікування в цих двох групах	Не повідомляється
Після лікування спостерігалось значне зменшення середніх загальних балів і середньої оцінки болю в МЗ. Частота відповіді (зменшення загального бала на 50%) становила 91%	Було зареєстровано 8 НЯ: середнього ступеня тяжкості - 3 (інфекційний дерматит, астма, алергічний дерматит); легкого ступеня - 5 (цистит, 2 випадки назофарингіту, біль у спині, поліменорея). 1 пацієнтка припинила участь у дослідженні через алергічний дерматит

ли 2 набори даних (розчин, таблетки), а Schellenberg і співавт. [24] – три (8, 20 і 30 мг). Розмір ефекту препарату в кожній із цих груп у порівнянні з плацебо розраховувався окремо.

**Аналіз розміру ефекту в усіх дослідженнях.** На рисунку 2 показано розмір ефекту препарату в усіх дослідженнях. Об'єднані результати всіх досліджень (n=1050: VAC – 522, плацебо – 528) демонструють перевагу VAC і великий розмір ефекту препарату (SMD) – 1,04 (95% ДІ: 0,67–1,41). Загальна гетерогенність даних висока,  $I^2=87\%$ .

Окремий аналіз підгрупи пацієнток із ЦМ (n=362: VAC – 176, плацебо – 186) виявив дещо менший розмір ефекту – 0,89 (95% ДІ: 0,44–1,34), тоді як розмір ефекту в підгрупі пацієнток із ПМС (n=608: VAC – 306, плацебо – 302) був більшим – 1,10 (95% ДІ: 0,48–1,72). Різниця між підгрупами не є статистично значущою.

Аналіз розміру ефекту в дослідженнях, які відповідали строгим критеріям включення. Гетерогенність між дослідженнями значно зменшується після виключення з аналізу випробувань, в яких препаратом порівняння було не плацебо, та досліджень, в яких методом оцінки ефективності була не ВАШ. На рисунку 3 показано результати аналізу 6 досліджень, які залишилися. Загальний статистичний показник  $I^2$  знизився до 23%, а в підгрупі пацієнток із ЦМ гетерогенність взагалі не виявлялася ( $I^2=0\%$ ). Загальний розмір ефекту (n=718: VAC – 356, плацебо – 362) зменшився до помірного рівня – 0,67 (95% ДІ: 0,5–0,85). Розрахований розмір ефекту препарату в підгрупах ЦМ (n=256: VAC – 123, плацебо – 133) і ПМС (n=462: VAC – 233, плацебо – 229) становить 0,62 (95% ДІ: 0,37–0,87) і 0,71 (95% ДІ: 0,44–0,98) відповідно, без статистично значущої різниці між підгрупами.

Характеристика досліджень ефективності застосування VAC при масталгії, пов'язаній з іншими порушеннями МЦ

Дослідження	Дизайн дослідження	Учасниці	Схеми/методи лікування
РКД (всього 4)			
Ledina та Prilepskaya [33], Російська Федерація	Відкрите рандомізоване активно контрольоване випробування у паралельних групах	Пацієнтки (віком 18–40 років) з масталгією, що виникла внаслідок застосування комбінованих оральних контрацептивів. n=50 (VAC – 30, вітамін Е – 20 учасниць)	VAC у таблетках (Мастодинон®, двічі на добу) або вітамін Е в капсулах (двічі на добу). В обох групах пацієнтки продовжили вживати комбіновані оральні контрацептиви. Тривалість лікування: 2 цикли. Методи оцінки ефективності: ВАШ для оцінки інтенсивності болю та визначення РП
Suturina та співавт. [34], Російська Федерація	Відкрите активно контрольоване випробування у паралельних групах	Пацієнтки репродуктивного віку з не неопластичною гіперпролактинемією. n=48 (VAC – 24, бромокриптин – 24 учасниці)	VAC у таблетках (Циклодинон® 4/40 мг, 1 раз на добу) або бромокриптин (2,5 мг, двічі на добу). Тривалість лікування: 3 цикли. Методи оцінки ефективності: визначення РП в плазмі крові, оцінка частоти масталгії, порушень МЦ та психоемоційних розладів
Kuznetsova та співавт. [35], Російська Федерація	Відкрите рандомізоване активно контрольоване випробування у паралельних групах	Підлітки та молоді жінки (віком 16–26 років) з порушеннями МЦ. n=80 (VAC – 40, полівітаміни – 40 учасниць)	VAC у таблетках (Циклодинон®, 1 раз на добу) або полівітамінний засіб (1 раз на добу). Тривалість лікування: 6 місяців. Методи оцінки ефективності: менструальний календар, ВАШ для оцінки інтенсивності масталгії, УЗД, визначення рівня прогестерону та РП в плазмі крові, анкети-опитувальники для оцінки стану вегетативної системи та якості сну
Kulagina [36], Російська Федерація	Відкрите рандомізоване активно контрольоване випробування у паралельних групах	Пацієнтки (віком 44–55 років) з масталгією та дифузною мастопатією протягом менопаузального перехідного періоду. n=60 (VAC – 30, бромокриптин – 30 учасниць)	VAC у таблетках (Мастодинон® 4/40 мг, 1 раз на добу) або бромокриптин (1,25 мг, двічі на добу). Тривалість лікування: 24 тижні. Методи оцінки ефективності: менструальний календар, ВАШ (для оцінки масталгії), УЗД, визначення РП
<b>Основні результати</b>		<b>Небажані явища (НЯ)</b>	
РКД (всього 4)			
Інтенсивність болю швидше зменшувалася при лікуванні VAC, ніж при застосуванні вітаміну Е. Через 5 місяців пацієнтки з обох груп відчували тільки незначну болючість МЗ (0,4 бала за ВАШ). РП суттєво не змінилися в групі VAC, але значно підвищилися в групі вітаміну Е		Не було зареєстровано серйозних НЯ	
Після лікування в обох групах значно знизилися середні РП. Між групами не було виявлено статистично значущої різниці. В обох групах суттєво знизилася частота всіх захворювань, які враховувалися дослідниками. У групі застосування VAC спостерігалася краща клінічна відповідь на лікування масталгії		У групі VAC не було зареєстровано НЯ. НЯ у групі бромокриптину: головний біль (21%), нудота (15,8%), закрепи (12,3%)	
VAC зменшував інтервали між менструаціями та покращував контроль нерегулярних неменструальних кровотеч у пацієнток із олігоменореєю. При лікуванні VAC інтенсивність болю в МЗ зменшувалася більш суттєво, ніж при застосуванні полівітамінів, зі статистично значущою різницею. РП значно знижувалися в групі VAC, але не змінювалися при застосуванні полівітамінів		Не повідомляється	
Після лікування в обох групах спостерігалася значне зниження середніх РП. Між групами не було статистично значущої різниці. Зменшення частоти тяжкої масталгії в групі VAC (з 92% до 37%) суттєво не відрізнялося від зниження частоти в групі бромокриптину (з 92% до 47%)		2 легкі НЯ в групі застосування VAC (симптоми з боку шлунково-кишкового тракту, свербіж шкіри). НЯ виникали частіше при лікуванні бромокриптином: 2 пацієнтки мали НЯ тяжкого ступеня (блювання, головний біль, зниження апетиту і тахікардія); 6 пацієнток мали НЯ середнього ступеня тяжкості (головний біль та зниження артеріального тиску); 10 пацієнток мали НЯ легкого ступеня тяжкості (нудота, сухість у роті та запаморочення)	

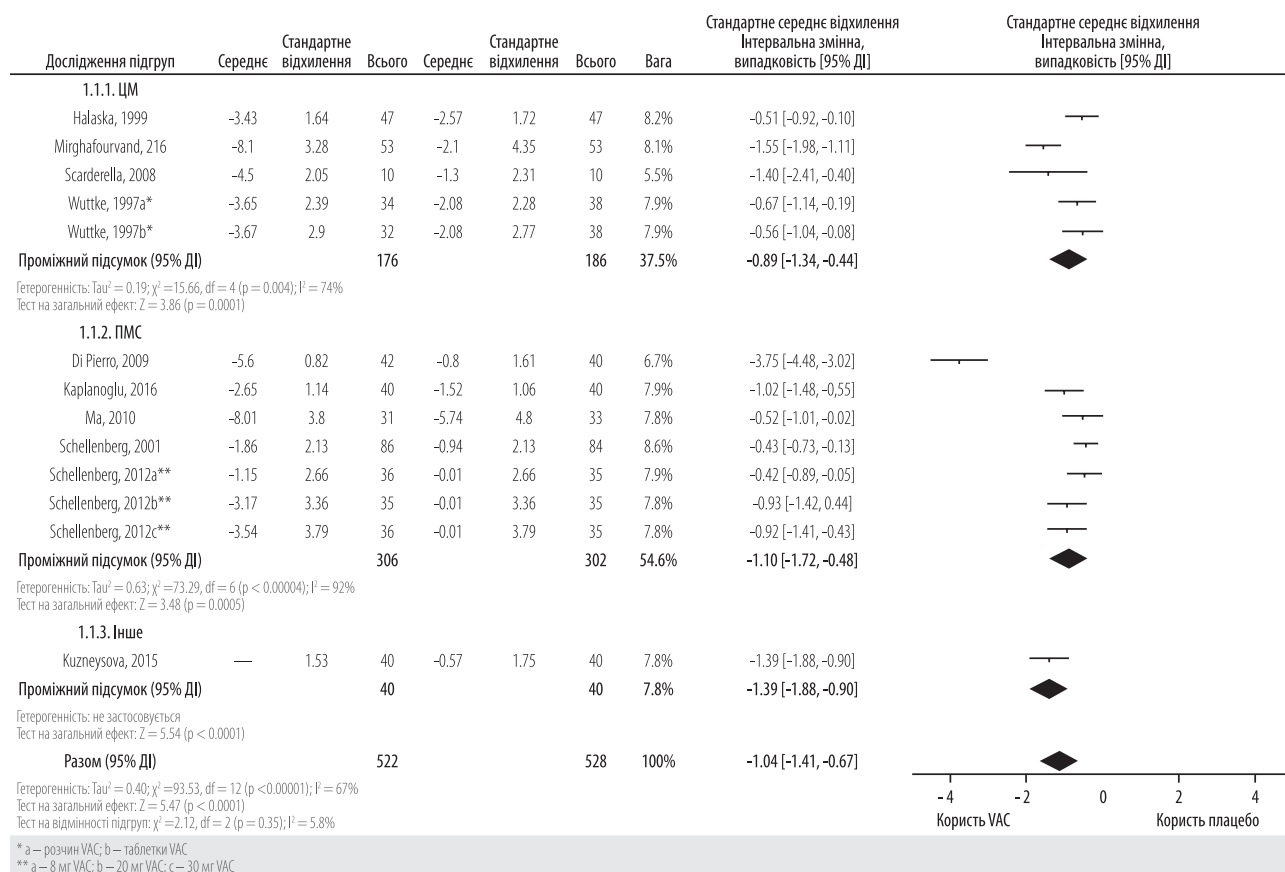
Оновлені об'єднані результати аналізу також демонструють перевагу VAC. На рисунку 4 показано воронкоподібну діаграму з результатами цього аналізу. Діаграма зверху виглядає симетричною, але при малій кількості досліджень неможливо провести її формальну перевірку на асиметрію, щоб виявити систематичні помилки, пов'язані з публікацією переважно позитивних результатів випробувань.

*Оцінка ризику систематичних помилок*

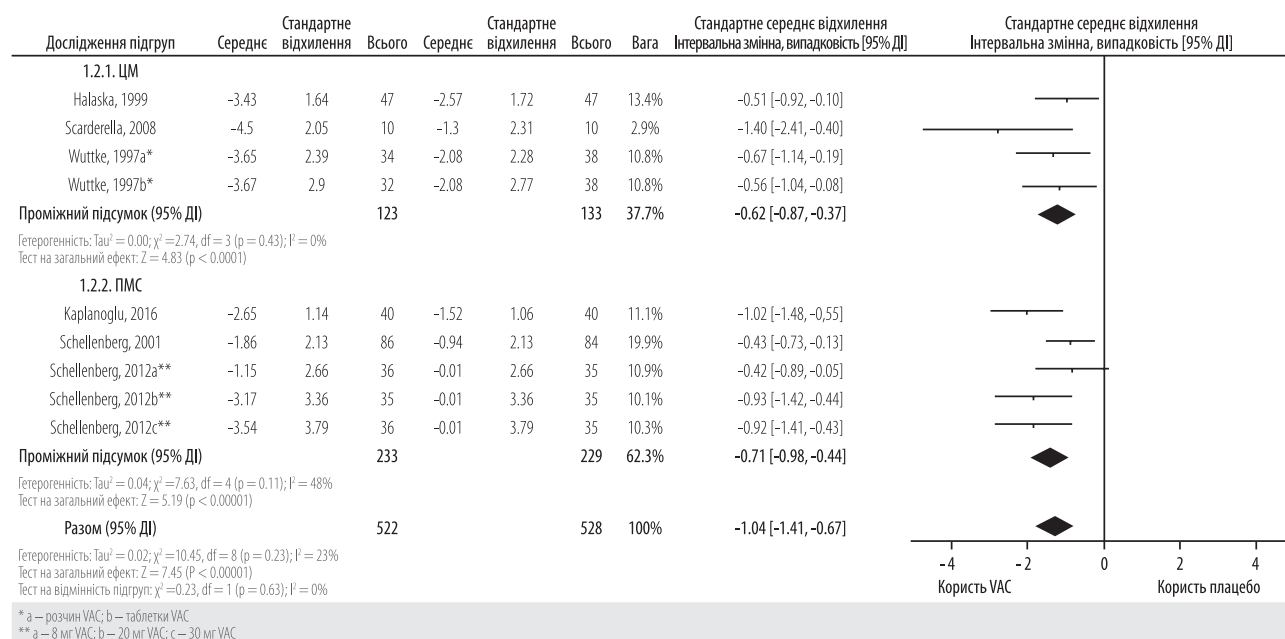
На рисунку 5 наведено короткий підсумок результатів оцінки ризику систематичних помилок у 17 РКД. У всіх представлених дослідженнях немає даних про ймовірність

систематичних помилок при отриманні результатів, що становлять інтерес (біль у МЗ і РП), за допомогою методів, які використовувалися в цих випробуваннях. Ризик систематичної помилки, пов'язаної з виходом учасниць із дослідження, дуже високий у роботі Turner і Mills [17], оскільки в цьому випробуванні протягом етапу подальшого спостереження дослідники втратили контакт із 63,8% учасниць. У 7 дослідженнях ризик систематичної помилки, пов'язаної з виходом учасниць із дослідження, невідомий через недостатню кількість інформації про частку пацієнток, які припинили свою участь, і неясну обробку відсутніх даних. Ризик систематичної помилки через недостатнє засліплення даних (систематична

## ЗАРУБІЖНІ ДОСЛІДЖЕННЯ



**Рисунок 2. Результати аналізу 1: ефективність VAC у порівнянні з плацебо при лікуванні ЦМ, форест-діаграма (■ – оцінка розміру ефекту; ◆ – об'єднані результати)**



**Рисунок 3. Результати аналізу 2: ефективність VAC у порівнянні з плацебо при лікуванні ЦМ, форест-діаграма (■ – оцінка розміру ефекту; ◆ – об'єднані результати)**

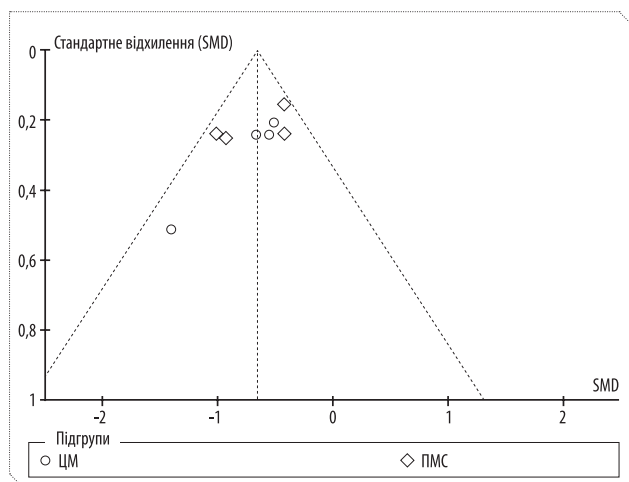


Рисунок 4. Воронкоподібна діаграма з результатами аналізу 2

помилка, пов'язана з проведенням дослідження та отриманням результатів) був оцінений як високий у 7 дослідженнях (переважно з відкритим дизайном). Було встановлено, що 3 дослідження мали високий ризик систематичної помилки при розподілі учасниць, зокрема, в одному з них (Kaplanoglu і Aban [26]) під час призначення лікування використовувався нерандомізований підхід. Щодо інших систематичних помилок, то є висока ймовірність їх наявності в дослідженнях Schellenberg [18] та Turner і Mills [17] – через потенційний конфлікт інтересів і використання не повністю нейтрального плацебо. У більшості досліджень немає достатньо інформації про фінансування та про конфлікт інтересів, щоб можна було виключити потенційні суб'єктивні помилки. Загалом у всіх дослідженнях є ризик наявності систематичних помилок.

**ОБГОВОРЕННЯ**

Наявні докази підтверджують ефективність VAS при лікуванні ЦМ. Результати цього огляду узгоджуються з кількома попередніми оглядами. Wuttke та співавт. [3] у 2003 р. висловили припущення, що дофамінергічні сполуки у складі VAS можуть полегшити передменструальну масталгію. Carmichael [1] у 2008 р. проаналізував три РКД і два когортні дослідження та підтвердив ефективність застосування VAS при ЦМ.

Новіший і масштабніший огляд Seidlova-Wuttke і Wuttke [38] підтвердив як фармакологічні, так і клінічні ефекти VAS у полегшенні передменструальних симптомів, в тому числі масталгії та латентної гіперпролактинемії. Систематичний огляд РКД, виконаний Van Die та співавт. [4] з метою оцінки впливу VAS на порушення репродуктивної функції в жінок, також підтвердив його ефективність при лікуванні ПМС, передменструального дисфоричного розладу та латентної гіперпролактинемії з масталгією. Наш огляд є першим систематичним оглядом з акцентом на оцінку ефективності VAS при лікуванні ЦМ і першим систематичним оглядом, в якому об'єктується розмір ефекту VAS при зменшенні інтенсивності болю в МЗ.

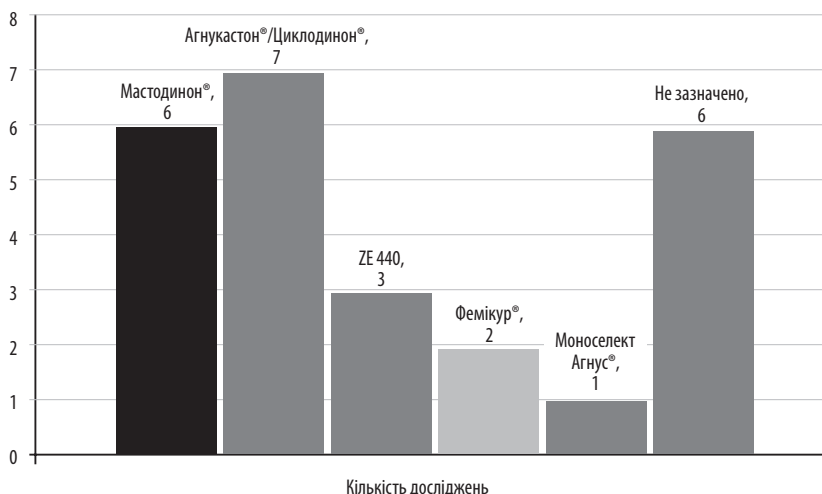
Хоча більшість включених в цей огляд досліджень проводилися за участю жінок репродуктивного віку з регулярними МЦ, VAS також виявився ефективним у підлітків [19, 35], жінок у перименопаузальний період [36], жінок, які мали порушення МЦ [35] або вживали комбіновані оральні контрацептиви [33]. Проте необхідно провести більше досліджень, щоб підтвердити ефективність VAS у цих групах пацієнток із ЦМ.

	генерація випадкової послідовності (упередженість відбору)	Приховування розподілу (упередженість відбору)	Засліпленість учасників і персоналу (упередженість відбору)	Засліпленість оцінки результатів (упередженість відбору)	Неповнота даних, включених в оцінку	Повнота звіту (упередженість відбору)	Інші упередженості
Atmaca 2003	+	?	+	+	+	+	?
Di Piero 2009	?	?	+	?	+	+	?
Halaska 1998	?	?	+	+	+	+	?
Kaplanoglu 2016	-	-	-	-	?	+	?
Kilicbag 2004	?	?	-	-	?	+	?
Kulagina 2016	?	?	-	-	?	+	?
Kuznetsova 2015	?	?	-	-	+	+	?
Ledina 2011	?	?	-	-	?	+	?
Ma 2010	+	+	+	+	+	+	?
Mirghafourvand 2016	+	+	+	+	+	+	?
Scardarella 2008	-	-	-	-	?	+	?
Schellenberg 2001	+	+	+	+	+	+	?
Schellenberg 2012	+	+	+	+	+	+	-
Suturina 2011	-	-	-	-	?	+	?
Turner 1993	+	+	+	+	-	+	-
Wuttke 1997	+	?	+	+	+	+	?
Zamani 2012	+	+	+	+	?	+	?

Рисунок 5. Короткий підсумок оцінки ризику систематичних помилок.

Висновки авторів цього огляду щодо ризику кожної систематичної помилки в кожному проаналізованому РКД (+ – низький ризик; -- високий ризик; ? – ризик невідомий)

Стандартна тривалість терапії VAS становить 3 місяці, незважаючи на те що ефекти можуть з'явитися вже з першого місяця лікування. Вважається, що інтенсивність болю в МЗ з часом зменшується і суттєво знижується до кінця третього місяця терапії. Проте існують дані, що для закріплення терапевтичного ефекту краще застосовувати VAS протягом 6 місяців і довше [16, 22]. Крім того, жінки з порушеннями МЦ можуть потребувати тривалішого лікування VAS [35]. Для



**Рисунок 6. Назви комерційних препаратів VAS та частота їх застосування у включених в цей огляд дослідженнях**

вивчення тривалої терапії VAS (довше 3 місяців) необхідні подальші дослідження.

На рисунку 6 наведені назви комерційних препаратів і частота їх застосування у вибраних дослідженнях. Таблиця 4 містить інформацію про вміст VAS у цих препаратах. Дані препарати дуже відрізняються між собою за способом виділення діючої речовини, розчинниками, концентрацією діючої речовини і стандартизованим вмістом агнузиду чи кастицину. Добова доза 20–40 мг сухого екстракту плодів VAS – це низькі дози препарату, які зазвичай застосовуються в Німеччині [2]. З іншого боку, лікарі в англійських країнах, таких, як Велика Британія та Австралія, зазвичай призначають пацієнткам із ЦМ або ПМС значно більшу дозу – від 200 до 500 мг/добу [2], як описано в дослідженні Turner і Mills [17]. Для порівняння ефективності в лікуванні ЦМ різних доз VAS і різних лікарських форм препарату необхідні додаткові дослідження.

Крім того, зазначимо, що і Мастодинон®, і Циклодинон® (також відомий під торговою назвою Agnucaston®) є препаратами однієї компанії («Біонорика СЕ»). Із 25 вибраних нами досліджень 13 (52%) проводилися з використанням препаратів VAS, виготовлених цією компанією. ZE 440 – це ще один комерційний препарат, який був представлений у трьох включених у систематичних оглядах дослідженнях (12%). Оцінка розміру ефекту в дослідженнях, відібраних за нашими строгими критеріями (рис. 3), була проведена за результатами лікування пацієнок препаратами Мастодинон® або Циклодинон® (підгрупа ЦМ) і ZE 440 (підгрупа ПМС). Це може обмежувати узагальненість наших висновків. У зв'язку з невідомим або високим ризиком систематичних

помилков у більшості досліджень для підтвердження отриманих результатів необхідні РКД з кращим дизайном і меншою ймовірністю помилок, в яких мають застосовуватися інші стандартизовані препарати екстракту VAS.

Хоча ВАШ є адекватним способом оцінки відчуття пацієнтками зменшення інтенсивності болю [39], проте ретроспективний підхід, при якому жінок просять згадати та описати біль у МЗ під час клінічних консультацій, може бути недостовірним через мінливий і суб'єктивний характер симптому та може призводити до появи систематичних помилок, пов'язаних зі згадуванням [40]. Краще вести щоденник для оцінки болю. У кількох дослідженнях для оцінки інтенсивності симптомів використовувався щоденник болю, але варіації методології виключають можливість будь-якого конструктивного порівняння [9, 12, 19, 35]. У майбутніх дослідженнях для визначення ефективності лікування необхідно використовувати і ретроспективну оцінку симптомів за ВАШ, і проспективне ведення щоденника болю, такого, як Кардіфська шкала оцінки болю або її вдосконалені варіанти [41, 42]. Результати повинні включати не тільки зміни інтенсивності болю, але й його тривалість протягом кожного МЦ, а також частку пацієнок, в яких інтенсивність болю зменшилася на 50%, щоб можна було зробити порівняння й аналіз даних різних досліджень.

VAS – це безпечний препарат, і при його застосуванні в усіх включених у систематичні огляди дослідженнях виникали тільки легкі та оборотні небажані явища. Ці дані узгоджуються з висновками систематичних оглядів побічних реакцій VAS, повідомленими Daniele та співавт. [43], а також з результатами інших систематичних оглядів VAS

Таблиця 4

**Комерційні препарати VAS, що застосовувалися у включених в цей огляд дослідженнях**

Назва препарату	Вміст екстракту вітекса священного в добовій дозі
Мастодинон®	Еквівалентно 32,4 мг сухого екстракту в 53% спиртовому розчині
Агнукастон®/Циклодинон®	4,0/40 мг сухого етанолового (70%) екстракту VAS BNO 1095, що відповідає 40 мг нативного екстракту
ZE 440	Варіанти по 8, 20 і 30 мг нативного екстракту, з масовою часткою етанолу 60% (співвідношення етилового розчинника й екстракту становить 6–12:1), препарат має стандартизований вміст кастицину
Фемікур® N	3,2–6,0 мг сухого екстракту VAS (співвідношення етилового розчинника й екстракту становить 6,7–12,5:1), що відповідає 40 мг лікарської рослинної сировини
Моноселект Агнус®	4,0 мг стандартизованого екстракту (60% етаноловий екстракт VAS, відтитрований вміст агнузиду – 0,5%)

[1, 3, 4, 44, 45]. Якщо врахувати високу частоту побічних реакцій при застосуванні бромокриптину (28% пацієнток мали головний біль, 23% – порушення МЦ, 20% – нудоту, 8% – збільшення маси тіла) [46], то VAC є більш привабливим варіантом лікування, який має таку саму ефективність і може допомогти уникнути високої частоти припинення терапії, що спостерігається при застосуванні бромокриптину. Відтак застосування VAC потрібно популяризувати як першу лінію лікування ЦМ.

Проведений мета-аналіз має певні обмеження, зазначені в цьому дослідженні. По-перше, в деяких відібраних нами дослідженнях було виявлено високий ризик систематичних помилок при проведенні рандомізації та засліплення (мова йде про публікації Scaldarella та співавт. [11] і Kaplanoglu та Aban [26]). Такі методологічні недоліки можуть впливати на достовірність підсумкових результатів мета-аналізу.

По-друге, більшість включених в аналіз досліджень мають невеликий розмір вибірки ( $n < 50$ ), тому наш мета-аналіз може мати так званий ефект малих досліджень, адже саме в малих випробуваннях зазвичай виявляють більші переваги досліджуваного лікування.

По-третє, кількість досліджень, включених у цей мета-аналіз, невелика. А щоб гарантувати достовірність статистичного аналізу при використанні моделі з випадковими ефектами, потрібна велика кількість підходящих досліджень. Крім того, мала кількість досліджень також не дозволила виявити систематичні помилки, пов'язані з публікацією переважно

позитивних результатів випробувань. Тому читачі повинні з обережністю трактувати результати цього мета-аналізу.

### ВИСНОВОК

Дані 17 РКД і 8 НРД демонструють ефективність застосування VAC для зменшення інтенсивності болю в МЗ з помірним розміром ефекту. Ефективність VAC така сама, як і медикаментозної терапії ЦМ, але при використанні препарату виникає менша кількість побічних ефектів, що робить VAC перспективним варіантом лікування ЦМ. Незважаючи на це, необхідні подальші РКД з кращим дизайном і більшою кількістю методів оцінки ефективності для дослідження оптимальної тривалості лікування, уточнення ефективності різних доз препарату та підтвердження отриманих результатів при застосуванні різних стандартизованих екстрактів VAC, а також у різних підгрупах пацієнток із ЦМ.

### Конфлікт інтересів

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

### Інформація про фінансування

Дане дослідження не отримало ніяких спеціальних грантів від будь-яких фінансових організацій з державного, комерційного чи некомерційного секторів.

Оригінал статті та список літератури можна знайти за адресою: <https://www.liebertpub.com/doi/10.1089/jwh.2019.7770>

# Антифосфоліпідні антитіла та їхня роль у розвитку плацентарної дисфункції

С.І. Жук<sup>1</sup>, І.В. Ус<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, м. Київ

<sup>2</sup>КНП «Перинатальний центр м. Києва»

**Мета дослідження:** оцінювання спектра та діагностичного значення антифосфоліпідних антитіл (АФА) в умовах розвитку плацентарної дисфункції.

**Матеріали та методи.** Проведено дослідження спектра АФА у 122 пацієнток із плацентарною дисфункцією у II та III триместрах вагітності. До контрольної групи увійшли 64 практично здорові жінки у II та III триместрах вагітності із фізіологічним перебігом гестації та без обтяженого репродуктивного та соматичного анамнезу.

**Результати.** Загальна частота виявлення критеріальних АФА у групі жінок із плацентарною дисфункцією становила 46,7%, водночас у жінок із фізіологічним перебігом вагітності не було виявлено жодного випадку позитивної серологічної реакції на вміст АФА. Кількість пацієнток із високими та середніми титрами IgG та IgM (критеріальні АФА) була невисокою – 11,5%. Некритеріальні АФА (антифосфатидилетаноламінові та антифосфатидилсеринові антитіла класу IgM та IgG) частіше визначали у низьких та середніх титрах у пацієнток з плацентарною дисфункцією без виражених гемодинамічних змін та виявлені у 36,9% випадків.

У більшості пацієнток із циркуляцією антитіл до кардіоліпіну та  $\beta_2$ -глікопротеїну-1 (21 (17,2%) особа) відзначали низькі (до 20 ОД/мл) рівні АФА. Медіанний рівень АФА у пацієнток із плацента-асоційованими ускладненнями на фоні плацентарної дисфункції – 28,5 (18,1) був вищим порівняно із таким у пацієнток без цих ускладнень – 18,6 (7,4) ( $P < 0,01$ ).

**Заключення.** Циркуляція АФА у кровотоці у матері має важливе значення для прогнозування розвитку плацентарної дисфункції, ступеня її тяжкості. Підвищення концентрації циркулюючих АФА у сироватці крові матері корелює з частотою тяжких форм, термінами появи плацентарної дисфункції та розвитком плацента-асоційованих ускладнень вагітності.

При плацентарній дисфункції спектр АФА включає вовчаковий антикоагулянт, антитіла до кардіоліпіну, фосфатидилсерину та фосфатидилетаноламіну. Їхнє виявлення підвищує ефективність діагностики антифосфоліпідного синдрому.

**Ключові слова:** плацентарна дисфункція, антифосфоліпідні антитіла, імплантація, плацента-асоційовані ускладнення.

## Antiphospholipid antibodies and their role in the development of placental dysfunction

S.I. Zhuk, I.V. Us

**The objectives:** to assess the spectrum and diagnostic value of antiphospholipid antibodies (APLA) by placental dysfunction.

**Materials and methods.** A study of the APLA spectrum in 122 patients with placental dysfunction in the II and III trimesters of pregnancy was carried out. The control group included 64 practically healthy women in the II and III trimesters of pregnancy with a physiological course of gestation and without a complicated reproductive and somatic history.

**Results.** The overall frequency of detection of critical APLA in the group of women with placental dysfunction was 46.7%, while in women with a physiological course of pregnancy there were no cases of a positive serological reaction to the content of APLA. The number of patients with high and medium titers of IgG and IgM (critical APLA) was low – 11.5%. Noncritical APLA (antiphosphatidylethanolamine and antiphosphatidylserine IgM and IgG antibodies) were more often determined in low and medium titers in patients with placental dysfunction without pronounced hemodynamic changes and were detected in 36.9% of cases.

Most of the patients with circulating antibodies to cardiolipin and  $\beta_2$ -glycoprotein-1 (21 (17.2%) people) had low (up to 20 U/ml) levels of APLA. The median APLA level in patients with placenta-associated complications which were associated with placental dysfunction (28.5 (18.1)) was higher than in patients without these complications (18.6 (7.4);  $P < 0.01$ ).

**Conclusions.** The circulation of APLA in the mother's blood is of a great importance for predicting of the placental dysfunction development and its severity. An increase concentration of circulating APLA in the maternal blood serum correlates with the frequency of severe forms, the timing of the onset of placental dysfunction and the development of placenta-associated pregnancy complications.

In placental dysfunction, the APLA spectrum includes lupus anticoagulant, antibodies to cardiolipin, phosphatidylserine and phosphatidylethanolamine. Their identification increases the efficiency of diagnostics of antiphospholipid syndrome.

**Keywords:** placental dysfunction, antiphospholipid antibodies, implantation, placenta-associated complications.

## Антифосфолипидные антитела и их роль в развитии плацентарной дисфункции

С.И. Жук, И.В. Ус

**Цель исследования:** оценка спектра и диагностического значения антифосфолипидных антител (АФА) в условиях развития плацентарной дисфункции.

**Материалы и методы.** Проведено исследование спектра АФА у 122 пациенток с плацентарной дисфункцией во II и III триместрах беременности. В контрольную группу вошли 64 практически здоровые женщины во II и III триместрах беременности с физиологическим течением гестации и без отягощенного репродуктивного и соматического анамнеза.

**Результаты.** Общая частота выявления критерияльных АФА в группе женщин с плацентарной дисфункцией составила 46,7%, в то же время у женщин с физиологическим течением беременности не было обнаружено ни одного случая положительной серологической реакции на содержание АФА. Количество пациенток с высокими и средними титрами IgG и IgM (критерияльные АФА) было невысоким – 11,5%. Некритерияльные АФА (антифосфатидилэтаноламиновые и антифосфатидилсериновые антитела класса IgM и IgG) чаще определяли в низких и средних титрах у пациенток с плацентарной дисфункцией без выраженных гемодинамических изменений и выявлены в 36,9% случаев.

У большинства пациенток с циркуляцией антител к кардиолипину и  $\beta_2$ -гликопротеину-1 (21 (17,2%) человек) отмечали низкие (до 20 ЕД/мл) уровни АФА. Медианный уровень АФА у пациенток с плацента-ассоциированными осложнениями на фоне плацентарной дисфункции – 28,5 (18,1) был выше по сравнению с таковыми у пациенток без этих осложнений – 18,6 (7,4) ( $P < 0,01$ ).

**Заключение.** Циркуляция АФА в кровотоке у матери имеет большое значение для прогнозирования развития плацентарной дисфункции, степени ее тяжести. Повышение концентрации циркулирующих АФА в сыворотке крови матери коррелирует с частотой тяжелых форм, сроками появления плацентарной дисфункции и развитием плацента-ассоциированных осложнений беременности.

При плацентарной дисфункции спектр АФА включает волчаночный антикоагулянт, антитела к кардиолипину, фосфатидилсерину и фосфатидилэтаноламину. Их выявление повышает эффективность диагностики антифосфолипидного синдрома.

**Ключевые слова:** плацентарная дисфункция, антифосфолипидные антитела, имплантация, плацента-ассоциированные осложнения.

Антифосфолипідні антитіла (АФА) – це велика гетерогенна популяція антитіл, мішенями яких є аніонні фосфоліпіди (кардіоліпін, фосфатидилсерин, фосфатидилінозитол, фосфатидна кислота), нейтральні фосфоліпіди (фосфатидилетаноламін, фосфатидилхолін), фосфоліпідзв'язувальні протеїни плазми ( $\beta_2$ -глікопротеїн-1, анексини, протромбін, протеїн С, протеїн S, кініногени, прекалікреїн, тромбомодулін) та їхні комплекси з фосфоліпідами, компоненти комплекта, фактори згортання крові та інші. Більшість реакцій, що контролюють процеси гемостазу, відбуваються саме на поверхні фосфоліпідів.

Останнім часом з'явилась велика кількість доказів, що АФА – ключова ланка у патогенезі тромботичних та акушерських ускладнень. АФА впливають на процес імплантації, ріст та розвиток ембріона та плода, зумовлюючи розвиток плацентарної дисфункції. Циркуляція АФА призводить до пошкодження ендотелію, зменшення протитромботичного потенціалу, порушення тонусу судинної стінки, збільшення її прокоагулянтних властивостей та порушення мікроциркуляції [1, 4]. Ефекти циркулюючих АФА проявляються і на більш пізніх стадіях, коли процес формування фетоплацентарного комплексу практично завершений. Гіперкоагуляція та порушення у системі фібринолізу – причини тромбування матково-плацентарних судин, навіть до повного блокування мікроциркуляції. Даний фактор призводить до зниження перфузії плаценти і прогресування плацентарної дисфункції [2, 5].

Відомо, що АФА проходять через плаценту від матері до плода. Проникаюча здатність антитіл до трансплацентарного транспорту залежить від концентрації у материнському кровотоці: чим вища концентрація АФА

у крові матері, тим більше антитіл виявляють у крові новонародженого. Концентрація АФА у крові новонародженого у декілька разів перевищує таку у матері, що пояснюється меншим об'ємом циркулюючої крові новонародженого порівняно із материнським організмом.

Отже, результати існуючих досліджень демонструють таке: з одного боку, циркуляція АФА у материнському кровообігу призводить до порушення мікроциркуляції у плаценті і гіперперфузії плаценти, що зумовлює недостатнє транспортування кисню та поживних речовин до плода, з іншого – ендотеліопатія та зміни мікроциркуляції в організмі плода, зумовлені наявністю АФА, призводять до порушення трофічних та обмінних процесів у плодових тканинах. Клінічні прояви – плацентарна дисфункція, що реалізується у формі затримки розвитку пода (ЗРП) [7].

Раніше вважали, що АФА можуть безпосередньо впливати на негативно заряджені фосфоліпіди. Однак пізніше було встановлено, що у більшості випадків АФА спрямовані до протеїнів плазми, які розташовані на аніонних поверхнях фосфоліпідів. Взаємодія АФА із антігенами – кофакторами на фосфоліпідній поверхні – призводить до протромботичного стану. Серед них протромбін, анексин V,  $\beta_2$ -глікопротеїн-1 – найбільш поширені кофактори, так звані антигенні мішені. Саме  $\beta_2$ -глікопротеїн-1 визнаний головною мішенню АФА. Доведено, що  $\beta_2$ -глікопротеїн-1-залежні АФА проявляють специфічний тропізм до плацентарної тканини, пов'язаний із підвищеною локальною експресією  $\beta_2$ -глікопротеїну-1 на трофобластичних та децидуальних клітинах, впливають на функціонування цих клітин, спричинюють порушення формування та розвитку плаценти.



Тож, окрім прийнятих на сьогодні лабораторних критеріїв антифосфоліпідного синдрому (АФС), у якості перспективних маркерів АФС розглядаються антитіла до фосфоліпідів'язувальних протеїнів та факторів коагуляції. У зв'язку із цим важливим є визначення профілю АФА у пацієнок, які є серонегативними на класичні антитіла АФС. Сьогодні існує нагальна потреба у пошуку нових маркерів та створенні більш ефективних та специфічних тестів для виявлення АФС, ніж тих, що вже існують як критеріальні лабораторні маркери класичного АФС. Систематичний огляд 2015 р. продемонстрував у пацієнок із АФС високу поширеність різних АФА, не включених до лабораторних критеріїв синдрому.

Так, існує думка, що використання для скринінгу АФА панелі фосфоліпідів, що включає не лише кардіоліпіни, а також фосфатидилсерин, фосфатидилінозитол та інші негативно заряджені фосфоліпіди, сприяє більш повній ідентифікації АФС у пацієнок із акушерськими ускладненнями. Частота визначення антитіл до аніонних фосфоліпідів у таких пацієнок вище, ніж у здорових жінок поза вагітністю або при фізіологічному перебігу вагітності. Важливо відзначити, що лікування вагітних із такими антитілами гепарином та ацетилсаліциловою кислотою у більшості випадків є ефективним та приводить до доношування вагітності і народження життєздатних дітей [3].

Окрім антитіл до негативно заряджених фосфоліпідів, у пацієнок із АФС часто виявляють антитіла до фосфатидилетаноламіну (аФЕ), що належить до нейтральних фосфоліпідів. Фосфатидилетаноламін індукує специфічні конформаційні зміни у кініногенах, що розпізнаються аФЕ. Позаяк система калікреїн–кініноген–кінін у репродуктивному тракті відіграє важливу роль у регуляції гемостазу, ангіогенезу та захисті від інвазивної бактеріальної інфекції, аутоантитіла, що спричинюють порушення у даній системі, можуть асоціюватись із розвитком плацентарної дисфункції.

Антитіла до фосфатидилетаноламіну є незалежним фактором ризику розвитку венозного тромбозу і часто єдиними АФА у пацієнок із тромбозом. Часта асоціація аФЕ із тромбозом свідчить про необхідність їхнього визначення у пацієнок, негативних щодо критеріальних АФА. Великий науковий інтерес викликають дослідження асоціації аФЕ із ускладненнями вагітності.

Більшість існуючих досліджень присвячені оцінюванню АФА класів IgG та IgM, тоді як при визначенні антитіл класу IgA до кардіоліпіну та  $\beta_2$ -глікопротеїну-1 були отримані суперечливі результати. Визначення таких антитіл асоціювалось із акушерськими ускладненнями у пацієнок із системними аутоімунними захворюваннями. Систематичний огляд 2015 р. продемонстрував у пацієнок із АФС високу поширеність різних АФА, не включених до лабораторних критеріїв синдрому [8].

Тож, ураховуючи, що класичні АФА є недостатньо показовими, існує нагальна потреба у розгляді даного питання та перегляді діагностичних критеріїв. Визначення АФА, що не входять до діагностичних Сіднейських критеріїв АФС, є перспективним для прогнозування і профілактики акушерських ускладнень.

**Мета дослідження:** оцінювання спектра та діагностичного значення АФА в умовах розвитку плацентарної дисфункції.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Дослідження проведено на базі Комунального некомерційного підприємства (КНП) «Перинатальний центр м. Києва» та КНП «Київський міський пологовий будинок № 2». У якості матеріалу для дослідження використовували сироватку периферійної венозної крові.

У сироватці крові проведено визначення АФА: вовчакового антикоагулянта (ВА), антитіл класу IgM та IgG до кардіоліпіну (аКЛ) та  $\beta_2$ -глікопротеїну-1, а також некриторіальних АФА – антифосфатидилетаноламінових (аФЕ) та антифосфатидилсеринових антитіл класу IgM та IgG (аФС). Лабораторні дослідження виконані у медичній лабораторії Сінево та МедЛаб. Визначення АФА проводили за допомогою імуоферментного аналізу (ІФА, ELISA) із реагентами Euroimmun (Німеччина) на аналізаторі Euroimmun Analyzer, позитивний титр для антитіл до кардіоліпіну розглядався як 7,0 ОД/мл (IgM) та 12,0 ОД/мл (Ig G), середні титри розглядалися при показниках 20–60 ОД/мл, високі титри – більше 60 ОД/мл. Антитіла до  $\beta_2$ -глікопротеїну-1 розцінювали як позитивний результат при  $\geq 20$  ОД/л. Концентрацію некриторіальних АФА вимірювали в одиницях на мілілітр (ОД/мл, U/ml), і за показника 0,8 ОД/мл і менше аналіз вважався негативним. За 0,8–1,2 ОД/мл результат сумнівний, а за 1,2 ОД/мл і більше – позитивний.

Вовчаковий антикоагулянт визначали клотинговим методом відповідно до рекомендацій Міжнародної спілки з тромбозу та гемостазу шляхом проведення трьох тестів: скринінгового, підтверджувального та корекційної проби із використанням реагентів Siemens (Німеччина) на аналізаторах Sysmex CN-3000/ SysmexCS-1600/ SysmexCA660/ SysmexCA-560/ SysmexCA-50 (Японія). Вовчаковий антикоагулянт вважали позитивним за показника корекційної проби LA-AUTO 1,2 та більше.

До основної групи увійшли 122 пацієнтки у II та III триместрах вагітності.

### Критерії включення:

- наявність плацентарної дисфункції,
- вік 18–42 роки,
- одноплідна вагітність, що настала природним шляхом,
- відсутність соматичних захворювань.

### Критерії виключення:

- загибель плода або новонародженого, не пов'язана із плацентарною дисфункцією,
- багатоплідна вагітність,
- тяжка екстрагенітальна патологія,
- хромосомна патологія,
- вади розвитку плода.

Усі пацієнтки основної групи були розподілені на три підгрупи:

1А – порушення кровотоку в артерії пуповини (уповільнений, «нульовий» та реверсний кровотік) – 45 жінок,

1Б – ЗРП без порушення кровотоку в артерії пуповини – 37 жінок,

1С – ЗРП у поєднанні із порушенням кровотоку в артерії пуповини – 40 жінок.

Репродуктивний анамнез у даної групи пацієнток був обтяженим звичним невиношуванням вагітності (26%), прееклампсією під час попередніх вагітностей (23,8%), ЗРП (29,5%), передчасними пологам (26,2%), антенатальною загибеллю плода (7,4%), передчасним відшаруванням нормально розташованої плаценти (10,7%).

До контрольної групи включено 64 практично здорові жінки у II та III триместрах вагітності із фізіологічним перебігом вагітності та без обтяженого репродуктивного та соматичного анамнезу. Вік вагітних контрольної групи коливався від 19 до 40 років, станомлячи у середньому  $25,7 \pm 0,8$  року. Кількість першої і повторнородиль у контрольній групі була однаковою. Усі пацієнтки контрольної групи народили вчасно, гестаційний вік у терміні пологів становив  $38,4 \pm 0,4$  тиж. Усі діти контрольної групи при народженні були оцінені за шкалою Апгар у 8–9 балів, маса тіла при народженні дорівнювала 2900–4200 г, зріст – 49–56 см.

На проведення досліджень була отримана письмова поінформована згода пацієнток.

Для проведення статистичного аналізу результатів дослідження використовували пакети прикладних програм Microsoft Office Excel 2010, Statistica for Windows (версія 10). Під час оцінювання розподілу значень кількісних даних представляли як середнє арифметичне (M) та стандартне відхилення (SD) у форматі M (SD). Різницю вважали статистично достовірною за рівня достовірності  $P < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Частота визначення циркулюючих АФА та їхня концентрація значно відрізнялись при фізіологічній вагітності і плацентарній дисфункції, а також залежно від вираженості гемодинамічних порушень у фетоплацентарному комплексі та наявності плацента-асоційованих ускладнень вагітності. Загальна частота виявлення критеріальних АФА в основній групі становила 57 (46,7%) випадків, водночас у жінок із фізіологічним перебігом вагітності не було знайдено жодного випадку позитивної серологічної реакції на вміст АФА.

Найбільш часто визначали підвищені титри вовчакового антикоагулянта (22 – 18%), рідше виявляли антитіла до кардіоліпіну (18 – 15%) та  $\beta_2$ -глікопротеїну-1 (21 – 17%). Антитіла до кардіоліпіну та  $\beta_2$ -глікопротеїну-1 визначали одночасно у 6 (4,9%) пацієнток основної групи, потрійна позитивність на критеріальні антитіла спостерігалась лише у 2 (1,6%) пацієнток. Отримані результати підтверджують дані Alijoas-Reig та співавторів (2015), що свідчать про більш високу частоту виявлення одиничних АФА при акушерському АФС, ніж подвійної чи потрійної позитивності на АФА [6].

При детальному оцінюванні патологічних рівнів критеріальних АФА кількість пацієнток із високими та середніми титрами IgG та IgM була невисокою – 14 (11,5%) пацієнток, причому подвійна позитивність таких титрів через дванадцятижизневий інтервал виявлена лише у 10 (8,2%) пацієнток. Частота таких

спостережень збільшувалась із наростанням ступеня тяжкості гемодинамічних порушень при плацентарній дисфункції.

У більшості пацієнток із циркулюючим антитілом до кардіоліпіну та  $\beta_2$ -глікопротеїну-1 – у 21 (17,2%) – відзначали низькі (до 20 ОД/мл) рівні АФА. Такі результати відповідають даним С. Gardiner та співавторів (2013) про переважання у жінок із клінічними ознаками АФС низьких титрів АФА і негативних тестів на ВА [9].

Некритеріальні АФА – аФЕ та аФС класу IgM, IgG – найчастіше визначали у низьких та середніх титрах у пацієнток із плацентарною дисфункцією без виражених гемодинамічних змін та виявлені у 45 (36,9%) пацієнток основної групи (рис. 1).

Частота виявлення різних видів АФА класів IgM та IgG у сироватці крові у пацієнток із плацентарною дисфункцією представлена на рис. 2.

Також проведено оцінювання терміну розвитку плацентарної дисфункції залежно від наявності циркулюючих АФА (рис. 3). АФА виявляли частіше у пацієнток із раннім розвитком плацентарних порушень – у 22–26 тиж та 26–32 тиж, що свідчить про негативні впливи АФА ще протягом періоду плацентації.

У 19 (15,6%) пацієнток основної групи діагностовані аутоімунні захворювання – аутоімунний тиреоїдит, ревматоїдний артрит (стадія ремісії). Найчастіше у пацієнток із підвищеним титром АФА були відсутні класичні прояви АФС. Під час детального аналізу окремих випадків визначення патологічних рівнів АФА у вагітних лише у 9 (7,4%) жінок була діагностована повна лабораторна відповідність класичним критеріям акушерського первинного АФС. Однак їхній анамнез був найчастіше обтяжений акушерськими та перинатальними ускладненнями (звичним невиношуванням вагітності, передчасними пологам, затримкою росту плода, прееклампсією). Це ще раз свідчить про те, що спектр клінічних проявів АФС може бути більш широким за затвержені класичні клінічні критерії.

У 45 (36,9%) пацієнток із плацентарною дисфункцією перебіг вагітності був обтяжений плацента-асоційованими ускладненнями: прееклампсією, передчасними пологам, передчасним відшаруванням нормально розташованої плаценти, антенатальною загибеллю плода. Серед таких пацієнток частота виявлення АФА становила 34 (28,3%) випадки (рис. 4). При цьому медіанний рівень АФА у таких пацієнток – 28,5 (18,1) був вищим порівняно з таким у пацієнток основної групи без розвитку плацента-асоційованих ускладнень – 18,6 (7,4) ( $P < 0,01$ ). У більшості вагітних відзначали низькі та середні рівні АФА.

Серед ускладнень у достовірно великій кількості спостережень (53%) плацентарна дисфункція розвивалась на фоні прееклампсії. Такі результати зумовлені складним комплексом взаємодії циркулюючих АФА на фетоплацентарний комплекс. Циркуляція АФА призводить до пошкодження ендотелію, зменшення протитромботичного потенціалу, порушення тонусу судинної стінки, що визначає підвищену чутливість до прокоагулянтних стимулів і зумовлює порушення мікроциркуляції.

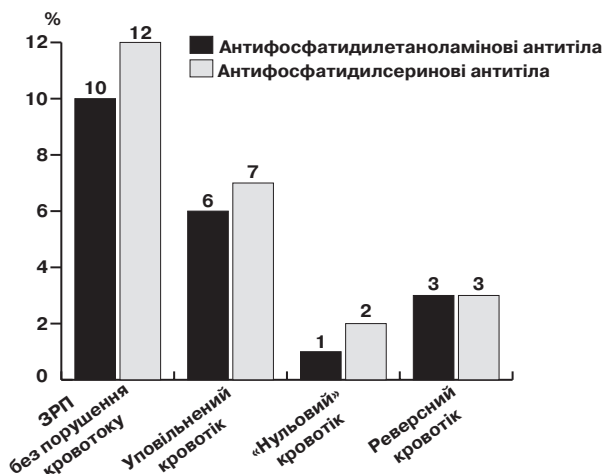


Рис. 1. Поширеність некритеріальних АФА відповідно до порушень матково-плацентарної гемодинаміки в артерії пуповини

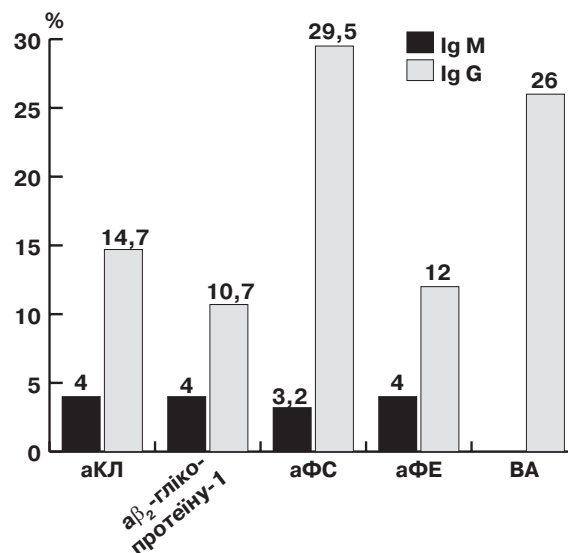


Рис. 2. Частота виявлення АФА класів IgM та IgG у пацієток із плацентарною дисфункцією

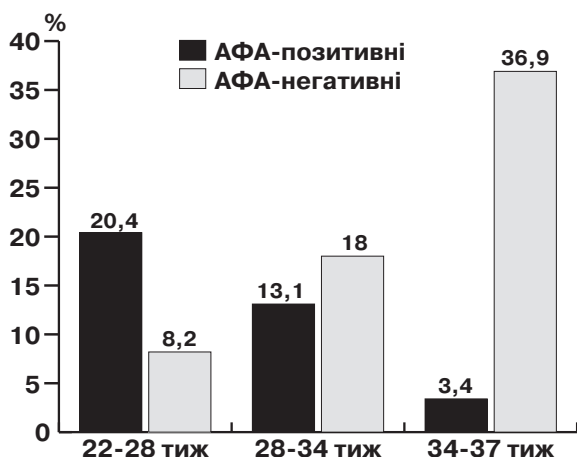


Рис. 3. Гестаційні терміни початку розвитку плацентарної дисфункції серед пацієток основної групи відповідно до наявності АФА



Рис. 4. Плацента-асоційовані ускладнення вагітності у пацієток із плацентарною дисфункцією та циркуляцією АФА

### ВИСНОВКИ

Реалізація дії антифосфоліпідних антитіл (АФА) починається із настанням вагітності. На етапі імплантації відбувається десинхронізація процесів фібринолізу та фібриноутворення. У такій ситуації протеаз, що синтезуються бластоцистою, стає відносно недостатньо, щоб пошкодити екстрацелюлярний матрикс в ендометрії та зануритись на достатню глибину. Змінюється гемотрофна фаза імплантації, коли трофобласт починає активно контактувати із плазмою материнської крові. Схильність до гіперкоагуляції ускладнює формування міжворсинчастого простору, у подальшому ускладнюючи матково-плацентарний обмін. Як результат – неадекватний матково-плацентарний крово-

тік, що клінічно реалізується у розвитку плацентарної дисфункції.

Спектр клінічних проявів антифосфоліпідного синдрому (АФС) може бути більш широким за затверджені класичні клінічні критерії. Окрім класичних АФА, отримані результати підтверджують концепцію про важливе значення некритеріальних АФА для нормального ангиогенезу у плаценті, які є перспективним серологічним маркером акушерського АФС. У зв'язку із цим існує необхідність визначення даних антитіл у рутинній практиці під час обстеження жінок із плацентарною дисфункцією в анамнезі. Визначення некритеріальних АФА дозволить додатково ідентифікувати АФС, не виявлений традиційними тестами.

Також має значення циркуляція АФА у невисоких титрах, що за наявності інших факторів ризику, наприклад таких, як запальний процес, артеріальна гіпертензія, може мати додаткове значення для реалізації порушень локального гемостазу у системі мати–плацента–плід та розвитку плацентарної дисфункції. Ураховуючи неоднозначні результати попередніх досліджень, у пацієнток із персистенцією АФА необхідне проведення комплексного дослідження системи гемостазу.

Циркуляція АФА зумовлює більш ранній розвиток плацентарної дисфункції. Тож, циркуляція АФА у кровотоці матері має важливе значення для прогнозування розвитку плацентарної дисфункції, ступеня її тяжкості. Підвищення концентрації циркулюючих АФА у сироватці крові матері корелює з частотою тяжких форм, термінами появи плацентарної дисфункції та розвитком плацента-асоційованих ускладнень вагітності.

### Відомості про авторів

**Жук Світлана Іванівна** – Кафедра акушерства, гінекології та медицини плода Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, 04074, м. Київ, вул. Мостицька, 11; тел.: (044) 460-54-45. E-mail: zhuksvitlana@ukr.net

**Ус Ірина Володимирівна** – Кафедра акушерства, гінекології та медицини плода Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, 04074, м. Київ, вул. Мостицька, 11; тел.: (044) 460-54-45. КНП «Перинатальний центр м. Києва», 03150, м. Київ, вул. Предславинська, 9; тел.: (050) 734-12-76. E-mail: irinaus.obgyn@gmail.com

### Information about the authors

**Zhuk Svitlana I.** – Department of obstetrics, gynecology and fetal medicine of the National University of Health of Ukraine named after P.L. Shupyk, 04074, Kyiv, street Mostytska, 11; tel.: (044) 460-54-45. E-mail: zhuksvitlana@ukr.net

**Us Iryna V.** – Department of obstetrics, gynecology and fetal medicine of the National University of Health of Ukraine named after P.L. Shupyk, 04074, Kyiv, street Mostytska, 11; tel.: (044) 460-54-45. KNP «Perinatal Center of Kyiv», 03150, Kyiv, st. Predslavynska, 9; tel.: (050) 734-12-76. E-mail: irinaus.obgyn@gmail.com

### Сведения об авторах

**Жук Светлана Ивановна** – Кафедра акушерства, гинекологии и медицины плода Национального университета здравоохранения Украины имени П.Л. Шупика, 04074, г. Киев, ул. Мостицкая, 11; тел.: (044) 460-54-45. E-mail: zhuksvitlana@ukr.net

**Ус Ирина Владимировна** – Кафедра акушерства, гинекологии и медицины плода Национального университета здравоохранения Украины имени П.Л. Шупика, 04074, г. Киев, ул. Мостицкая, 11; тел.: (044) 460-54-45. КНП «Перинатальный центр г. Киева», 03150, г. Киев, ул. Предславинская, 9; тел.: (050) 734-12-76. E-mail: irinaus.obgyn@gmail.com

### ПОСИЛАННЯ

- Zhuk S. I., Us I.V. Screening coagulation tests in normal pregnancy. Women's health. 2020; 4 (150): 58-60.
- Zhuk S. I., Us I.V. Atamanchuk I.M. Thrombophilia and miscarriage: a modern vision of the problem. Health of Ukraine. 2012; 4 (8): 28.
- Kravchenko EN, Goncharova A.A., Kuklina L. V. Features of the anamnesis and outcomes of pregnancy in women with antiphospholipid syndrome depending on the methods of its correction. Journal of Obstetrics and Gynecology. 2020; 69 (2): 23-32.
- Kraevaya EE, Dolgushina NV, Menzhinskaya IV, Shpilyuk MA, Beznoshchenko OS, Krechetova LV Results of assisted reproductive technology programs in patients with persistence of antiphospholipid antibodies. Obstetrics and gynecology. 2020;4:97-103.
- Kuzmina I.Yu., Kuzmina O.A. The role of the hemostasis system in the pathogenesis of placental dysfunction. International Medical Journal. 2016; 3:29-31.
- Menzhinskaya I.V., Vanko L.V. Antiphospholipid antibodies as diagnostic markers of obstetric antiphospholipid syndrome. Obstetrics and gynecology. 2019;2:5-12.
- Strizhakov AN, Timokhina EV, Ignatko IV, Belotserkovtseva LD. Pathophysiology of the fetus and placenta. Moscow: GEOTAR-Media; 2015. 176 p.
- Aljotas-Reig J., Ferrer-Oliveras R., Ruffatti A., Tincani A., Lefkou E., Bertero M. T. et al. The European Registry on Obstetric Antiphospholipid Syndrome (EUROAPS): a survey of 247 Consecutive cases. Autoimmun. Rev. 2015; 14(5): 387–95.
- Gardiner C., Hills J., Machin S.J., Cohen H. Diagnosis of antiphospholipid syndrome in routine clinical practice. Lupus. 2013; 22(1):18-25.

Стаття надійшла до редакції 30.09.2021. – Дата першого рішення 30.09.2021. – Стаття подана до друку 28.10.2021

# Морфологія плаценти – від теорії до практики

Ю.О. Яроцька<sup>1</sup>, О.С. Загородня<sup>2</sup>

<sup>1</sup>КНП «Перинатальний центр м. Києва»

<sup>2</sup>Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ

У статті наведено огляд літератури, яка присвячена сучасним дослідженням макроскопічних та мікроскопічних змін посліду, що супроводжують ускладнення пологів та захворювання новонародженого. З клінічного погляду окреслено значення таких показників, як довжина, звивистість пуповини, входження її в плаценту. Зокрема, розглянуто вплив довжини пуповини на перебіг пологів – від підвищення частоти народження дітей з низькою оцінкою за шкалою Апгар при короткій пуповині до більш високого ризику обвиття, випадіння, істинного вузла при довгій пуповині. Наведено міркування з приводу причин формування звивистості пуповини, дані про її види та вплив на перебіг пологів.

Масу плаценти розглянуто як з погляду абсолютного показника, так і з позиції нових поглядів на оцінювання плацентарно-плодового коефіцієнта. Зокрема, продемонстровано його динаміку з прогресуванням гестаційного терміну, а також вплив його зменшення на зростання ризику подальшого розвитку цукрового діабету та гестаційної гіпертензії у матері.

Проаналізовано дослідження, у яких наведено клінічне значення таких макроскопічних знахідок, як плацентарні інфаркти та ретроплацентарні гематоми. Описано гострий та підгострий інфаркт, а також відмінності ретроплацентарної гематоми від клінічно вираженого передчасного відшарування плаценти.

Розглянуто процеси та гістологічні зміни, що супроводжують процес дозрівання ворсин хоріона, а також типові прояви недостатнього ремоделювання спіральних артерій, яке, згідно із сучасними уявленнями, лежить в основі розвитку більшості гестаційних ускладнень. Наведено нове для вітчизняних джерел поняття «індекс зрілості ворсин», який визначають як співвідношення кількості васкулярно-синцитіальних мембран в 1 см<sup>2</sup> площі зразка, що вивчається, до товщини цих мембран. Відомо, що значне зниження цього показника за рахунок зменшення кількості мембран та збільшення їхньої товщини притаманне вагітностям, ускладненим тяжкою преєклампсією та гестаційним цукровим діабетом.

**Ключові слова:** плацента, пуповина, індекс зрілості ворсин, гіпоплазія плаценти.

## Placental morphology – from theory to practice

Yu.O. Yarots'ka, O.S. Zahorodnia

The article provides a review of the literature on modern studies of macroscopic and microscopic changes in the placenta of the cases of complicated childbirth and diseases of the newborn. From a clinical point of view, the values of such indicators as the length, tortuosity of the umbilical cord, its entry into the placenta are indicated. In particular, the influence of the length of the umbilical cord on the course of childbirth was considered – from an increased frequency of birth of children with a low Apgar score with a short umbilical cord to an increase in the risk of entanglement, prolapse, and a true knot of a long umbilical cord. The article explains the reasons for the formation of the tortuosity of the umbilical cord, data on its types and impact on the course of labor.

The weight of the placenta is considered both in terms of absolute performance and from new perspectives on the assessment of placental-fetal ratio. In particular, its dynamics with the progression of the gestational period are presented, as well as the effect of its decrease on the increase in the risk of further development of diabetes mellitus and gestational hypertension in the mother.

The researches that provide clinical rope of the macroscopic findings such as placental infarctions and retroplacental hematomas are analyzed. Acute and subacute infarction, as well as differences between retroplacental hematoma and clinically expressed premature placental abruption, are described.

The processes and histological changes that accompany the maturation of chorionic villi, as well as the typical manifestations of insufficient remodeling of the spiral arteries, which, according to modern concepts, are the basis for the development of most gestational complications, are considered. A new concept for Ukrainian resources, such as the “villi maturity index”, which is defined as the ratio of the number of vascular syncytial membranes in 1 cm<sup>2</sup> of the studied area of the sample to the thickness of these membranes, is presented. It is known that a significant decrease of this indicator due to a decrease in the number of membranes and an increase in their thickness is typical in pregnancies complicated by severe preeclampsia and gestational diabetes mellitus.

**Keywords:** placenta, umbilical cord, villi maturity index, placental hypoplasia.

## Морфология плаценты – от теории к практике

Ю.О. Яроцька, А.С. Загородня

В статье приведен обзор литературы, посвященной современным исследованиям макроскопических и микроскопических изменений последа, сопровождающих осложнения родов и заболевания новорожденного. С клинической точки зрения представлено значение таких показателей, как длина, извилистость пуповины, входение ее в плаценту. В частности, рассмотрено влияние длины пуповины на течение родов – от повышенной частоты рождения детей с низкой оценкой по шкале Апгар при короткой пуповине до увеличения риска обвития, выпадения, истинного узла при длинной пуповине. Приведены рассуждения по поводу причин формирования извилистости пуповины, данные о ее видах и влиянии на ход родов.

Масса плаценти рассмотрена как с точки зрения абсолютного показателя, так и с позиции новых взглядов на оценку плацентарно-плодного коэффициента. В частности, показаны его динамика с прогрессированием гестационного срока, а также влияние его уменьшения на увеличение риска дальнейшего развития сахарного диабета и гестационной гипертензии у матери.

Проанализированы исследования, в которых приведено клиническое значение таких макроскопических находок, как плацентарные инфаркты и ретроплацентарные гематомы. Описаны острый и подострый инфаркт, а также отличия ретроплацентарной гематомы от клинически выраженной преждевременной отслойки плаценты.

Рассмотрены процессы и гистологические изменения, сопутствующие процессу созревания ворсин хориона, а также типичные проявления недостаточного ремоделирования спиральных артерий, которое, согласно современным представлениям, является основой развития большинства гестационных осложнений. Приведено новое для отечественных источников понятие «индекс зрелости ворсин», который определяют как соотношение количества васкулярно-синцитиальных мембран в 1 см<sup>2</sup> изучаемой площади образца к толщине этих мембран. Известно, что значительное снижение этого показателя за счет уменьшения количества мембран и увеличения их толщины присуще беременностям, осложненным тяжелой преэклампсией и гестационным сахарным диабетом.

**Ключевые слова:** плацента, пуповина, индекс зрелости ворсин, гипоплазия плаценты.

**Ч**и буває у вас таке, що під час пологів ви бачите порушення серцевого ритму, які важко трактувати як критичні свідчення дистресу плода, наприклад тривалий період неускладнених децелерацій, і одночасно зі зниженням ЧСС плода у вас починається тахікардія? У більшості випадків народжується дитина з нормальною адаптацією, без ознак дихальної недостатності, а під час дослідження зразка пуповинної крові не виявляють ацидозу. Значно рідше, навіть за переважно нормальних показників КТГ, незначних відхилень на кшталт епізодів монотонного ритму, народжується дитина з дихальними розладами та ацидозом. Питання невідповідності патернів КТГ стану новонародженого є поштовхом до пошуку більш досконалих способів оцінювання стану плода під час пологів. Ці пошуки тривають та, можливо, колись матимуть результатом більш точні критерії діагностики і показання до оперативного розродження.

У цій роботі є намагання знайти іншу відповідь – чому плоди з однаковим гестаційним терміном, за неускладненого перебігу вагітності, зі спонтанним початком пологів демонструють різну адаптацію до пологової діяльності. Очевидно, що причина лежить у таємниціх матково-плодового кровообігу, морфологічним субстратом якого є плацента, оболонки та пуповина. Оцінювання посліду необхідно проводити при кожних пологах, звертаючи увагу на його цілісність, колір плаценти та пуповини, довжину пуповини, кількість судин у пуповині та масу плаценти, наявність кальцинатів, а також особливого валика кальцинатів по периферії плаценти (*placenta circumvalata*). Останнє явище є наслідком відшарування хоріона у I триместрі вагітності.

Мікроскопічному дослідженню підлягають плаценти у таких випадках [1]:

- Антенатальна загибель плода
- Дитина, що має порушену адаптацію при народженні та вимагає реанімаційної допомоги
- Переношена вагітність
- Багатоплідна вагітність
- Усі акушерські ускладнення, наприклад: пре-еклампсія, олігогідрамніон, полігідрамніон, наявність меконію у навколоплідних водах, недостатній ріст плода
- Занадто довга або коротка пуповина
- Аномалії розвитку плода

- Екстрагенітальна патологія у матері, наприклад: цукровий діабет, анемія, ожиріння, гіпертонічна хвороба.

Важливою є ретельна фіксація всіх змін, які виявляє морфолог під час огляду і дослідження плаценти на всіх етапах. Звіт повинен бути чітким, однозначним та доведеним до лікарів, якщо це вплине на тактику ведення новонародженого або матері.

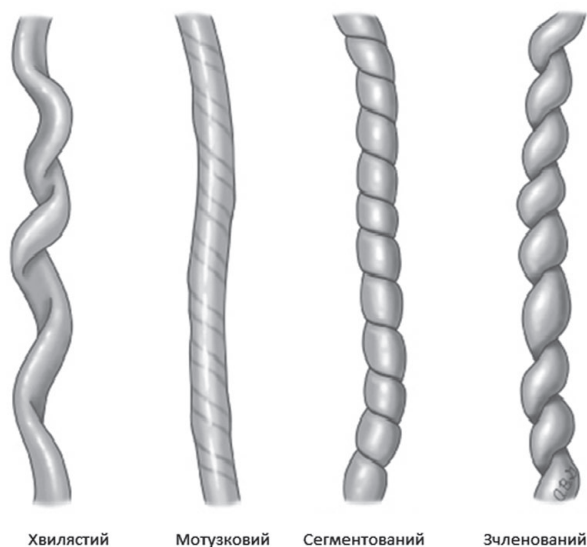
Ідеальним результатом морфологічного дослідження плаценти є відповідь на такі запитання:

1. Чи могли зміни у плаценті стати причиною гестаційних ускладнень?
2. Чи могли зміни у плаценті стати причиною ускладнень під час пологів?
3. Чи можуть причини змін у плаценті вплинути на подальший розвиток новонародженого?
4. Чи можуть причини змін у плаценті виникнути знову під час наступної вагітності або спровокувати розлади здоров'я матері?

Ретельний огляд плаценти морфологом включає опис входження пуповини у плаценту (якщо є тенденція до ексцентричного входження, зазначають відстань його від краю плаценти або у мембрані), довжину пуповини, кількість судин. Також зазначають колір пуповини, наявність справжнього вузла пуповини, перекруту, тромбу, розширення пуповини.

Пуповина є унікальною анатомічною структурою, що забезпечує зв'язок між плацентою та плодом. Однією з простих ознак, доступних для оцінювання у пологовій залі, є довжина пуповини. Нормальна довжина пуповини – варіабельна ознака, що залежить від популяції.

Так, у дослідженні Balkawade N. et al. (2012) проаналізовано залежність ускладнень пологів від довжини пуповини на підставі 1000 випадків в індійської популяції. Довжина пуповини у цьому дослідженні коливалась від 24 см до 124 см, абсолютна більшість новонароджених мала пуповину довжиною 50–61 см. Пуповини довжиною менше 5 та більше 95-го перцентилу визнали відповідно короткою та довгою. У групі короткої пуповини значно більшою була частка новонароджених з низькою оцінкою за шкалою Апгар, а в групі довгої частіше спостерігали обвиття пуповини, справжні та несправжні вузли, випадіння пуповини. У цій самій групі частіше спостерігали порушення ритму плода [2].



Хвилястий

Мотузковий

Сегментований

Зчленований

### Типи звивистості пуповини (за Ernst L. et al., 2013) [5]

Найчастіше пуповина звита вліво, звивається на 360° кожні 5 см. Чому саме так звивається пуповина, достеменно невідомо, але існують такі припущення:

- нерівномірний ріст пупкових артерій, що спричинює у ранні терміни вагітності обертання зародка в амніотичній рідині,
- нерівномірний тиск у пупкових артеріях,
- обертальні рухи матері передаються плоду, що є можливим тільки у людини внаслідок прямоходіння [3].

Розрізняють чотири типи звивистості пуповини (рисунок):

- 1) Хвилястий
- 2) Мотузковий
- 3) Сегментований
- 4) Зчленований.

Поширена думка, що скручування пуповини захищає її від стиснення, розтягування, перекручування. Існує дослідження, яке підтверджує, що пуповина взагалі без елементів звивистості асоційована з недостатнім ростом плода, антенатальною загибеллю плода, патологією серцево-судинної системи [4]. Натомість значення має і надмірна кількість витків.

Так, L. Ernst et al. (2013) проаналізували будову 318 послідів, у яких було відзначено понад 4 витки на 10 см довжини пуповини. У таких пуповин найбільш поширеним типом звивистості був мотузковий (52%), менш поширені – хвилястий (26%), сегментований (19%) та зчленований (3%). Авторами було продемонстровано, що саме два останні типи звивистості з частотою витків 4 та більше на 10 см є асоційованими з хронічною васкулярною облітерацією у плаценті. Для плацент з кількістю витків не більше 3 на 10 см такої закономірності виявлено не було.

**Прикріплення пуповини** – у нормі пуповина прикріплюється центрально щодо плаценти або злегка ексцентрично. Приблизно у 10% випадків пуповина

має оболонкове або крайове прикріплення. У такому випадку великі судини, які входять у послід, оточені тільки оболонками, без вартонових драглив.

Чому пуповина прикріплюється з краю або має оболонкове прикріплення, достеменно не визначено, але існує така точка зору, що спочатку місце прикріплення плаценти – центральне, але поступово це місце стає периферійним, оскільки пуповина не мігрує разом з плацентою, що переміщується до васкуляризованої матки.

Крайове та оболонкове прикріплення пуповини спричинює перегини, перекручування, розриви, що призводить до зменшення кровотоку, порушення серцевого ритму плода та його дистресу. Особливо драматичним є ускладнення оболонкового прикріплення пуповини, за якого спонтанний або ятрогенний розрив плодових оболонок супроводжується розривом пуповини та кровотечею з її судин [3].

Гістологічне дослідження пуповини може мати неабияке значення для клінічних рішень з погляду виявлення фунікуліту та можливого напрямку поширення інфекційного процесу. Так, у разі гематогенного інфікування плода запальна міграція лейкоцитів буде максимально вираженою в ендотелії пупкової вени, поширюючись на її м'язову стінку, вартонову субстанцію та в останню чергу – на стінку артерій пуповини. При хоріальному походженні інфекції напрямок поширення буде зворотним – від зовнішньої стінки пуповини до артерій та, в останню чергу, до вен [6].

**Визначення маси плаценти** – також одна з важливих частин дослідження плаценти. Це маркер розвитку, ємкості та резерву плаценти. Для правильного оцінювання маси плаценти необхідно зважити плаценту без оболонок та пуповини. Історичне значення має плодово-плацентарний коефіцієнт – співвідношення маси плода та плаценти.

Ще 1978 р. Molteni R. et al. на підставі вивчення 2 тис. одноплідних пологів виявили, що зростання цього співвідношення при фізіологічній вагітності триває до 42 тиж, а у разі недостатнього росту плода від 36 тиж показник не змінюється. Цим же дослідженням було встановлено, що значення співвідношення 10 та більше асоційоване з підвищеним ризиком народження дитини з оцінкою за шкалою Апгар менше 6 балів.

Значення показника є мінливим для різних популяцій. Так, дослідження у когорті мешканок Норвегії продемонструвало, що новонароджені з низьким зазначеним вище співвідношенням мають вищу частоту перинатальних ускладнень, меншу середню оцінку за шкалою Апгар при народженні, а в дорослому житті – підвищену схильність до серцево-судинних захворювань [7].

H. McNamara et al. (2014) запропонували за значним відхиленням співвідношення мас плода та плаценти прогнозувати розвиток хронічної гіпертензії та цукрового діабету у матері [8].

J. Matsuda et al. (2018) створили базу середніх значень плодово-плацентарного співвідношення для дітей з нормальною, середньою та великою масою тіла при народженні. У рамках даного дослідження було встановлено, що надмірно велика плацента для новонародженого з низькою масою тіла (виявлено в 1% випадків) є свід-

ченням дефіциту знань про можливість плацентарної компенсації та шляхи дезадаптації. Значні відхилення плодово-плацентарного співвідношення, як за рахунок збільшеної, так і зменшеної маси плаценти, супроводжуються погіршенням перинатальних наслідків [9].

Водночас, I. Aye et al. (2015) у дослідженні на мишах виявили відсутність залежності між плодово-плацентарним співвідношенням та функцією плаценти, яку вони оцінювали на підставі вивчення транспорту нутрієнтів через плаценту та експресії ізоформ транспортних білків мембрани трофобласта [10].

*Гіпоплазія плаценти* – маса плаценти менше 10-го перцентилля маси у відповідному гестаційному терміні, або/та товщина пуповини менше 10-го перцентилля відповідного терміну, або 8 мм при доношеній вагітності [11].

*Плацентарні інфаркти* – видимі неозброєним оком ураження поверхні плаценти, що вимагають мікроскопічного вивчення. Виявлення більш блідого або більш яскравого, ніж решта поверхні плаценти, вогнища вимагає ретельного опису його розмірів у 3 вимірах, країв, центрального або периферійного розташування. Якщо таких вогнищ багато, обчислюють частку паренхіми, уражену інфарктами.

*Гострий інфаркт* виглядає як червона зона, однак колір при цьому мало відрізняється від кольору неураженої поверхні, тому виявляють їх при дуже уважному огляді плаценти. Більш помітними вони стають при фіксації макропрепарату формаліном. *Підгострі інфаркти* мають жовто-червоне забарвлення, щільну консистенцію, чіткі контури, обмежені. У деяких випадках у центрі інфаркту візуалізують крововилив. Такі внутрішньо-плацентарні гематоми особливо часто асоціюються з порушенням розвитку ворсин на гістологічному рівні. Ураження більше 5% паренхіми плаценти є свідченням порушення її функції [11].

*Ретроплацентарна гематома* – знахідка, що клінічно корелює з передчасним відшаруванням плаценти. Не всі випадки цього ускладнення супроводжуються виявленням макроскопічно гематоми (у разі периферійного відшарування), відтак і не всі випадки гематоми клінічно проявляються відшаруванням. Гострі крововиливи виглядають як скупчення крові безпосередньо на материнській поверхні плаценти. З часом на материнській поверхні формується вдавлення, і згусток крові міцно прикріплюється до неї. Таке вдавлення може провокувати інфаркти нижче розташованих ворсин.

Поява меконію в амніотичній рідині клінічно свідчить про порушення стану плода, що може бути минулим або тривати. Натомість навіть якщо дія фактора, що порушує стан плода, вже припинилась, меконій продовжує чинити токсичну дію на амніон та пуповину. Якщо оновлення амніотичної рідини не усунуло меконій з порожнини, через 6 год його компоненти спричиняють апоптоз клітин амніона, а через 12 год – апоптоз ендотелію артерій та вени пуповини [6].

*Оцінювання зрілості плаценти.* Повної зрілості плацента набуває до середини III триместра, рівень зрілості плаценти корелює з функціональністю. Необхідно розрізняти поняття морфологічної зрілості та ультразвукової зрілості. Останнє було уведено в клі-

нічну практику разом з широким впровадженням цього діагностичного методу у дослідження стану плода.

Залежно від накопичення кальцінатів у тканині плаценти запропоновано чотири ступеня зрілості плаценти:

- 0 ступінь – як плацентарна тканина, так і базальна мембрана є гомогенними, без лінійних гіперехогенних зон, чітко візуалізується гладенька хоріонічна поверхня (така ехоструктура плаценти притаманна терміну гестації 10–16 тиж).

- I ступінь – плацентарна тканина містить поодинокі лінійні зони гіперехогенності, вони розташовані паралельно базальній мембрані. Поверхня хоріона набуває легкої хвилястості (18–29 тиж).

- II ступінь – зони гіперехогенності, що нагадують кому, розкидано по всій плацентарній тканині, продовжуються у поверхню хоріона. Випинання хоріальної поверхні у формі гіперехогенних смуг не досягають базальної мембрани (від 30 тиж до розродження).

- III ступінь – вся плацентарна тканина поділена на частки, лише у центрі яких відсутні зони гіперехогенності. Випинання хоріонічної поверхні досягають базальної мембрани, що містить зливні гіперехогенні ділянки (від доношеної до перенесеної вагітності).

Ще 1979 р. було встановлено залежність між ультрасонографічною зрілістю плаценти та співвідношенням лецитин/сфінгомієлін в амніотичній рідині – маркера зрілості легень. Тому історично визначення ступеня зрілості плаценти у якості прогностичного маркера стану плода за діагностичних можливостей того часу було обґрунтованим. Наразі доступність методик оцінювання матково-плацентарного кровообігу, біофізичного профілю плода зменшила діагностичну цінність ознаки ступеня зрілості плаценти [12].

Зрілість плаценти на морфологічному рівні визначається гістологічною будовою термінальних ворсин плаценти. У зрілих термінальних ворсинах судини займають більше місця, ніж строма, судини звиті, трофобласт стоншений та утворює тонку синцитіотрофобластну мембрану. До 32 тиж вагітності наявність незрілих ворсин є нормою, після 32 тиж зрілі термінальні ворсини повинні переважати.

Наявність зрілих термінальних ворсин у терміні до 30 тиж вагітності свідчить про ішемію плаценти. Навпаки, домінування після 32 тиж незрілих ворсин може свідчити про плацентарну дисфункцію. Оцінювання зрілості плаценти важливе, воно може пояснити ускладнення, які виникли під час вагітності та пологів, – антенатальну загибель плода, дистресс плода. Крім того, також важливим проявом патології плаценти є «гіперзрілість» термінальних ворсин – або дистальна гіпоплазія ворсин.

Процес дозрівання ворсини полягає у зменшенні її розміру, збільшенні кількості синцитіальної складової трофобласта, потовщенні васкулярно-синцитіальної мембрани. Загалом, оцінювання зрілості ворсин є достатньо суб'єктивним явищем, особливо при доношеній вагітності. Для надання точності цій характеристиці використовують кількість синцитіальних вузликів. При доношеній вагітності ураження ними понад 33% ворсин є збільшеною ознакою [13].

У зарубіжних публікаціях, на відміну від вітчизняних, є поширеним термін «індекс зрілості плаценти»,



який визначають як співвідношення кількості васкулярно-синцитіальних мембран в 1 см<sup>2</sup> площі зразка, що вивчається, до товщини цих мембран [14].

При порівнянні цього показника у плацентах від здорових плодів та плодів з множинними вадами розвитку в останніх він виявився статистично нижчим (27,7 та 16,7 відповідно). У жінок з ожирінням цей показник теж був знижений порівняно з показниками групи жінок з нормальною масою тіла (29,5 проти 40,8 відповідно). Зниження відбулось головним чином за рахунок зменшення кількості васкулярно-синцитіальних мембран [15].

Одним з критеріїв функціональної спроможності плаценти є товщина базальної пластинки ворсини. Y. Nergiz et al. (2019) вивчали товщину цього утворення у плацентах від здорових породіль, від породіль з гестаційним цукровим діабетом та тяжкими гестозами. У групі здорових породіль показник виявився вірогідно меншим ( $1,35 \pm 0,24 \mu\text{m}$ ), ніж у групі гестаційного діабету ( $2,02 \pm 0,13 \mu\text{m}$ ) та прееклампсії ( $1,99 \pm 0,14 \mu\text{m}$ ). Автори пояснюють такі зміни хронічним пошкодженням ендотелію ворсини внаслідок підвищеного осмотичного тиску плазми, що омиває ворсини, через хронічну гіперглікемію при цукровому діабеті та внаслідок ішемії через тривалий вазоспазм при прееклампсії.

Пошкодження ендотелію призводить до його регенерації, а новий шар ендометрія утворюється, формує новий шар базальної мембрани, тобто вона потовщується. Крім того, властива прееклампсії, затримці росту плода ішемія плаценти супроводжується накопиченням мукополісахаридів у базальній мембрані, що також призводить до її набряку та потовщення. Так чи інакше, потовщення базальної пластинки порушує транспорт кисню та поживних речовин від матері до плода [16].

Сучасна теорія розвитку гестаційних ускладнень плацентарного походження передбачає неповноцінну інвазію клітинами трофобластометрального сегмента спіральних артерій, що приводить до збереження їхньої здатності. Ремодельовання спіральних артерій не є однаковою по всій площі плаценти, більш виражене воно у її центральній частині. Руїнування м'язової стінки призводить до збільшення перерізу спіральної артерії у 5–10 разів. Механізм порушення стану плода при неповноцінному remodelюванні спіральних артерій є подвійним. З одного боку, знижена ємність спіральних артерій призводить до зростання опору у пуповинному кровообігу, тобто недостатнього постачання плода киснем та поживними речовинами. Водночас порушення локального кровообігу у ворсині стає причиною фокального інфаркту та асоційованої з ним активації оксидантного стресу.

У нормі remodelювані артеріоли представлено стінкою з фібриноїда, базальна мембрана товста, вкрита плоским шаром ендотеліальних клітин. Механізми, що спричинюють неповноцінне remodelювання спіральних артерій, різні. До них належать:

- недосконала децидуалізація ендометрія (результат гормонального дисбалансу або несинхронності ендометрія до запліднення у циклах штучних репродуктивних технологій),
- недостатня секреція ендометріальних залоз,
- аномалії проліферації, міграції та літичної функції клітин трофобласта,

- дисбаланс ангіогенних чинників,
- порушення імунної толерантності [11].

На гістологічному рівні за наявності перелічених критеріїв дозрівання ворсин не відповідає гестаційному терміну, а також в них виявляють скупчення фібрину. У базальних децидуальних судинах виявляють збережену м'язову стінку, артерії мають маленький просвіт, стінка артерії становить більше 30% її просвіту.

Підвищений тиск у судинах зі збереженою м'язовою стінкою поглиблює патологічний процес, пошкоджуючи ендотелій та спричинюючи виникнення вогнища фібриноїда. Стінка артерій стає еозинофільною, гомогенною, склоподібною, місцями потовщеною, з вогнищами макрофагальної інфільтрації, які мають назву «гострого атерозу» [17].

Розкладають також поняття дистальної гіпоплазії хоріальних ворсин, яке полягає у формуванні видоужених, вузьких ворсин зі зменшеною розгалуженістю, оточених виражено розширеним міжворсинчастим простором. Це призводить до меншої кількості проміжних та дистальних ворсин порівняно зі стовбуровими [18].

Інфаркти плаценти, які виявляють при макроскопічному огляді, на гістологічному рівні виглядають як колапс міжворсинчастого простору та переповнення ворсин із зонами коагуляційного некрозу, що є наслідком втрати міжворсинчастого кровообігу. Гострі інфаркти представлено повнокровними ворсинами з втраченою базофільністю ядра, часто спостерігають нейтрофільну інфільтрацію. З часом, що минув від порушення кровообігу, продовжує зменшуватись ядерна базофілія, трофобластична частина стає все більш вираженою – до повного зникнення ядер [19].

Ретроплацентарна гематома на мікроскопічному рівні може супроводжуватись просотуванням крові до децидуальної тканини, що супроводжується ранніми проявами запальної реакції. Більш глибоке ураження супроводжується гострим внутрішньоворсинчастим кровоовливом, тобто посиленням ішемії [20].

K. Mestan et al. (2014) запропонували поділ тяжкості ураження плаценти на дві стадії:

- легку (плацента має нормальну масу, частка паренхіми з артеріями без remodelювання – не більше 30%, не більше одного інфаркту плаценти з периферійною локалізацією)
- і тяжку (плацента має масу менше 10-го перцентіля, понад третини паренхіми представлено судинами зі збереженою судинною стінкою, множинні інфаркти) [21].

Крім того, R. Redline et al. (2004) описали глобальне та сегментарне ураження плаценти. Про глобальне мова йде у разі поширеного явища передчасного дозрівання ворсин з дистальною їхньою гіпоплазією, про сегментарне – у разі судинного інфаркту з оклюзією спіральної артерії та ураження зони, в яку вона постачає кров [22].

Отже, морфологічне вивчення плаценти, яке проводять вже після народження дитини, може надати багато цінної інформації стосовно розвитку та подальшого прогнозу не лише новонародженого, але і породіллі. Цим доступним дослідженням не слід нехтувати у рамках комплексного обстеження при ускладнених вагітності та пологах.

## Відомості про авторів

**Яроцька Юлія Олегівна** – КНП «Перинатальний центр м. Києва», 03150, Київ, вул. Предславинська, 9

**Загородня Олександра Сергіївна** – Кафедра акушерства та гінекології №1 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, 03150, м. Київ, вул. Предславинська, 9; тел.: (050) 687-32-68. E-mail: gyner2007@gmail.com

## Information about the authors

**Yarots'ka Yu.O.** – Kyiv Perinatal Center, 03150, Kyiv, Predslavinska str, 9

**Zahorodnia O.S.** – Department of Obstetrics and Gynecology №1 National medical university named by O.O. Bogomolets, 01601, Kyiv, 13 Shevchenka; tel.: (050) 687-32-68. bld. E-mail: gyner2007@gmail.com

## Сведения об авторах

**Яроцкая Юлия Олеговна** – КНП «Перинатальный центр м. Киева», 03150, г. Киев, ул. Предславинская, 9

**Загородняя Александра Сергеевна** – Кафедра акушерства и гинекологии №1 Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца, 03150, г. Киев, ул. Предславинская, 9, тел.: (050) 687-32-68. E-mail: gyner2007@gmail.com

## ПОСИЛАННЯ

- Langston C., Kaplan C., Macpherson T., Mancie E., Peavy K., Clark B. Practice guideline for examination of the placenta: Developed by the Placental Pathology Practice Guideline Development Task Force of the College of American Pathologists. Archives of pathology and laboratory medicine. 1997; 121: 449-76.
- Balkawade N., Shinde M. Study of length of umbilical cord and fetal outcome: a study of 1,000 deliveries. Journal of obstetrics and gynaecology of India. 2012; 62(5): 520–25. Available from: <https://doi.org/10.1007/s13224-012-0194-0>
- Kalish R., Hunter T., Sharma G., Baergen R. Clinical significance of the umbilical cord twist. Am J Obstet Gynecol. 2003; 189(3):736-9. DOI: 10.1067/s0002-9378(03)00715-4. PMID: 14526304
- Visentin S., Londero A., Santoro L., Pizzi S., Andolfatto M., Venturini M. Abnormal umbilical cord insertions in singleton deliveries: placental histology and neonatal outcomes. J Clin Pathol. 2021; 3:jclinpath-2020-207342. DOI: 10.1136/jclinpath-2020-207342
- Ernst L., Minturn L., Huang M., Curry E., Su E. Gross patterns of umbilical cord coiling: correlations with placental histology and stillbirth. Placenta. 2013;34(7):583-8. DOI: 10.1016/j.placenta.2013.04.002
- Khong T., Mooney E., Ariel I., Balmus N., Boyd T., Brundler M. Sampling and Definitions of Placental Lesions: Amsterdam Placental Workshop Group Consensus Statement. Archives of pathology & laboratory medicine. 2016; 140(7): 698-713. Available from: <https://doi.org/10.5858/arpa.2015-0225-CC>
- Ness R., Bass D., Hill L., Klebanoff M., Zhang J. Diagnostic test characteristics of placental weight in the prediction of small-for-gestational-age neonates. The Journal of reproductive medicine. 2007;52:793-80.
- McNamara H., Hutcheon J., Platt R., Benjamin A., Kramer M. Risk factors for high and low placental weight. Paediatric and perinatal epidemiology. 2014;28:97-105.
- Matsuda Y., Itoh T., Itoh H., Ogawa M., Sasaki K., Kanayama N., Matsubara S. Impact of placental weight and fetal/placental weight ratio Z score on fetal growth and the perinatal outcome. Int J Med Sci. 2018; 15(5):484-91. DOI:10.7150/ijms.23107
- Aye I., Rosario F., Powell T., Jansson T. Adiponectin supplementation in pregnant mice prevents the adverse effects of maternal obesity on placental function and fetal growth. Proc Natl Acad Sci USA. 2015;112(41):12858–63.
- Ernst L. Maternal vascular malperfusion of the placental bed. 2018; 126(7):551-60.
- Grannum P., Berkowitz R., Hobbins J. The ultrasonic changes in the maturing placenta and their relation of fetal pulmonary maturity. American Journal of Obstetrics and Gynecology. 1979;133(8): 915-22. Available from: [https://doi.org/10.1016/0002-9378\(79\)90312-0](https://doi.org/10.1016/0002-9378(79)90312-0)
- Loukeris K., Sela R., Baergen R. Syncytial knots as a reflection of placental maturity: reference values for 20 to 40 weeks' gestational age. Pediatr Dev Pathol. 2010;13:305–9.
- Aguirre-Chacon E., Levario-Carrillo M., Reza-Lopez S. Morphology of the placenta in newborns with congenital defects. Int. J. Morphol. 2017;35(1):105-13.
- Rosado-Yépez P., Chávez-Corral D., Reza-López S., Leal-Berumen I., Fierro-Murga R., Caballero-Cummings S. Relation between pregestational obesity and characteristics of the placenta. The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine. 2020; 33(20): 3425-30. DOI: 10.1080/14767058.2019.1573222
- Nergiz Y., Deveci E., Sak M., Evsen M., Ekinci C., Nergiz C. Histological changes in the amniotic membrane and placental villous basal lamina in complicated pregnancies. International Journal of Health Services Research and Policy. 2019; 4(2): 124-30. DOI:10.23884/ijh-srp.2019.4.2.06
- Redline R., Boyd T., Campbell V., Hyde S., Kaplan C., Khong TY, et al. Maternal vascular underperfusion: nosology and reproducibility of placental reaction patterns. Pediatr Dev Pathol. 2004;7:237–49.
- Redline R. Classification of placental lesions. Am J Obstet Gynecol. 2015;213(4 Suppl):21–8.
- Bendon R. Nosology: infarction hematoma, a placental infarction en casing a hematoma. Hum Pathol. 2012;43:761–3.
- Bendon R. Review of autopsies of stillborn infants with retroplacental hematoma or hemorrhage. Pediatr Dev Pathol. 2011;14:10–5.
- Mestan K., Check J., Minturn L., Yal-lapragada S., Farrow KN, Liu X, et al. Placental pathologic changes of maternal vascular underperfusion in bronchopulmonary dysplasia and pulmonary hypertension. Placenta. 2014;35:570–4.
- Molteni R., Stys S., Battaglia F. Relationship of fetal and placental weight in human beings: fetal/placental weight ratio at various gestation ages and birthweight distributions. The Journal of reproductive medicine. 1978;21:327-34.

Стаття надійшла до редакції 04.10.2021. – Дата першого рішення 08.10.2021. – Стаття подана до друку 12.11.2021

# Невиношування у жінок з ретрохоріальними гематомами у I триместрі

С.Ю. Вдовиченко, С.М. Сальніков

Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, м. Київ

**Мета дослідження:** вивчення особливостей клінічного перебігу I триместра вагітності, ускладненої загрозою переривання з утворенням ретрохоріальної гематоми (РХГ).

**Матеріали та методи.** Обстежено 100 вагітних у віці 18–44 років (середній вік –  $28,08 \pm 3,5$  року) у терміні гестації 6–13 тиж. До основної групи увійшли 70 пацієнок, яких розподілено на дві підгрупи: підгрупа А (n=40) – 40 першо-вагітних із загрозою переривання, зумовленою РХГ; підгрупа Б (n=30) – 30 повторно-вагітних, у яких дана вагітність ускладнилась загрозою переривання з утворенням РХГ і обтяженим акушерсько-гінекологічним анамнезом. Контрольна група (n=30) – 30 першо- і повторно-вагітних із фізіологічно нормальним перебігом даної і попередніх вагітностей.

Усім жінкам проводили повне клініко-лабораторне обстеження, ультразвукове дослідження матки і плода з доплерометрією, визначення інфекційного профілю (бактеріоскопія).

**Результати.** У більшості пацієнок усіх груп відзначено обтяжений соматичний анамнез, при цьому у половині випадків реєстрували поєднання двох і більше соматичних захворювань – у 45,7% вагітних основної групи і у 33,3% контрольної. У 32,9% жінок основної групи спостерігалась генетично зумовлена форма тромбофілії. Обтяжений акушерсько-гінекологічний анамнез встановлено у 22,5% пацієнок підгрупи А, у 30% – підгрупи Б та у 16,6% вагітних контрольної групи.

Найчастіше в основній групі виявляли запальні захворювання органів малого таза – 15–21,4% (в обох підгрупах) та перенесені у минулому оперативні втручання на органах малого таза (загалом 11,4%). Установлено високу частоту мимовільних викиднів у пацієнок підгрупи Б (13–43,3%). У кожній четвертій вагітній основної групи виявлено 3–4-й ступінь чистоти піхвових мазків. Уперше гематому діагностовано до 6 тиж гестації у 8% вагітних підгрупи А (з них у 2,5% пацієнок відбулось мимовільне переривання вагітності у терміні 9–10 тиж) та у 30% жінок підгрупи Б (у 23,3% з них вагітність перервалась на 7–12-у тижні).

Корпоральне розташування РХГ встановлено у 28,6% пацієнок основної групи (15,7% і 12,9% у підгрупах відповідно), супрацервікальне – у 71,4% (майже однаково в обох підгрупах), при цьому гематоми понад  $25 \text{ см}^3$  виявлені у 8 пацієнок основної групи (25% і 75% у підгрупах відповідно), усі розташовані корпорально. При супрацервікальній локалізації РХГ у 70% спостережень діагностували малий і середній об'єм гематоми, який в 1,5 рази частіше виявляли у вагітних підгрупи А. Гематоми більшого розміру реєстрували у 3 рази частіше у жінок підгрупи Б.

Основними клінічними симптомами загрози переривання вагітності з утворенням РХГ були кров'янисті виділення зі статевих шляхів (53–75,7%), больовий синдром (48–68,5%), гіпертонус матки або поєднання цих симптомів (39–55,7%).

**Заключення.** Наявність хронічної екстрагенітальної патології, хронічної урогенітальної інфекції, хірургічних втручань на органах малого таза, висока частота артифіціальних і мимовільних абортів, звичне невиношування, наявність в анамнезі вагітності, що не розвинулась, у поєднанні з великим об'ємом РХГ, її корпоральною локалізацією, терміном гестації, у якому виявлено гематому, а також ультразвуковими ознаками гіпертонусу матки є несприятливими предикторами невиношування вагітності ранніх термінів і репродуктивних втрат.

**Ключові слова:** ретрохоріальна гематома, невиношування вагітності, I триместр, ультразвукове дослідження, клініка, діагностика.

## Threatened abortion in women with retrochorial hematomas in the first trimester

S.Yu. Vdovychenko, S.N. Salnikov

**The objective:** to study the features of the clinical course of the first trimester of pregnancy, complicated by the threat of abortion with the formation of retrochorial hematoma (RCH).

**Materials and methods.** 100 pregnant women aged 18–44 years (average age  $28.08 \pm 3.5$  years) in 6–13 weeks of gestation were examined. The main group consisted of 70 patients and was divided into two subgroups: subgroup A (n=40) – 40 primigravida women with the threat of abortion and RCH; subgroup B (n=30) – 30 multigravida women with the threat of abortion and RCH and a complicated obstetric and gynecological history. Control group (n=30) – primi- and multigravida women with physiological course of the current and previous pregnancies. All women had a complete clinical and laboratory examination, ultrasound examination of the uterus and fetus with Doppler, determination of the infectious profile (bacterioscopy).

**Results.** The majority of the patients in all groups had a complicated somatic history, while in half of the cases there was a combination of two or more somatic diseases – in 45.7% of pregnant women in the main group and 33.3% – control group. 32.9% of women in the main group had a genetically determined form of thrombophilia. A complicated obstetrical and gynecological history was established in 22.5% of patients in subgroup A, 30% – subgroup B and 16.6% of pregnant women in the control group.

Mostly, inflammatory diseases of the pelvic organs were detected in the main group – 15–21.4% (in both subgroups) and previous surgery on the pelvic organs (11.4% in total). A high incidence of spontaneous miscarriages was found in patients of subgroup B (13–43.3%). Every fourth pregnant woman in the main group had a 3–4 degree of purity of vaginal smears. For the first time, the hematoma was diagnosed before 6 weeks of gestation in 8% of pregnant women of subgroup A (2.5% of these patients had a spontaneous abortion at 9–10 weeks) and in 30% of women in subgroup B (23.3% of them had an interruption of pregnancy at 7–12 weeks).

The corporal location of RCH was found in 28.6% of patients in the main group (15.7% and 12.9% in subgroups, respectively), supracervical – 71.4% (almost the same in both subgroups), while hematomas of more than 25 cm<sup>3</sup> were detected in 8 patients of the main group (25% and 75% in subgroups, respectively), all of such RCH were located corporally. In 70% of supracervical RCH, a small and medium volume of hematoma was diagnosed, which was in 1.5 times more often detected in pregnant women of subgroup A. Hematomas of a larger size were found in 3 times more often in women of subgroup B. The main clinical symptoms of threatened abortion with the formation of RCH were bleeding from the genital tract (53–75.7%), pain syndrome (48–68.5%), uterine hypertonus or a combination of these symptoms (39–55.7%).

**Conclusions.** The presence of chronic extragenital pathology, chronic urogenital infection, surgical interventions on the pelvic organs, a high frequency of artificial and spontaneous abortions, recurrent miscarriage, a history of missed pregnancy in combination with a large volume of RCH, the corporal location of PCH, the term of gestation in which a hematoma is found, as well as ultrasound signs of uterine hypertonus are unfavorable predictors of early miscarriage and reproductive losses.

**Keywords:** retrochorial hematoma, miscarriage, I trimester, ultrasound examination, clinic, diagnosis.

## Невынашивание у женщин с ретрохориальными гематомами в I триместре

С.Ю. Вдовиченко, С.Н. Сальников

**Цель исследования:** изучение особенностей клинического течения I триместра беременности, осложненной угрозой прерывания с образованием ретрохориальной гематомы (РХГ).

**Материалы и методы.** Обследовано 100 беременных в возрасте 18–44 лет (средний возраст – 28,08±3,5 года) в термине гестации 6–13 нед. В основную группу вошли 70 пациенток, распределенных на две подгруппы: подгруппа А (n=40) – 40 первобеременных с угрозой прерывания, обусловленной РХГ; подгруппа Б (n=30) – 30 повторобеременных, у которых данная беременность осложнилась угрозой прерывания с образованием РХГ и отягощенным акушерско-гинекологическим анамнезом. Контрольная группа (n=30) – 30 перво- и повторобеременных с физиологически нормальным течением данной и предыдущих беременностей.

Всем женщинам проводили полное клинико-лабораторное обследование, ультразвуковое исследование матки и плода с доплерометрией, определение инфекционного профиля (бактериоскопия).

**Результаты.** У большинства пациенток всех групп отмечен отягощенный соматический анамнез, при этом в половине случаев регистрировали сочетание двух и более соматических заболеваний – у 45,7% беременных основной группы и у 33,3% контрольной. У 32,9% женщин основной группы наблюдалась генетически обусловленная форма тромбофилии. Отягощенный акушерско-гинекологический анамнез установлен у 22,5% пациенток подгруппы А, у 30% – подгруппы Б и у 16,6% беременных контрольной группы.

Чаще всего в основной группе выявляли воспалительные заболевания органов малого таза – 15–21,4% (в обеих подгруппах) и перенесенные в прошлом оперативные вмешательства на органах малого таза (в общей сложности 11,4%). Установлена высокая частота самопроизвольных выкидышей у пациенток подгруппы Б (13–43,3%). У каждой четвертой беременной основной группы обнаружена 3–4-я степень чистоты влагалищных мазков. Впервые гематома диагностирована до 6 нед гестации у 8% беременных подгруппы А (из них у 2,5% пациенток произошло самопроизвольное прерывание беременности в сроке 9–10 нед) и у 30% женщин подгруппы Б (у 23,3% из них беременность прервалась на 7–12-й неделе). Корпоральное расположение РХГ установлено у 28,6% пациенток основной группы (15,7% и 12,9% в подгруппах соответственно), супрацервикальное – у 71,4% (почти одинаково в обеих подгруппах), при этом гематомы более 25 см<sup>3</sup> выявлены у 8 пациенток основной группы (25% и 75% в подгруппах соответственно), все расположены корпорально. При супрацервикальной локализации РХГ в 70% наблюдений диагностировали малый и средний объем гематомы, который в 1,5 раза чаще выявляли у беременных подгруппы А. Гематомы большего размера регистрировали в 3 раза чаще у женщин подгруппы Б. Основными клиническими симптомами угрозы прерывания беременности с образованием РХГ были кровянистые выделения из половых путей (53–75,7%), болевой синдром (48–68,5%), гипертонус матки или сочетание этих симптомов (39–55,7%).

**Заключение.** Наличие хронической экстрагенитальной патологии, хронической урогенитальной инфекции, хирургических вмешательств на органах малого таза, высокая частота искусственных и самопроизвольных аборт, привычное невынашивание, наличие в анамнезе неразвившейся беременности в сочетании с большим объемом РХГ, ее корпоральным расположением, сроком гестации, в котором обнаружено гематому, а также ультразвуковыми признаками гипертонуса матки являются неблагоприятными предикторами невынашивания беременности ранних сроков и репродуктивных потерь.

**Ключевые слова:** ретрохориальная гематома, невынашивание беременности, I триместр, ультразвуковое исследование, клиника, диагностика.

Серед численних загрозливих проявів можливого переривання вагітності в акушерській практиці вартій уваги специфічний патологічний стан, що виникає на початкових стадіях вагітності внаслідок часткового відшарування хоріальної пластинки від децидуальної оболонки при генетично нормальному плідному яйці, проявляється у формі крововиливу та скупчення

крові (гематоми) у ретрохоріальному просторі, – ретрохоріальна гематома (РХГ) [1].

Найчастіше РХГ має безсимптомний перебіг (у 29% вагітних), її випадково виявляють під час проведення планового ультразвукового дослідження (УЗД), адже жінка може її не відчувати і загальний стан не погіршується [2]. Це пов'язано з відгалуженням гематоми

від порожнини матки ворсинками хоріона, що не дає їй вилитися назовні. Поява кров'янистих виділень зі статевих шляхів свідчить про вихід РХГ за межі хоріона [2]. При цьому може з'являтися тягучий білий внизу живота і попереку, що свідчить про загрозу переривання вагітності.

У 71% вагітних РХГ супроводжується зовнішньою кровотечею, 9–23% таких вагітностей закінчується викиднем [3]. Частота РХГ, які діагностовано при УЗД у I триместрі вагітності, коливається, за даними різних авторів, від 4 до 22% [1, 4–6]. Існує думка, що РХГ є найпоширенішим і критичним відхиленням від фізіологічного перебігу I триместра гестації за наявності живого ембріона [7].

Широкої межі, у яких варіює частота виявлення РХГ, визначаються, насамперед, характеристиками досліджуваних популяцій: вагітність внаслідок застосування допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ), перша або повторна вагітність, багатоплідна вагітність, вік пацієнток, тромбофілія, синдром втрати плода в анамнезі тощо [1, 6, 8]. У випадку пролонгування вагітності, обтяженої РХГ, підвищується ризик неонатальних та материнських ускладнень: передчасні пологи – 19–77%, затримка внутрішньоутробного розвитку плода – 3–7%, дистрес-синдром новонародженого – 19–25%, відшарування плаценти, прееклампсія – 8–10% та ін. [1, 3, 9]. Частота кесарева розтину у даного контингенту вагітних – близько 29% [10].

Основним методом діагностики РХГ є УЗД. У разі загрози переривання вагітності, яка ускладнилася відшаруванням хоріона з утворенням внутрішньоматкової гематоми, необхідно враховувати локалізацію, обсяг гематоми, оцінювати стан позаембріональних структур, жовтого тіла яєчника та його васкуляризацію для вибору раціональної тактики ведення вагітної [11]. УЗ-ознаками наявності РХГ є:

- локальне потовщення однієї зі стінок матки (місцевий гіпертонус, який свідчить про загрозу переривання);
- зміна конфігурації зовнішнього контуру матки і плідного яйця, яке набуває човноподібної або краплеподібної форми;
- наявність гіпоехогенного прошарку між хоріоном і стінкою матки, при цьому за його ехоструктурою визначають давність РХГ, її обсяг і місце локалізації [3].

У I триместрі РХГ вважається малою, якщо вона становить до 20% від розмірів плідного яйця, і великою, якщо на неї припадає понад 50% [11]. Наслідки вагітності, як і відповідно наслідки для плода залежать від розмірів гематоми, її локалізації, терміну гестації, за якого її виявлено.

Розривання РХГ може відбуватися з поступовим її повним розсмоктуванням і подальшим розвитком вагітності або з прогресивним її збільшенням із загибеллю ембріона та мимовільним викиднем з кровотечею. Основні акценти при веденні вагітних під час виникнення геморагічного синдрому у I триместрі гестації мають бути спрямовані на моніторинг стану ембріона/плода (біохімічний і ультразвуковий); оцінювання ризиків даної вагітності з метою вироблення адекватного

лікування. Своєчасна діагностика ранніх ускладнень вагітності, адекватне оцінювання ризиків для пацієнток із РХГ у I триместрі дозволяє пролонгувати вагітність і досягти сприятливих перинатальних наслідків.

**Мета дослідження:** вивчення особливостей клінічного перебігу I триместра вагітності, ускладненої загрозою переривання з утворенням РХГ.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Відповідно до поставленої мети обстежено 100 вагітних у віці 18–44 років (середній вік – 28,08±3,5 року). До основної групи увійшли 70 пацієнток, яких розподілено на дві підгрупи:

- підгрупа А (n=40) – 40 першовагітних із виявленою клінічною картиною загрози переривання, зумовленою РХГ;
- підгрупа Б (n=30) – 30 повторновагітних, у яких дана вагітність ускладнилась загрозою переривання з утворенням РХГ і обтяженим акушерсько-гінекологічним анамнезом (АГА).

До контрольної групи (n=30) включено 30 першо- і повторновагітних із фізіологічно нормальним перебігом даної і попередніх вагітностей.

На підставі скарг, збору анамнезу, клінічного обстеження були уточнені причини попередніх переривань вагітності, залежно від чого основну групу розподілено на дві підгрупи: вагітні з гормональним генезом втрати вагітності й інфекційно-запальним генезом. До вагітності обстежені жінки отримували необхідну гормональну підтримку, антибіотикотерапію і протизапальні препарати.

У групі контролю скарг під час первинного звернення не зареєстровано, при клінічному і УЗ-дослідженні дані відповідали фізіологічній з нормальним перебігом вагітності I триместра.

У ході дослідження пацієнтки були комплексно обстежені із застосуванням клінічних, інструментальних і лабораторних методів дослідження. Ретельно вивчали дані анамнезу, менструальну і репродуктивну функції, проводили бімануальне піхвове обстеження, УЗД матки і плода з доплерометрією, визначення інфекційного профілю (бактеріоскопічне і бактеріологічне дослідження, ПЛР інфекційного збудника), а також біохімічних маркерів хромосомних аномалій. Термін гестації – від 6 до 13 тиж.

При УЗД у I триместрі визначали термін вагітності і його відповідність первинній візуалізації ембріона у порожнині плідного яйця. Особливу увагу під час дослідження приділяли РХГ: її розмірам, розташуванню, кровоточу. При позитивних ультразвукових даних щодо життєздатності ембріона вагітним проводили комплексне лікування, спрямоване на збереження і пролонгування вагітності, зменшення і розсмоктування ділянки відшарування хоріона.

Математичне і статистичне оброблення отриманих результатів проводили за допомогою статистичної програми Microsoft Office Excel, оцінювання статистичної значущості відмінностей – із застосуванням параметричного t-критерію Стьюдента для незалежних вибірок. Різницю між значеннями вважали достовірною при  $p < 0,05$ ,  $p < 0,01$  і  $p < 0,001$ .

## РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Під час оцінювання соціально-демографічно-го статусу встановлено, що більшість пацієнток основної і контрольної груп перебували у ранньому репродуктивному віці. Незважаючи на відсутність розбіжностей у середньому віці ( $28,08 \pm 3,5$  року) в усіх групах, найбільше першовагітних віком понад 28 років було в основній підгрупі А (12–30%) і в групі контролю (14–46,6%). У всіх групах превалювали жінки з вищою освітою, однак домогосподарок значно частіше (у 2–2,5 разу) реєстрували у групі контролю.

Соматичний анамнез був обтяжений зівставно в усіх групах, при цьому у половини жінок виявляли поєднання двох і більше соматичних захворювань – у 32 (45,7%) пацієнток основної групи і у 10 (33,3%) – контрольної. Найчастіше це були гострі респіраторні захворювання (21,4%) і хвороби травного тракту (27,1%). Отримані дані підтверджують той факт, що екстрагенітальна патологія (ЕГП) зумовлює ураження репродуктивної системи на різних рівнях і призводить до ускладнення вагітності у формі порушень матково-плацентарного кровообігу з розвитком фетоплацентарної недостатності [1–3].

Під час аналізу АГА найчастіше в основній групі виявляли запальні захворювання органів малого таза (ЗЗОМТ) – 15–21,4% (в обох підгрупах), перенесені в минулому оперативні втручання на ОМТ (резекція яєчників, однобічна аднексектомія, консервативна міомектомія та ін.) – загалом 11,4%. Обтяжений АГА мали 9 (22,5%) пацієнток підгрупи А, 9 (30%) – підгрупи Б, 5 (16,6%) вагітних контрольної групи. Привертала увагу висока частота мимовільних викиднів у пацієнток підгрупи Б (13–43,3%): звичне невиношування – у 3 (23,1%), вагітність, що не розвинулась, – у 4 (13,3%), у кожній третій – штучне переривання вагітності (9–30%). Як відомо, артіфіціальні аборти і мимовільні викидні є однією з провідних причин репродуктивних порушень і в майбутньому ускладненого перебігу вагітності [6, 9].

Аналіз клініко-діагностичних критеріїв продемонстрував, що основними клінічними симптомами загрози переривання вагітності з утворенням РХГ є кров'янисті виділення зі статевих шляхів (53–75,7%), больовий синдром (48–68,5%), гіпертонус матки або поєднання цих симптомів (39–55,7%). Слід відзначити запізніле звернення більшості вагітних від моменту появи перших скарг до терміну госпіталізації: до 24 год від появи перших симптомів – 23 (32,9%) вагітні, через добу і більше – 47 (67,1%) пацієнток. У багатьох жінок (59–84,2%) при бімануальному обстеженні виявляли підвищений тонус матки, у кожній шостій (11–15,7%) матка мала м'якувату консистенцію, що було доброю прогностичною ознакою.

У ході спостереження всім обстежуваним жінкам проводили дослідження показників периферійної крові. У більшості вагітних основної групи (91,4%) і контрольної (93,3%) біохімічні показники відповідали фізіологічній нормі.

Під час вивчення інфекційного профілю (бактеріоскопічне і бактеріологічне дослідження, ПЛР-діагностика матеріалу із заднього склепіння піхви і каналу шийки матки) у кожній четвертій вагітній виявлено 3–4-й ступінь чистоти піхвових мазків. Частіше виявляли мікст-інфекцію, кокову флору, міцелій грибів роду *Candida*. Зважаючи на те, що наявність хронічної урогенітальної інфекції і хірургічних втручань на ОМТ є серйозними факторами ризику виникнення загрози переривання вагітності і формування РХГ [2, 4], всім вагітним було проведено місцеву комплексну протимікробну і антимікотичну терапію.

Сьогодні не викликає сумнівів, що у патогенезі більшості репродуктивних втрат велику роль відведено гемостазіологічним порушенням, які можна розглядати не тільки як діагностичні, але й як прогностичні критерії ускладненого перебігу гестації, а саме – загрози переривання вагітності і РХГ [6]. Був проведений аналіз як гемостазіологічних, так і генетичних факторів тромбофілії. Отримані дані свідчать про тенденцію до гіпокоагуляції (зниження протромбінового індексу, підвищення РФМК, АЧТЧ) у вагітних із загрозою переривання і РХГ та корелюють з показниками згортання крові й тривалості кровотечі.

Результати порівняльного аналізу довели, що час згортання крові і тривалість кровотечі є значними показниками порушення в системі гемостазу і достовірно вищі у вагітних основної групи порівняно з такими у пацієнток з фізіологічним перебігом вагітності ( $p < 0,05$ ;  $p < 0,01$ ). Достовірних відмінностей серед пацієнток у підгрупах основної групи не спостерігалось.

На наступному етапі дослідження вивчали роль генетичних факторів порушень гемостазу у вагітних з невиношуванням і РХГ, про що свідчать дані інших авторів [2]. Генетичні форми тромбофілії (мутації Factor V Leiden, мутації MTHFR, поліморфізм гена PAI-1, мутації MTRR, поєднаний поліморфізм) діагностували методом ПЛР. У кожній третій (32,9%) пацієнтки основної групи спостерігалась генетично зумовлена форма тромбофілії. Отже, у I триместрі вагітності велику роль у розвитку її ускладненого перебігу (загрозливий викидень і РХГ) відіграють генетичні порушення гемостазу.

В інформаційних джерелах існує багато публікацій, які інформують про значущість ультразвукового дослідження у I триместрі вагітності [1, 3, 5]. З метою виявлення різних ехографічних показників, які дозволяють оцінити стан матки і придатків при зазрозі переривання вагітності і наявності РХГ, пацієнткам усіх груп проводили УЗД ОМТ. У всіх вагітних основної групи ( $n=70$ ) досліджували різні параметри РХГ (об'єм, локалізація, термін гестації, за якого виявлено гематому, ступінь її організації). Корпорально РХГ була розташована у 20 (28,6%) пацієнток основної групи (15,7% і 12,9% у підгрупах відповідно), супрацервікально – у 50 (71,4%) спостереженнях (майже однаково в обох підгру-

пах), при цьому гематоми понад 25 см<sup>3</sup> виявлені у 8 пацієнок основної групи (25% і 75% у підгрупах відповідно), усі розташовані корпорально. При супрацервікальному розташуванні РХГ у більшості спостережень (70%) діагностували малий і середній об'єм гематоми.

Важливо відзначити, що гематоми малого і середнього розміру в 1,5 разу частіше виявляли у вагітних вперше (підгрупа А), а гематоми більшого розміру у 3 рази частіше у повторно вагітних з обтяженим АГА (підгрупа Б).

Проведений аналіз розташування гематоми і стану міометрія довів, що при корпоральній гематомі підвищення тону мати виявляли значно частіше, ніж при супрацервікальній, при цьому гіпертонус реєстрували у кожній другій пацієнтки з супрацервікальною РХГ.

Під час вивчення клінічних проявів загрози переривання вагітності і локалізації гематоми встановлено, що при супрацервікальній локалізації вони спостерігались значно частіше. У 23 (46%) спостереженнях при супрацервікальному розташуванні РХГ відзначали біль внизу живота, у 19 (38%) пацієнок – кров'янисті виділення зі статевих шляхів. При корпоральній локалізації гематоми у 9 (45%) спостереженнях – біль внизу живота, у 5 (25%) – кров'янисті виділення, у кожній четвертій вагітній – поєднання симптомів.

Велике значення має термін гестації, у якому вперше виявлено РХГ. В обстежуваних вагітних гематома у терміні до 6 тиж виявлена у 12 (17,2%), після 6 тиж – у 58 (82,9%) пацієнок. У підгрупі А у 3 (8%) вагітних вперше гематому виявлено у терміні до 6 тиж гестації, з них в 1 (2,5%) пацієнтки відбулося мимовільне переривання вагітності у терміні 9–10 тиж. У 9 (30%) повторно вагітних з обтяженим АГА (підгрупа Б) гематому виявлено у терміні до 6 тиж гестації, у 7 (23,3%) з них у подальшому вагітність перервалася на 7–12-у тижні.

Отже, проведені дослідження довели, що виявлення РХГ у терміні до 6 тиж гестації у 8 (11,4%) спостереженнях стали негативними показниками ранніх репродуктивних втрат.

У ході дослідження також була оцінена структура РХГ, яка до початку лікування у 52 (74,3%) жінок була без ознак організації і являла собою анехогенне утворення, у 18 (25,7%) спостереженнях структура гематоми була неоднорідною із вмістом зависі. Пристінкове розташування гематоми виявлено у 46 (65,7%) спостереженнях, у 24 (34,3%) пацієнок вона локалізувалась повністю.

За даними УЗД проаналізовано ступінь організації РХГ. Були виділені:

- 1) свіжа, з чітко відмежованим анехогенним вмістом РХГ, з вираженим інтенсивним кровотоком навколо;
- 2) реорганізація з ділянками відшарування, РХГ неправильної форми, інтенсивність кровотоку не змінена, кровотік інтенсивний;
- 3) реорганізація без ділянок відшарування і відсутністю локального кровотоку (стоншення

анехогенного прошарку у діаметрі, місцями повністю відсутнє, без ознак кровообігу);

4) повністю реорганізована РХГ, визначалась як стандартне місце стику хоріона зі стінкою матки.

Структурні зміни РХГ спостерігались в обох підгрупах. До того ж у більшості вагітних (85,7%) відзначали і зменшення об'єму гематом, особливо у пацієнок з пристінковою локалізацією. У 3 пацієнок підгрупи Б у терміні гестації 7–9 тиж, незважаючи на терапію, що проводили, реєстрували зменшення об'єму гематоми, однак без ознак реорганізації. При динамічному спостереженні протягом 4 тиж у більшості вагітних у ділянці РХГ під час ехографічного дослідження візуалізувалося гіперехогенне включення неоднорідної структури до 1,5–2 мл в об'ємі. Через 2 тиж лікування повна реорганізація РХГ відбулася у 6 (15%) вагітних підгрупи А і у 6 (20%) – підгрупи Б. Повна реорганізація РХГ у більшості вагітних спостерігалась через 1–2 міс з однаковою частотою в обох підгрупах.

За наявності незначних кров'янистих виділень вагітність перервалася у 3 випадках, помірних – у 6, рясних – в 1 випадку. З 10 пацієнок, у яких перервалася вагітність, у 9 гематома вперше виявлена у терміні до 6 тиж гестації, у кожній другій – викидень стався у терміні 7–9 тиж, в інших – 10–12 тиж. Під час проведення стаціонарного обстеження і лікування у 60 (85,7%) жінок з 70 вагітність прогресувала.

## ВИСНОВКИ

Отримані у ході дослідження результати дозволяють сформулювати особливості клінічного перебігу I триместра вагітності, ускладненої загрозою переривання з утворенням ретрохоріальної гематоми (РХГ).

1. Факторами ризику виникнення клініки загрозового викидня з формуванням РХГ є висока частота артифіціальних і мимовільних абортів, наявність в анамнезі звичного невиношування, вагітності, що не розвинулась, хронічної ЕГП, ЗЗОМТ, хірургічних втручань на ОМТ (частіше у пацієнок з обтяженим акушерсько-гінекологічним анамнезом).

2. Найбільш інформативними методами для оцінювання перебігу і наслідків вагітності у пацієнок з невиношуванням і РХГ є гормональні, гемостазіологічні, ехографічні дослідження, які дозволяють здійснити не тільки діагностику, але й адекватну корекцію виявлених порушень.

3. Клінічно значущими прогностичними критеріями ускладненого перебігу вагітності є великий об'єм РХГ у поєднанні з її корпоральною локалізацією, терміном гестації, у якому виявлено гематому (до 6 тиж вагітності), а також УЗ-ознаками гіпертонусу матки.

4. Пошук ранніх діагностичних і прогностичних маркерів розвитку ускладнень вагітності вже у I триместрі, своєчасна і адекватна корекція РХГ – це можливість прогнозування несприятливих акушерських і перинатальних наслідків у майбутньому.

**Відомості про авторів**

**Вдовиченко Сергій Юрійович** – Кафедра акушерства, гінекології та медицини плода Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, 04107, м. Київ, вул. Дорогожицька, 9

**Сальніков Сергій Миколайович** – КНП “Київський міський пологовий будинок №2”, 04041, м. Київ, вул. Мостицька, 11; тел.: (044) 432-85-71

**Information about the authors**

**Vdovychenko S.Yu.** – Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology Shupyk National Healthcare University of Ukraine, 04107, Kyiv, 9 Dorohozhytska Str.

**Salnikov Serhii N.** – Department of Obstetrics, Gynecology and Fetal Medicine Shupyk National Healthcare University of Ukraine, 04107, Kyiv, 9 Dorohozhytska Str.; tel.: (044) 432-85-71

**Сведения об авторах**

**Вдовиченко Сергей Юрьевич** – Кафедра акушерства, гинекологии и медицины плода Национального университета здравоохранения Украины имени П.Л. Шупика, 04107, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9

**Сальников Сергей Николаевич** – КНП «Киевский городской родильный дом №2», 04041, г. Киев, ул. Мостицкая, 11; тел.: (044) 432-85-71

**ПОСИЛАННЯ**

- Romanenko TG, Zhaloba GM, Staselovich LYu, Voronina KI. Pregnancy management on the background of retrochorial hematoma in the first trimester of gestation (Literature review). Women's health. 2018;9(135):118-24.
- Torchinov AM, Umakhanova MM, Doronin GL, Mazurkevich MV, Ron MG. Influence of retrochorial hematoma on pregnancy outcome in recurrent miscarriage. Reproduction problems. 2014;20 (5): 82-6.
- Kiryushchenkov PA [et al.]. Clinical and laboratory and ultrasound evaluation, tactics of pregnancy in various forms of chorionic pathology in the first trimester. Obstetrics and gynecology. 2010; 1:19-23.
- Kravchenko OV, Boyko IV. Predictors of placental dysfunction and methods of its correction in patients with retrochorial hematoma in the first trimester of gestation. Reproductive endocrinology. 2018; 1(39):2-6.
- Jeve YB, Davies W. Evidence-based management of recurrent miscarriages. J Hum Reprod Sci. 2014;7(3):159-69.
- Vovk IB, Trokhimovich OV, Revenko OO. Pathogenetic links of early pregnancy losses. Reproductive health Eastern Europe. 2013;3(27):8-14.
- Dogra V, Paspulati R M, Bhatt S. First trimester bleeding evaluation. Ultrasound Q. 2005;21(2):69-85.
- Crane S, Collins L, Hall J. [et al.]. Reducing utilization by uninsured frequent users of the emergency department: combining case management and drop-in group medical appointments. J Am Board Fam Med. 2012;25(2):184-91.
- Henik NI, Lytvyn NV, Kinash NM. The course of pregnancy with detachment of the chorion and placenta at different stages of gestation. Taurian Medical and Biological Bulletin. 2012; 15(2, 58):48-50.
- Pirogova VI, Missouri AG, Prokopiv IV. Retrochorial hematomas of the first trimester - risks and problems of prolonging pregnancy. Health of Ukraine. 2021;4(8):18-9.
- Norman C. Smith, E. Five M. Smith. 2015. Ultrasound diagnostics in obstetrics and gynecology: lane. with English under ed. Goose AI. M.: Practical Medicine;2015.296.

*Стаття надійшла до редакції 20.10.2021. – Дата першого рішення 25.10.2021. – Стаття подана до друку 25.11.2021*



# Особливості перебігу вагітності, пологів та післяпологового періоду на тлі застосування допоміжних репродуктивних технологій

О.В. Голяновський<sup>1</sup>, В.Д. Зукін<sup>2</sup>, Н.М. Шемякіна<sup>2</sup>, А.М. Рубінштейн<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Національний університет охорони здоров'я імені П.Л. Шупика, м. Київ

<sup>2</sup>ТОВ «Пологовий будинок «Лелека», м. Київ

**Мета дослідження:** встановлення особливостей перебігу вагітності та пологів після застосування допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ); проведення стратифікації ризиків у даного контингенту вагітних, визначення підгрупи високого ризику серед вагітних після використання ДРТ та формування можливих профілактичних підходів для цих категорій пацієнток.

**Матеріали та методи.** Проведено ретроспективний аналіз 3450 історій вагітності та пологів, які відбулися протягом 2018–2020 рр. Критерії включення: перші одноплідні пологи у головному передлежанні без критичних вроджених вад розвитку у плода і тяжких соматичних патологій у вагітних у віці 18–45 років. Сформовано дві групи: спонтанної вагітності (3137 історій) та вагітності після застосування ДРТ (313 історій), які, згідно з віковим фактором, були поділені на підгрупи активного (2686 та 159 історій відповідно) та пізнього репродуктивного віку – ПРВ (451 та 154 історій відповідно).

Для статистичного аналізу обраховували відношення шансів (ВШ) та 95% довірчий інтервал (ДІ). Для оцінювання значущості різниці у пропорціях використовували критерій  $\chi$ -квадрат. Рівень статистичної значущості дорівнював  $p < 0,05$ .

**Результати.** Частота нормальних пологів у підгрупі ПРВ з вагітністю після застосування ДРТ становила 38,8%, і була майже у 2 рази нижче, ніж у підгрупі спонтанної вагітності у жінок ПРВ (65,5%;  $p < 0,05$ ). Пацієнтки ПРВ з вагітністю після застосування ДРТ (28,5%) мали у два рази вищі шанси на індукцію пологів порівняно з підгрупою спонтанної вагітності (14,3%;  $p < 0,05$ ). Частота кесарева розтину становила 51,1% у підгрупі ДРТ порівняно з 27% у підгрупі спонтанної вагітності ( $p < 0,05$ ). У підгрупі ПРВ з вагітністю після застосування ДРТ вірогідність кесарева розтину була в 1,7 рази вищою, ніж у підгрупі активного репродуктивного віку з вагітністю після застосування ДРТ. Ризики розвитку масивних акушерських кровотеч у пацієнток ПРВ з вагітністю після застосування ДРТ були в 5,5 рази вищими, ніж у пацієнток зі спонтанною вагітністю ( $p < 0,05$ ) та у 2,8 рази вищими, ніж у пацієнток активного репродуктивного віку з вагітністю після застосування ДРТ.

Частка нормальних індукованих пологів у групі ДРТ у жінок віком до 35 років становила 51,7%, натомість у підгрупі пацієнток ПРВ з вагітністю після застосування ДРТ цей показник знизився до 23,5%. Частота невдалої індукції пологів у пацієнток ПРВ з вагітністю після застосування ДРТ становила 19,6%, частота кесарева розтину за індукованих пологів у підгрупі ПРВ з вагітністю після застосування ДРТ – 70,6%. Вірогідність розвитку масивної акушерської кровотечі під час індукованих пологів у пацієнток ПРВ з вагітністю після застосування ДРТ була у 5 раз вищою, ніж за спонтанної вагітності у цій віковій підгрупі (ВШ 5,05; 95% ДІ: 0,94–27,05) та у 6,8 рази вищою, ніж у підгрупі активного репродуктивного віку з вагітністю після застосування ДРТ (ВШ 6,84; 95% ДІ: 2,2–21,24). Новонароджені з групи ДРТ на тлі індукованих пологів мали у 2,8 рази більші ризики щодо потреби у первинній реанімації новонароджених.

**Заключення.** Вагітність та пологи після ДРТ характеризувалися більш високою частотою передчасних пологів, кесарева розтину, асистованих вагінальних пологів та масивної акушерської кровотечі. Частота ускладнень достовірно підвищувалась у пізньому репродуктивному віці. Для пацієнток з вагітністю після застосування ДРТ доцільними є ведення пологів із застосуванням постійного моніторингу за допомогою кардіотокографії, своєчасна корекція порушень пологової діяльності відповідно до даних партограми, застосування сучасних дієвих алгоритмів профілактики акушерських кровотеч. Для вагітних пізнього репродуктивного віку після застосування ДРТ у разі відсутності самостійного початку регулярної пологової діяльності рекомендуємо розглянути можливість планового кесарева розтину у терміні 40–41 тиж гестації.

**Ключові слова:** пізній репродуктивний вік, допоміжні репродуктивні технології, вагінальні пологи, кесарів розтин, масивна акушерська кровотеча.

## Features of pregnancy, delivery and postpartum on the background of assisted reproductive technologies

O.V. Golyanovskiy, V.D. Zukin, N.M. Shemyakina, A.M. Rubinshtein

**The objective:** to establish the characteristics of the course of pregnancy and childbirth after the use of assisted reproductive technologies (ART); to stratify the risks in this contingent of pregnant women, to determine the high-risk subgroup among pregnant women after the use of ART and the formation of possible preventive approaches for these categories of patients.

**Materials and methods.** A retrospective analysis of 3450 histories of pregnancy and childbirth that occurred during 2018–2020, was carried out. Inclusion criteria: first singleton delivery in cephalic presentation without critical congenital malformations in the fetus and severe somatic pathologies in pregnant women aged 18–45 years. Two groups were formed: a group with spontaneous pregnancy (3137 histories) and a group with pregnancy after ART (313 histories), which, according to the age factor, were divided into subgroups of active (2686 and 159 histories, respectively) and late reproductive age (451 and 154 histories, respectively).

For statistical analysis, odds ratio (OR) and 95% confidence interval (CI) were calculated. The  $\chi$ -square test was used to assess the significance of the difference in proportions. The level of statistical significance was at  $p < 0.05$ .

**Results.** The frequency of normal births in the subgroup of late reproductive age with pregnancy after the use of ART was 38.8%, that almost 2 times lower than in the subgroup of spontaneous pregnancy in women of late reproductive age (65.5%;  $p < 0.05$ ). Patients with late reproductive age and pregnancy after using ART (28.5%) had two times higher chances of induction of labor compared with the spontaneous pregnancy subgroup (14.3%;  $p < 0.05$ ). The incidence of cesarean section was 51.1% in the ART subgroup compared to 27% in the spontaneous pregnancy subgroup ( $p < 0.05$ ). In the subgroup of late reproductive age and pregnancy after ART, the probability of cesarean section was in 1.7 times higher than in the subgroup of active reproductive age and pregnancy after ART. The risks of developing massive obstetric bleeding in patients with late reproductive age and pregnancy after ART were in 5.5 times higher than in patients with spontaneous pregnancy ( $p < 0.05$ ) and 2.8 times higher than in patients of active reproductive age and pregnancy after ART.

The rate of normal induced labor in the ART group in women under 35 years of age was 51.7%, while in the subgroup of late reproductive age patients with pregnancy after ART, this indicator decreased to 23.5%. The incidence of unsuccessful induction of labor in patients with late reproductive age and pregnancy after ART was 19.6%, the frequency of cesarean section after induced labor in the subgroup of late reproductive age and pregnancy after ART was 70.6%. The likelihood of the massive obstetric bleeding development during induced labor in patients with late reproductive age and pregnancy after ART was in 5 times higher than in spontaneous pregnancy in this age subgroup (OR 5.05; 95% CI: 0.94-27.05) and 6.8 times higher than in the subgroup of active reproductive age after the use of ART (OR 6.84; 95% CI: 2.2-21.24). The newborns conceived after ART and after induced labor had in 2.8 times greater risks of the necessity for primary neonatal resuscitation.

**Conclusions.** The pregnancy and labor after ART were characterized by a higher incidence of preterm birth, cesarean section, assisted vaginal delivery, and massive obstetric bleeding. The rate of complications significantly increased in women of late reproductive age.

For patients with pregnancy after the use of ART, it is advisable to conduct labor using continuous cardiotocography monitoring, timely correction of labor abnormalities according to the partogram, the use of modern effective algorithms for the prevention of obstetric bleeding. For the pregnant women of late reproductive age after ART in the absence of spontaneous onset of regular labor, we recommend to consider the possibility of a planned cesarean section at 40–41 weeks of gestation.

**Keywords:** late reproductive age, assisted reproductive technologies, vaginal delivery, cesarean section, massive obstetric bleeding.

## Особенности течения беременности, родов и послеродового периода на фоне применения вспомогательных репродуктивных технологий

О.В. Голяновский, В.Д. Зукин, Н.Н. Шемякина, А.М. Рубинштейн

**Цель исследования:** установление особенностей течения беременности и родов после применения вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ); проведение стратификации рисков у данного контингента беременных, определение подгруппы высокого риска среди беременных после использования ВРТ и формирование возможных профилактических подходов для этих категорий пациенток.

**Материалы и методы.** Проведен ретроспективный анализ 3450 историй беременности и родов, которые прошли в течение 2018–2020 гг. Критерии включения: первые одноплодные роды в головном предлежании без критических врожденных пороков развития у плода и тяжелых соматических патологий у беременных в возрасте 18–45 лет. Сформированы две группы: спонтанной беременности (3137 историй) и беременности после ВРТ (313 историй), которые, согласно возрастному фактору, были разделены на подгруппы активного (2686 и 159 историй соответственно) и позднего репродуктивного возраста – ПРВ (451 и 154 истории соответственно).

Для статистического анализа вычисляли отношение шансов (ОШ) и 95% доверительный интервал (ДИ). Для оценки значимости разницы в пропорциях использовали критерий  $\chi$ -квадрат. Уровень статистической значимости был равен  $p < 0,05$ .

**Результаты.** Частота нормальных родов в подгруппе ПРВ с беременностью после применения ВРТ составила 38,8% и была почти в 2 раза ниже, чем в подгруппе спонтанной беременности у женщин ПРВ (65,5%;  $p < 0,05$ ). Пациентки ПРВ с беременностью после применения ВРТ (28,5%) имели в два раза более высокие шансы на индукцию родов по сравнению с подгруппой спонтанной беременности (14,3%;  $p < 0,05$ ). Частота кесарева сечения составила 51,1% в подгруппе ВРТ по сравнению с 27% в подгруппе спонтанной беременности ( $p < 0,05$ ). В подгруппе ПРВ с беременностью после применения ВРТ вероятность кесарева сечения была в 1,7 раза выше, чем в подгруппе активного репродуктивного возраста с беременностью после применения ВРТ. Риски развития массивных акушерских кровотечений у пациенток ПРВ с беременностью после применения ВРТ были в 5,5 раза выше, чем у пациенток со спонтанной беременностью ( $p < 0,05$ ) и в 2,8 раза выше, чем у пациенток активного репродуктивного возраста с беременностью после применения ВРТ.

Доля нормальных индуцированных родов в группе ВРТ у женщин в возрасте до 35 лет составила 51,7%, в то время как в подгруппе пациенток ПРВ с беременностью после применения ВРТ этот показатель снизился до 23,5%. Частота неуспешной индукции родов у пациенток ПРВ с беременностью после применения ВРТ составила 19,6%, частота кесарева сечения при индуцированных родах в подгруппе ПРВ с беременностью после применения ВРТ – 70,6%. Вероятность развития массивного акушерского кровотечения во время индуцированных родов у пациенток ПРВ с беременностью после применения ВРТ была в 5 раз выше, чем при спонтанной беременности в этой возрастной подгруппе (ОШ 5,05;

95% ДИ: 0,94–27,05) и в 6,8 раз выше, чем в подгруппе активного репродуктивного возраста после применения ВРТ (ОШ 6,84; 95% ДИ: 2,2–21,24). Новорожденные из группы ВРТ на фоне индуцированных родов имели в 2,8 раза большие риски необходимости в первичной реанимации новорожденных.

**Заключення.** Беременность и роды после ВРТ характеризовались более высокой частотой преждевременных родов, кесарева сечения, ассистированных вагинальных родов и массивного акушерского кровотечения. Частота осложнений достоверно увеличивалась в позднем репродуктивном возрасте.

Для пациенток с беременностью после применения ВРТ целесообразным является ведение родов с использованием постоянного мониторинга с помощью кардиотокографии, своевременная коррекция нарушений родовой деятельности согласно данным партограммы, применение современных действенных алгоритмов профилактики акушерских кровотечений. Для беременных позднего репродуктивного возраста после применения ВРТ при отсутствии самостоятельного начала регулярной родовой деятельности рекомендуем рассмотреть возможность планового кесарева сечения в сроке 40–41 нед гестации.

**Ключевые слова:** поздний репродуктивный возраст, вспомогательные репродуктивные технологии, вагинальные роды, кесарево сечение, массивное акушерское кровотечение.

Протягом останніх десятиріч в усьому світі в цілому та в Україні зокрема спостерігається динамічний ріст частоти застосування допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ) [1]. На сьогодні близько 15–20% сімейних пар потребують допомоги репродуктологів для настання бажаної вагітності [2]. В Україні з 2000 р. до 2018 р. кількість циклів ДРТ у розрахунок на 1 млн населення зростає з 226,9 до 655,3 циклів [3].

Вагітність та пологи після застосування ДРТ мають більш високі ризики розвитку несприятливих акушерських та перинатальних наслідків, серед яких:

- гестаційний діабет,
- прееклампсія,
- внутрішньопечінковий холестаза вагітних,
- патологія плацентації (placenta accreta spectrum),
- передчасне відшарування нормально розташованої плаценти,
- масивна акушерська кровотеча (МАК),
- передчасні пологи,
- затримка росту плода (ЗРП),
- макросомія [4].

Крім того, однією з вагомих соціальних ознак останніх десятиріч є формування нової демографічної тенденції до «пізнього батьківства». З 1980 р. до 2015 р. відсоток пологів у жінок у віці 30 років і більше зріс з 19,8% до 43,8%, а у жінок у віці 35 років і більше – з 4,6% до 16,3% [5, 6].

За даними Центру медичної статистики МОЗ України, в Україні за 2018 р. відбулося 322 907 пологів, за 2019 р. – 297 739 пологів та за 2020 рік 287 344 пологів [7]. Незважаючи на зниження показників народжуваності, загальна структура пологів у популяції залишається відносно незмінною: близько 98,5% – пологи одним плодом, 65% нормальних пологів, 45% перших пологів (рис. 1). Стабільною також залишається і кількість пологів у пізньому репродуктивному віці (щорічно народжується більш ніж 40 тис. дітей), з них нормальні пологи становлять близько половини. Перші пологи у віці 35 років і більше відбулися у 3% породіль, народилося близько 8 тис. дітей.

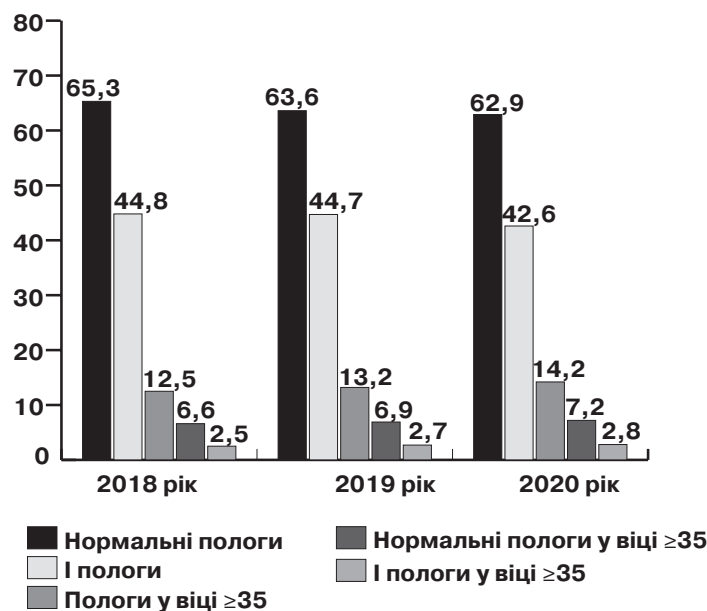


Рис. 1. Структура пологів в Україні за 2018–2020 рр., %

У пізньому репродуктивному віці частіше виникають ускладнення вагітності та пологів, що призводять до збільшення кількості оперативних втручань, зростання перинатальної захворюваності та смертності. Жінки пізнього репродуктивного віку частіше мають проблеми з фертильністю і потребують застосування ДРТ для зачаття [8,9].

Віковий фактор та застосування ДРТ в однієї пацієнтки потенціують ризики вагітності та пологів та можуть призводити до сумарного підвищення тяжкості патологічних проявів.

**Мета дослідження:** формулювання особливостей перебігу вагітності та пологів після застосування ДРТ; проведення стратифікації ризиків у даного контингенту вагітних; визначення підгрупи високого ризику серед вагітних після використання ДРТ та формування можливих профілактичних підходів для цих категорій пацієнток.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Було проведено ретроспективний аналіз 3450 історій вагітності та пологів, які відбулися протягом 2018–2020 рр. Дослідження проводили відповідно до вимог категорії випадок-контроль.

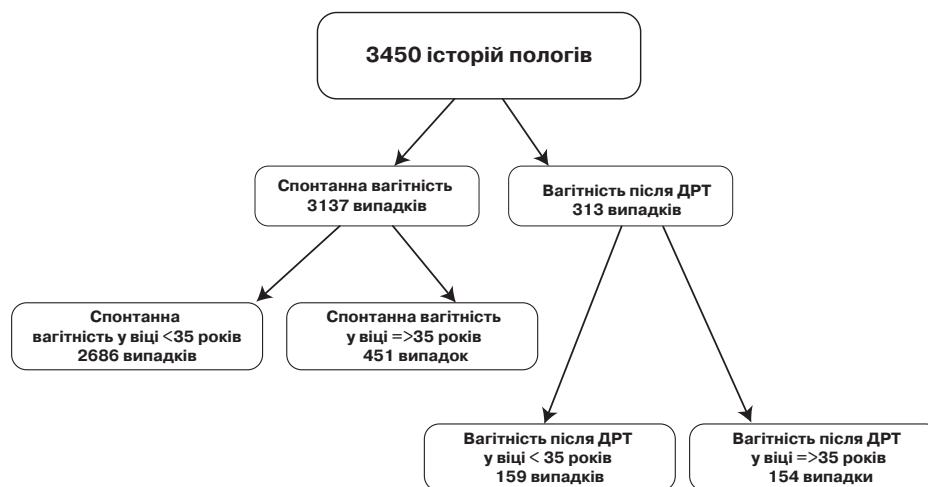


Рис. 2. Дизайн дослідження

Для зниження гетерогенності та формування певної репрезентативності були визначені наступні критерії включення до дослідження:

- одноплідна вагітність;
- перші очікувані пологи;
- головне передлежання плода після 37 тиж вагітності;
- відсутність критичних вроджених вад розвитку плода;
- вік пацієнток 18–45 років;
- відсутність у жінки важкої соматичної патології та вад розвитку матки, які є показаннями до планового оперативного абдомінального розродження.

Відповідно до мети дослідження було сформовано дві групи: спонтанної вагітності та вагітності після застосування ДРТ, які, згідно з віковим фактором, були поділені на підгрупи активного та пізнього репродуктивного віку: 18–34 роки та 35–45 років відповідно (рис. 2).

Під час статистичних розрахунків були оброблені категоріальні змінні, виражені у відсотках. Для оціню-

вання значущості різниці у пропорціях використовували критерій хі-квадрат. Для проведення статистичного аналізу були розраховані відношення шансів (ВШ) та 95% довірчий інтервал (ДІ). Рівень статистичної значущості дорівнював  $p < 0,05$ .

### РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Основними ускладненнями вагітності були неспецифічні запальні стани верхніх дихальних шляхів та сечостатевої системи, що мали однакову частоту проявів в усіх підгрупах дослідження.

Частота проявів гестаційної анемії становила близько 20% в обох підгрупах активного репродуктивного віку; у пізньому репродуктивному віці цей показник становив 20,6% у підгрупі спонтанної вагітності та підвищувався до 32,5% у підгрупі після застосування ДРТ ( $p < 0,05$ ).

Ризик розвитку прееклампсії у групі ДРТ був майже у 2,5 раза вищий порівняно зі спонтанною вагітніс-

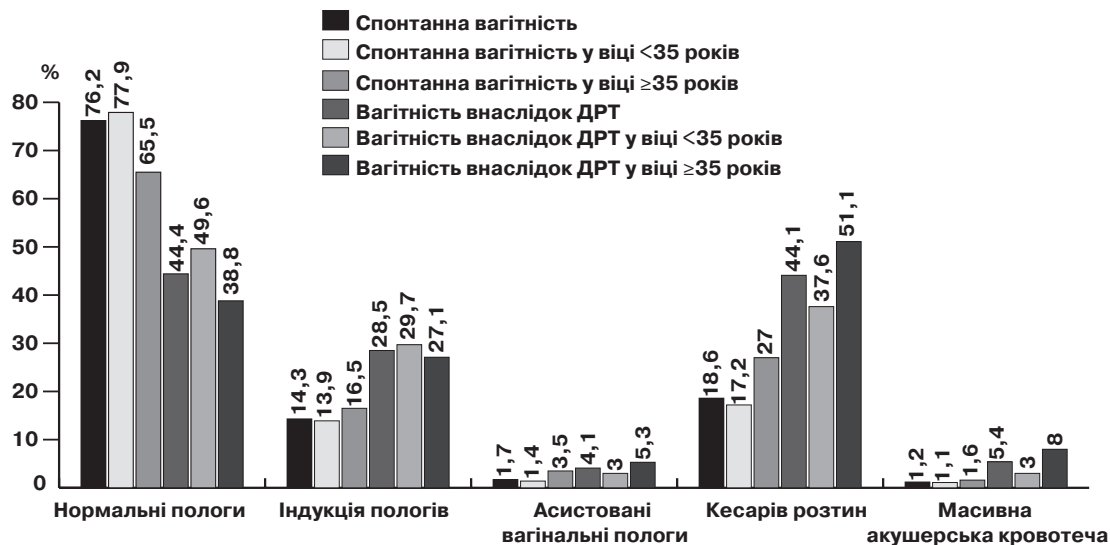
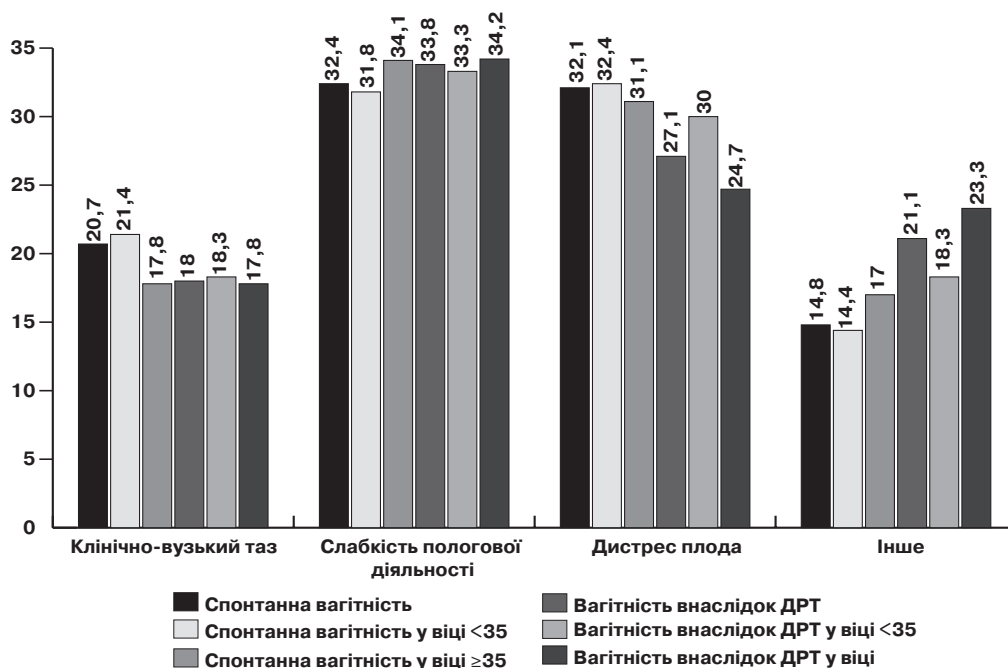


Рис. 3. Особливості перебігу пологів у групах дослідження, %



**Рис. 4. Структура показань до ургентного кесарева розтину у групах дослідження, %**

тю (ВШ 2,49; 95% ДІ: 2,16–5,65), проте істотного підвищення цього показника з віком не спостерігалось.

Частота передчасних пологів у пацієнок пізнього репродуктивного віку з групи ДРТ була у 3 рази вищою, ніж у пацієнок зі спонтанною вагітністю, та у 2 рази вищою, ніж у пацієнок активного репродуктивного віку з групи ДРТ (рис. 3).

Частота нормальних пологів в групі спонтанної вагітності становила 76,2% та була достовірно вищою, ніж у групі ДРТ; у підгрупі пізнього репродуктивного віку за спонтанної вагітності частота нормальних пологів становила 65,5%, натомість у підгрупі вагітності після застосування ДРТ цей показник був майже у 2 рази нижче і становив 38,8% ( $p < 0,05$ ).

Вагітним після застосування ДРТ у два рази частіше проводили індукцію пологів з метою запобігання переносування вагітності. Частота індукції пологів у групі спонтанної вагітності становила 14,3% проти 28,5% у групі з вагітністю після ДРТ ( $p < 0,05$ ). Достовірного підвищення частоти індукованих пологів з віком не спостерігали, проте пацієнтки пізнього репродуктивного віку з групи ДРТ мали майже у два рази вищі шанси на індукцію пологів порівняно з підгрупою спонтанної вагітності (ВШ 1,89; 95% ДІ: 1,28–2,79).

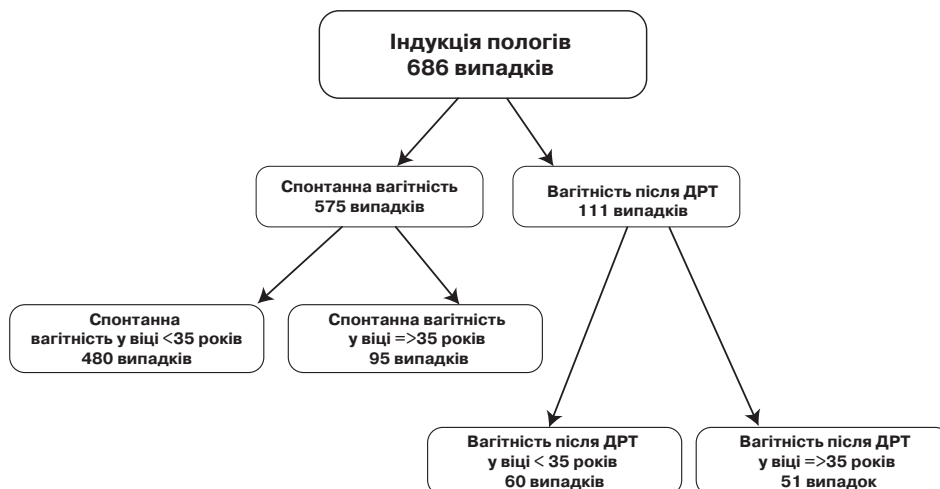
Асистовані вагінальні пологи достовірно частіше відбувалися у підгрупі пізнього репродуктивного віку з вагітністю після застосування ДРТ порівняно з підгрупою спонтанної вагітності (4,1% проти 1,7% відповідно;  $p < 0,05$ ). Частота асистованих вагінальних пологів у підгрупі пізнього репродуктивного віку з вагітністю після застосування ДРТ становила 5,3%, шанси мати асистовані вагінальні пологи у цих пацієнок були більш ніж в 1,6 рази вищі, ніж у підгрупі пізнього репродуктивного віку за спонтанної вагітності (ВШ

1,6; 95% ДІ: 0,72–3,39) та в 1,8 рази вищі, ніж у підгрупі активного репродуктивного віку після ДРТ (ВШ 1,84; 95% ДІ: 0,65–5,15).

Частота кесарева розтину у групі ДРТ становила 44,1% та була достовірно вищою, ніж у групі спонтанної вагітності – 18,6%. Показники абдомінального розродження також достовірно підвищувались з віком матері до 27% у підгрупі спонтанної вагітності та 51,1% – у підгрупі вагітності після ДРТ ( $p < 0,05$ ). У підгрупі пізнього репродуктивного віку з вагітністю після застосування ДРТ вірогідність кесарева розтину була в 1,7 рази вищою, ніж у підгрупі активного репродуктивного віку з вагітністю після застосування ДРТ (ВШ 1,73; 95% ДІ: 1,16–2,59).

МАК розвивалися достовірно частіше у групі вагітності після застосування ДРТ (5,4% проти 1,2% відповідно;  $p < 0,05$ ). Пізній репродуктивний вік також асоціювався зі значущим підвищенням частоти МАК – у підгрупі пізнього репродуктивного віку з вагітністю після застосування ДРТ це ускладнення виникало у 8% проти 1,6% у підгрупі пацієнок пізнього репродуктивного віку зі спонтанною вагітністю. Отже, ризики розвитку МАК у пацієнок пізнього репродуктивного віку з вагітністю після застосування ДРТ були майже у 5,5 рази вищі, ніж у пацієнок пізнього репродуктивного віку зі спонтанною вагітністю (ВШ 5,47; 95% ДІ: 2,35–12,72) та у 2,8 рази вище, ніж у пацієнок активного репродуктивного віку з вагітністю після застосування ДРТ (ВШ 2,83; 95% ДІ: 1,08–7,46).

На рис. 4 зображена структура показань до ургентного кесарева розтину у групах дослідження. Слабкість пологової діяльності, яка не піддавалася медикаментозній корекції і призвела до ургентного абдомінального розродження, спостерігали у близько 35% випадків;



**Рис. 5. Розподіл індукованих пологів у групах дослідження**

дистрес плода став причиною кесарева розтину у 30% випадків; операції з приводу клінічно вузького таза – у близько 20% випадків. Достовірної різниці частоти показань до ургентного кесарева розтину відповідно до способу зачаття чи віку не спостерігали.

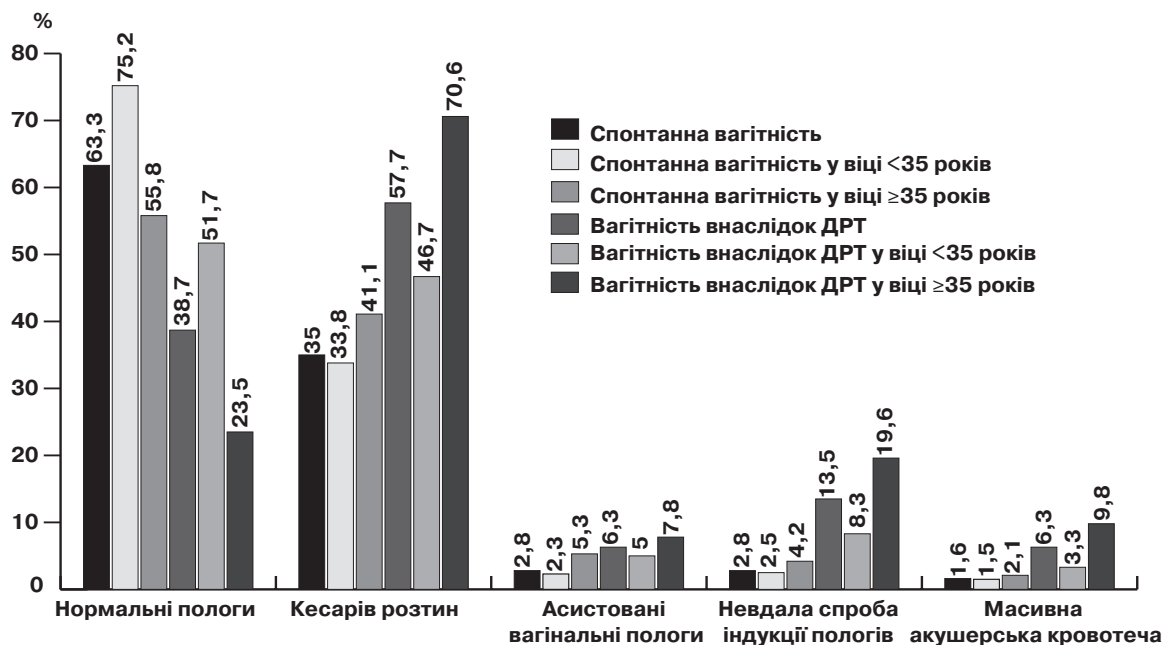
Окремо були проаналізовані особливості перебігу індукованих пологів у пацієнток груп дослідження (рис. 5).

У групі спонтанної вагітності частка нормальних пологів сягала 63,3% від загальної кількості індукованих пологів та достовірно знижувалась з віком вагітних з 75,2% в активному репродуктивному віці до 55,8% у пацієнток віком 35 та більше років. У жінок зі спонтанною вагітністю та індукованими пологами були у 2,7 раза вищі шанси на нормальні пологи порівняно із групою пацієнток з вагітністю після застосування ДРТ (ВШ 2,73; 95% ДІ: 1,8–4,14). Частка нормальних

індукованих пологів у групі ДРТ у віці до 35 років становила 51,7%, натомість у підгрупі пацієнток пізнього репродуктивного віку з вагітністю після застосування ДРТ цей показник знизився до 23,5% від загальної кількості індукованих пологів у цій підгрупі (рис. 6).

Частота неефективної індукції пологів була достовірно вищою у групі пацієнток з вагітністю після застосування ДРТ, проте з віком цей показник істотно підвищувався в обох групах. Так, у пацієнток пізнього репродуктивного віку з вагітністю після застосування ДРТ частка невдалої індукції пологів становила 19,6%.

Частота асистованих вагінальних пологів на тлі індукції була дещо вищою у групі пацієнток з вагітністю після застосування ДРТ, проте достовірного підвищення цього показника залежно від віку чи способу зачаття не спостерігалось.



**Рис. 6. Особливості перебігу індукованих пологів у групах дослідження, %**

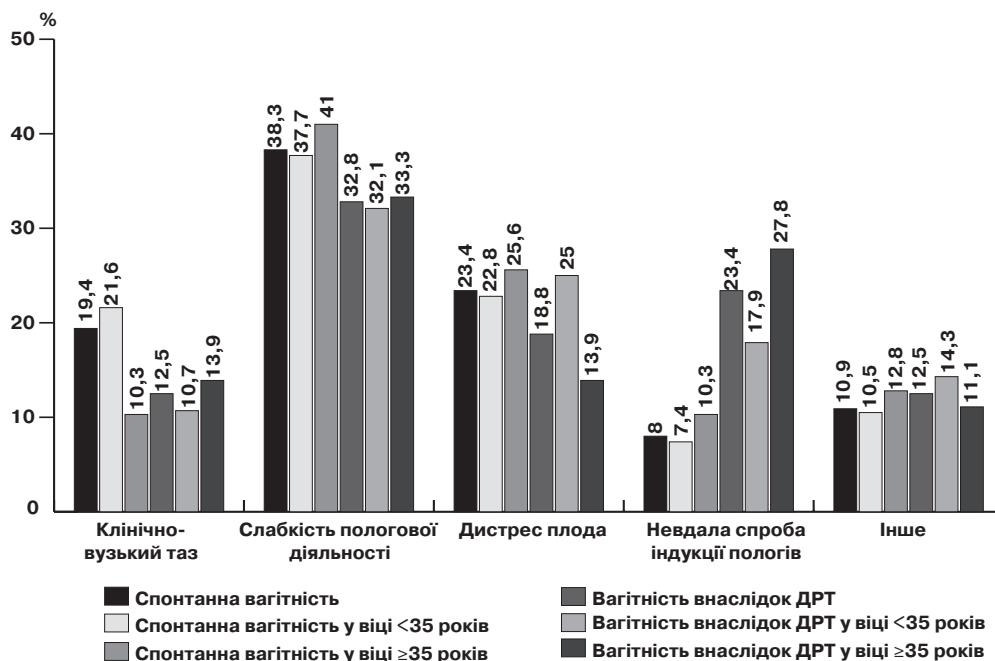


Рис. 7. Структура показань до кесарева розтину на тлі індукції пологів, %

Частота кесарева розтину була значно вищою у групі пацієток з вагітністю після застосування ДРТ (57,7% проти 35,0% відповідно;  $p < 0,05$ ), особливо цей показник зростав у підгрупі пізнього репродуктивного віку з вагітністю після застосування ДРТ та становив 70,6% від загальної кількості індукованих пологів у цій підгрупі.

Структура показань до кесарева розтину у підгрупах індукованих пологів залишилася відносно сталою: на

першому місці аномалії пологової діяльності, на другому – дистрес плода, на третьому – клінічно вузький таз та невдала спроба індукції пологів (рис. 7). У підгрупі пацієток пізнього репродуктивного віку з вагітністю після застосування ДРТ у 27,8% випадків кесарів розтин проводили з приводу невдалої індукції пологів.

Індуковані пологи ускладнювалися проявами МАК в 1,6% випадків у групі спонтанної вагітності та у 6,3% – у групі ДРТ ( $p < 0,05$ ). У підгрупах активного репро-

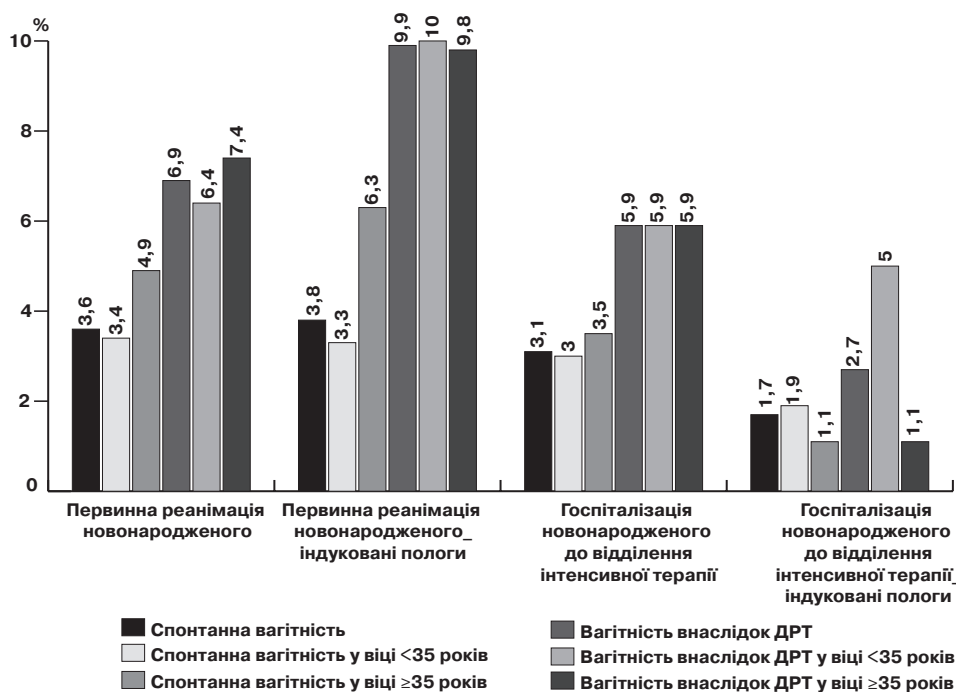


Рис. 8. Перинатальні наслідки у групах дослідження, %

дуктивного віку частота проявів цього ускладнення становила 1,5% та 3,3% відповідно ( $p < 0,05$ ); у пізньому репродуктивному віці МАК розвивалися у 2,1% у групі спонтанної вагітності та у 9,8% у групі ДРТ ( $p < 0,01$ ). Вірогідність розвитку МАК у жінок пізнього репродуктивного віку з вагітністю після застосування ДРТ на тлі індукції пологів була у 5 разів вищою, ніж за спонтанної вагітності у цій віковій підгрупі (ВШ 5,05; 95% ДІ: 0,94–27,05) та у 6,8 раза вищою, ніж у підгрупі активного репродуктивного віку з вагітністю після застосування ДРТ (ВШ 6,84; 95% ДІ: 2,2–21,24).

За результатами аналізу перинатальних наслідків новонароджені з групи ДРТ мали показання для проведення первинної реанімації у 2 рази частіше, ніж новонароджені з групи спонтанної вагітності (ВШ 1,98; 95% ДІ: 1,29–3,02). Показники частоти первинної реанімації новонароджених прогресивно підвищувалися з віком породіль. Так, у підгрупі пізнього репродуктивного віку зі спонтанною вагітністю цей показник становив 4,9% проти 7,4% у підгрупі ДРТ (рис. 8). Частота госпіталізації новонароджених до відділення інтенсивної терапії у групі спонтанної вагітності становила близько 3%, а у групі вагітності після застосування ДРТ цей показник становив 5,9% та був достовірно вищим. Прогресивної динаміки частоти первинної реанімації новонароджених з віком роділь не спостерігали.

Індуковані пологи у групі пацієнток пізнього репродуктивного віку з вагітністю після застосування ДРТ також асоціювалися з достовірно вищою частотою первинної реанімації новонароджених. Новонароджені з групи ДРТ на тлі індукованих пологів мали у 2,8 раза більші ризики щодо необхідності проведення первинної реанімації новонароджених (ВШ 2,77; 95% ДІ: 1,3–5,88).

Отже, відповідно до результатів статистичного аналізу, вагітні пізнього репродуктивного віку після застосування ДРТ входять до групи високого ризику розвитку акушерських та перинатальних ускладнень. Ці пацієнтки потребують додаткових профілактичних заходів щодо запобігання розвитку та вчасної корекції ускладнень, зокрема гестаційної анемії, аномалій пологової діяльності, дистресу плода, МАК. Доцільним є:

- профілактичне призначення препаратів заліза у безперервному режимі,
- ведення пологів із застосуванням постійного кардіотокомоніторингу плода,

- своєчасна корекція порушень пологової діяльності відповідно до даних партограми,
- планове профілактичне уведення комбінації карбетоцину та транексамової кислоти одразу після перетину плуповини.

Ураховуючи, що частота нормальних індукованих пологів у роділь пізнього репродуктивного віку після застосування ДРТ становить 23,5%, зважаючи на високу вірогідність розвитку ускладнень під час індукованих пологів у цих пацієнток, рекомендуємо розглянути можливість планового кесарева розтину у разі відсутності спонтанного початку пологової діяльності у терміні 40–41 тиж гестації.

## ВИСНОВКИ

1. Протягом останніх десятиріч сформувалися певні соціально-демографічні тенденції, основними з яких є зниження загальної кількості пологів, «постаріння» материнства та збільшення абсолютної і питомої частки вагітностей та пологів після застосування допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ), зокрема у пізньому репродуктивному віці.

2. Вагітність та пологи після застосування ДРТ асоціювалися з більш високою частотою передчасних пологів, кесарева розтину, асистованих вагінальних пологів та масивної акушерської кровотечі.

3. Пізній репродуктивний вік та застосування ДРТ за сумарним впливом потенціюють ризики розвитку ускладнень вагітності та пологів.

4. Під час складання плану ведення пологів у вагітних після застосування ДРТ, особливо у пізньому репродуктивному віці, необхідно враховувати індивідуальні фактори ризику та профілактувати можливі ускладнення. Зокрема доцільними є корекція залізодефіциту та профілактика анемії, ведення пологів із застосуванням постійного КТГ-моніторингу, своєчасна корекція порушень пологової діяльності відповідно до даних партограми, застосування сучасних дієвих алгоритмів профілактики акушерських кровотеч.

5. Ураховуючи отримані результати, рекомендуємо розглянути можливість планового кесарева розтину у терміні 40–41 тиж гестації у вагітних пізнього репродуктивного віку після застосування ДРТ у разі відсутності самостійного початку регулярної пологової діяльності.

## Відомості про авторів

**Голяновський Олег Володимирович** – Кафедра акушерства та гінекології №1 Національного університету охорони здоров'я імені України П.Л. Шупика, 04107, м. Київ, вул. Багговутівська, 1; тел.: (044) 489-35-64, (067) 741-77-68. *E-mail: golyanovskiyoleg@yahoo.com*

ORCID: 0000-0002-5524-4411

**Зукін Валерій Дмитрович** – ТОВ «Пологовий будинок «Лелека», 04075, м. Київ, вул. Квітки Цісик, 56; тел.: (044) 334-72-08, (050) 331-58-24. *E-mail: valery.zukin@leleka.com.ua*

**Шемякіна Наталія Миколаївна** – ТОВ «Пологовий будинок «Лелека», 04075, м. Київ, вул. Квітки Цісик, 56; тел.: (044) 334-72-08, (067) 912-12-11. *E-mail: natalya.shemyakina@leleka.com.ua*

**Рубінштейн Анна Мойсеївна** – Кафедра акушерства та гінекології №1 Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, ТОВ «Пологовий будинок «Лелека», 04075, м. Київ, вул. Квітки Цісик, 56; тел.: (044) 334-72-08, (066) 005-88-81. *E-mail: anshantar@gmail.com*

ORCID: 0000-0001-7827-9310



Information about authors

**Golyanovskiy Oleg V.** – Department of Obstetrics and Gynecology №1 of Shupik National Healthcare University of Ukraine, 04107, Kyiv, 1 Bahhovutivska str.; tel.: (044) 489-35-64, (067) 741-77-68. *E-mail: golyanovskiyoleg@yahoo.com*  
ORCID: 0000-0002-5524-4411

**Zukin Valery D.** – Ukrainian Association of Reproductive Medicine, Maternity Hospital «Leleka», 04075, Kyiv, 56 Kvitky Tsisyk str.; tel. (044) 334-72-08, (050) 331-58-24. *E-mail: valery.zukin@leleka.com.ua*

**Shemyakina Natalya N.** – Maternity Hospital «Leleka», 1 Bahhovutivska str., Kyiv, 04107; tel.: (044) 334-72-08, (067) 912-12-11. *E-mail: natalya.shemyakina@leleka.com.ua*

**Rubinshtein Anna M.** – Department of Obstetrics and Gynecology №1 of Shupik National Healthcare University of Ukraine, Maternity Hospital «Leleka», 04075, Kyiv, 56, Kvitky Tsisyk str.; tel: (044) 334– 72-08, (066) 005-88-81. *E-mail: anshantar@gmail.com*

ORCID: 0000-0001-7827-9310

Сведения об авторах

**Голяновский Олег Владимирович** – Кафедра акушерства и гинекологии № 1 Национального университета здравоохранения имени Украины П.Л. Шупика, 04107, г. Киев, ул. Багговутовская, 1; тел.: (044) 489-35-64, (067) 741-77-68. *E-mail: golyanovskiyoleg@yahoo.com*

ORCID: 0000-0002-5524-4411

**Зукін Валерій Дмитрієвич** – ООО «Родильный дом «Лелека», 04075, г. Киев, ул. Квитки Цисык, 56; тел.: (044) 334-72-08, (050) 331-58-24. *E-mail: valery.zukin@leleka.com.ua*

**Шемякина Наталия Николаевна** – ООО «Родильный дом «Лелека», 04075, г. Киев, ул. Квитки Цисык, 56; тел.: (044) 334-72-08, (067) 912-12-11. *E-mail: natalya.shemyakina@leleka.com.ua*

**Рубинштейн Анна Моисеевна** – Кафедра акушерства и гинекологии № 1 Национального университета здравоохранения Украины имени П.Л. Шупика, ООО «Родильный дом «Лелека», 04075, г. Киев, ул. Квитки Цисык, 56; тел.: (044) 334-72-08, (066) 005-88-81. *E-mail: anshantar@gmail.com*

ORCID: 0000-0001-7827-9310

ПОСИЛАННЯ

1. Luke B, Stern JE, Kotelchuck M, Hornstein MD, Declercq E, Cohen B, et al. Birth outcomes by infertility treatment: analyses of the massachusetts outcomes study of assisted reproductive technologies (MOSART). *Fertility and Sterility*. 2016; 61:114–27.  
2. Dopomizhni reproduktyvni tekhnolohiyi likuvannya bezplidnya. Navchal'nyy posibnyk dlya likariv-slukhachiv zakladiv (fakul'tetiv) pislyadyplomnoyi osvity. Za zah. red. prof. F.V. Dakhno, chl.-kor. NAMN Ukrainy prof. V.V. Kamins'koh ta

prof. O.M. Yuz'ka. K.; 2011. 338 s.  
3. Zaliska O, Stasiv K, Maksymovych N, Hrynkiv Y The trends of assisted reproductive technologies and cost for ovarian stimulation protocols in Ukraine. *Pharmacia*. 2020; 67(4): 269-76.  
4. Jia-Bi Qin, Xiao-Qi Sheng, Di Wu. Worldwide prevalence of adverse pregnancy outcomes among singleton pregnancies after in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection: a systematic review and meta-analysis. *Arch. Gynecol. Obstet*. 2017; 295:285-301.

5. Khmil C. V., Korda I. V., Mykula R. P., Khmil M. S. Vik patsientok yak odyn iz faktoriv ryzyku nevdalykh sprob u tsyklakh ekstrakorporalnoho zaplidnennia (analychnyi ohliad literatury). *Visnyk sotsialnoi hihieny ta orhanizatsii okhorony zdorovia Ukrainy*. 2017; 4:110-5.  
6. Waldenström U. Postponing parenthood to advanced age. *Upsala Journal of Medical Sciences*. 2016; 121: 235-43.  
7. Tsentri medychnoi statystyky Ministerstva okhorony zdorovia. *Statystychni dani*

systemy MOZ Ukrainy. <http://medstat.gov.ua/ukr/statdan.html>  
8. Londero AP, Rossetti E, Pittini C, Cagnacci A, Driul L. Maternal age and the risk of adverse pregnancy outcomes: a retrospective cohort study. *BMC Pregnancy and Childbirth*. 2019; 19: 261.  
9. Vdovychenko Yu.P., Talko O.V. Shliakhy znyzhennia akusherskykh ta perynatalnykh uskladnen u zhinok vikom ponad 40 rokov. *Pernatolohiia ta pediatriia*. 2003; 2:12-6.

Стаття надійшла до редакції 26.10.2021. – Дата першого рішення 29.10.2021. – Стаття подана до друку 03.12.2021

# Рівні ФНП- $\alpha$ , ІЛ-1, ІЛ-1 $\beta$ і кальциферолу та їхній взаємозв'язок як маркери ендотеліальної дисфункції у вагітних з преєклампсією

**Н.В. Кузьмин**

Одеський національний медичний університет  
КНП «Пологовий будинок № 5» Одеської міської ради

**Мета дослідження:** визначення у крові рівнів маркерів ендотеліальної дисфункції (фактора некрозу пухлин- $\alpha$  (ФНП- $\alpha$ ), інтерлейкіну (ІЛ) 1 $\beta$  та ІЛ-6) та вітаміну D, а також оцінювання їхнього взаємозв'язку у вагітних з преєклампсією та у здорових вагітних.

**Матеріали та методи.** За методом «випадок-контроль» обстежено 61 жінку з діагнозом преєклампсії (основна група) та 35 здорових вагітних (контрольна група) у III триместрі гестації. Критерії включення: відсутність захворювань, які можуть впливати на метаболізм вітаміну D (тяжкі захворювання печінки, шкіри, нирок та кишечника). Для виключення впливу фактора сезонності дослідження проводили восени. Методом імуноферментного аналізу у крові жінок визначали рівні ФНП- $\alpha$ , ІЛ-6 та ІЛ-1 $\beta$  і вітаміну D.

**Результати.** За віком (середній вік в основній групі становив  $28,60 \pm 4,77$  року, в контрольній –  $29,2 \pm 4,97$  року) та антропометричними даними (середнє значення індексу маси тіла в основній групі було  $22,67 \pm 1,11$  кг/м<sup>2</sup>, у контрольній –  $22,44 \pm 1,97$  кг/м<sup>2</sup>) групи були однорідними. Гестаційний термін завершення вагітності у групах достовірно відрізнявся:  $35,86 \pm 1,21$  тижня в основній групі проти  $39,2 \pm 1,7$  тижня – у контрольній ( $p < 0,01$ ).

Виявлено достовірну різницю у рівні досліджуваних маркерів між пацієнтками обох груп. Рівень вітаміну D у вагітних з преєклампсією становив  $23,45 \pm 7,56$  нг/мл, у здорових вагітних –  $44,08 \pm 7,16$  нг/мл ( $p < 0,01$ ), ФНП- $\alpha$  –  $9,37 \pm 1,6$  та  $4,64 \pm 1,66$  пг/мл ( $p < 0,01$ ) відповідно, ІЛ-6 –  $7,98 \pm 2,88$  та  $4,52 \pm 1,49$  пг/мл ( $p < 0,01$ ). В основній групі встановлено негативну незначну кореляцію між рівнями вітаміну D та ФНП- $\alpha$  ( $r_s = -0,18$ ;  $p > 0,05$ ), у здорових жінок кореляція було достовірною ( $r_s = 0,378$ ;  $p < 0,05$ ). Відзначено статистично значущу кореляцію між рівнями вітаміну D, ІЛ-6 ( $r_s = -0,797$ ;  $p < 0,01$ ) та ІЛ-1 $\beta$  ( $r_s = -0,933$ ;  $p < 0,01$ ) у жінок з преєклампсією.

**Заключення.** У вагітних з преєклампсією встановлено недостатність вітаміну D, що може бути однією з умов для формування та реалізації імунологічного дисбалансу у формі активації прозапальних цитокінів та генералізованої ендотеліальної дисфункції.

**Ключові слова:** преєклампсія, вітамін D, цитокіни, ендотеліальна дисфункція.

## The levels of TNF $\alpha$ , IL-1, IL-1 $\beta$ and calciferol and their relationship as markers of endothelial dysfunction in pregnant women with preeclampsia

**N.V. Kuzmin**

**The objective:** to determine blood levels of endothelial dysfunction markers (tumor necrosis factor  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), interleukin (IL) 1 $\beta$  and IL-6) and vitamin D, and to assess their relationship in pregnant women with preeclampsia and in healthy pregnant women.

**Materials and methods.** According to the “case-control” method, 61 women with preeclampsia (main group) and 35 healthy pregnant women (control group) were examined in the III trimester of gestation. Inclusion criteria: absence of diseases that can affect the metabolism of vitamin D (severe diseases of the liver, skin, kidneys and intestines).

To exclude the influence of the season factor, the study was carried out in autumn. The levels of TNF- $\alpha$ , IL-6 and IL-1 $\beta$ , and vitamin D were determined by ELISA method in the blood of women.

**Results.** By age (mean age in the main group was  $28.60 \pm 4.77$  years, in the control group –  $29.2 \pm 4.97$ ) and the anthropometric data (the average value of body mass index in the main group was  $22.67 \pm 1.11$  kg/m<sup>2</sup>, control group –  $22.44 \pm 1.97$  kg/m<sup>2</sup>) the groups were similar. The gestational term for the delivery in the groups differed significantly:  $35.86 \pm 1.21$  weeks in the main group versus  $39.2 \pm 1.7$  weeks in the control group ( $p < 0.01$ ). A significant difference in the level of the markers between the patients of both groups was determined. The level of vitamin D in pregnant women with preeclampsia was  $23.45 \pm 7.56$  ng/ml, in healthy pregnant women –  $44.08 \pm 7.16$  ng/ml ( $p < 0.01$ ), TNF- $\alpha$  –  $9.37 \pm 1.6$  and  $4.64 \pm 1.66$  pg/ml ( $p < 0.01$ ), respectively, IL-6 –  $7.98 \pm 2.88$  and  $4.52 \pm 1.49$  pg/ml ( $p < 0.01$ ). In the main group, a negative insignificant correlation was established between the levels of vitamin D and TNF- $\alpha$  ( $r_s = -0.18$ ;  $p > 0.05$ ), in healthy women the correlation was significant ( $r_s = 0.378$ ;  $p < 0.05$ ). There was a statistically significant correlation between the levels of vitamin D, IL-6 ( $r_s = -0.797$ ;  $p < 0.01$ ) and IL-1 $\beta$  ( $r_s = -0.933$ ;  $p < 0.01$ ) in women with preeclampsia.

**Conclusions.** Vitamin D deficiency was found in the pregnant women with preeclampsia, which may be one of the conditions for the formation and implementation of an immunological imbalance in the form of activation of pro-inflammatory cytokines and generalized endothelial dysfunction.

**Keywords:** preeclampsia, vitamin D, cytokines, endothelial dysfunction.

## Уровни ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1, ИЛ-1 $\beta$ и кальциферола и их взаимосвязь как маркеры эндотелиальной дисфункции у беременных с преэклампсией

**Н.В. Кузьмин**

**Цель исследования:** определение в крови уровней маркеров эндотелиальной дисфункции (фактора некроза опухолей- $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ), интерлейкина (ИЛ) 1 $\beta$  и ИЛ-6) и витамина D, а также оценка их взаимосвязи у беременных с преэклампсией и у здоровых беременных.

**Материалы и методы.** По методу «случай-контроль» обследована 61 женщина с диагнозом преэклампсии (основная группа) и 35 здоровых беременных (контрольная группа) в III триместре гестации. Критерии включения: отсутствие заболеваний, которые могут влиять на метаболизм витамина D (тяжелые заболевания печени, кожи, почек и кишечника).

Для исключения влияния фактора сезонности исследования проводили осенью. Методом иммуноферментного анализа в крови женщин определяли уровни ФНО- $\alpha$ , ИЛ-6 и ИЛ-1 $\beta$  и витамина D.

**Результаты.** По возрасту (средний возраст в основной группе составил  $28,60 \pm 4,77$  года, в контрольной группе –  $29,2 \pm 4,97$  года) и антропометрическим данным (среднее значение индекса массы тела в основной группе было  $22,67 \pm 1,11$  кг/м<sup>2</sup>, в контрольной –  $22,44 \pm 1,97$  кг/м<sup>2</sup>) группы были однородными. Гестационный срок завершения беременности в группах достоверно отличался:  $35,86 \pm 1,21$  недели в основной группе против  $39,2 \pm 1,7$  недели – в контрольной ( $p < 0,01$ ).

Выявлена достоверная разница в уровне исследуемых маркеров между пациентками обеих групп. Уровень витамина D у беременных с преэклампсией составил  $23,45 \pm 7,56$  нг/мл, у здоровых беременных –  $44,08 \pm 7,16$  нг/мл ( $p < 0,01$ ), ФНО- $\alpha$  –  $9,37 \pm 1,6$  и  $4,64 \pm 1,66$  пг/мл ( $p < 0,01$ ) соответственно, ИЛ-6 –  $7,98 \pm 2,88$  и  $4,52 \pm 1,49$  пг/мл ( $p < 0,01$ ). В основной группе установлена отрицательная незначительная корреляция между уровнями витамина D и ФНО- $\alpha$  ( $r_s = -0,18$ ;  $p > 0,05$ ), у здоровых женщин корреляция была достоверной ( $r_s = 0,378$ ;  $p < 0,05$ ). Отмечена статистически значимая корреляция между уровнями витамина D, ИЛ-6 ( $r_s = -0,797$ ;  $p < 0,01$ ) и ИЛ-1 $\beta$  ( $r_s = -0,933$ ;  $p < 0,01$ ) у женщин с преэклампсией.

**Заключение.** У беременных с преэклампсией установлена недостаточность витамина D, что может быть одним из условий для формирования и реализации иммунологического дисбаланса в форме активации провоспалительных цитокинов и генерализованной эндотелиальной дисфункции.

**Ключевые слова:** преэклампсия, витамин D, цитокины, эндотелиальная дисфункция.

Преэклампсія (ПЕ) належить до мультифакторіальних і варіабельних ускладнень вагітності, етіологія якого залишається неуточненою, а перинатальні наслідки несприятливі у 5–10% вагітних. Сьогодні продовжують активно вивчати роль функції ендотелію у патогенезі ПЕ [1, 2]. За останні роки все більшого значення надається вазопротекторному ефекту кальцитріолу і з'являються нові дослідження, присвячені вивченню ендотеліальної дисфункції при дефіциті вітаміну D (VD). Так, встановлено, що у клітинах ендотелію кальцитріолом регулюється синтез оксиду азоту (NO) та активується ендотеліальна NO-синтаза (eNOS), яка бере участь у забезпеченні оптимальних умов гемодинаміки та гемореології у мікроциркуляторному руслі.

В умовах оксидантного стресу та пригнічення синтезу NO кальцитріолом опосередковується вироблення супероксиддисмутази, що сприяє покращенню антиоксидантної здатності крові. Крім того, VD інгібує вироблення прозапальних цитокинів фактора некрозу пухлини альфа (ФНП- $\alpha$ ) та інтерлейкіну-6 (ІЛ-6) через пригнічення сигналів ядерного фактора транскрипції NF- $\kappa$ B (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells, NF- $\kappa$ B). VD знижує експресію прозапальних цитокинів ІЛ-6, ІЛ-8, молекул клітинної адгезії (inter-cellular adhesion molecule-1 – ICAM-1, vascular cell adhesion molecule-1 – VCAM-1) та E-селектину шляхом блокування сигнального шляху NF- $\kappa$ B [3, 4].

Як потенційні предиктори або для оцінювання тяжкості ПЕ продовжують активно вивчати деякі прозапальні маркери, такі, як C-реактивний білок, прозапальні цитокини (ІЛ-6, ІЛ-8 і ФНП- $\alpha$ ), а також проангіогенні фактори (placenta growth factor – PlGF), vascular endothelial growth factor-A – VEGF-A та ІЛ-

10) [1, 5]. Є відомості про можливу дію кальцитріолу на активність деяких молекул міжклітинної адгезії при синдромі запальної реакції.

В експерименті виявлено, що VD може пригнічувати експресію молекули міжклітинної адгезії (ICAM-1) у клітинах ендотелію легеневої тканини [6]. У жінок з тяжкою формою ПЕ у крові наявні підвищені рівні розчинної молекули адгезії судинних клітин-1 (sVCAM-1), молекули міжклітинної адгезії-1 (ICAM-1 або CD54) та E-селектину (sE-селектин) [7]. Дані літератури про участь холекальцитріолу у формуванні ендотеліальної дисфункції, а також про його імуноотропні ефекти, яким відводиться певна роль у розвитку ПЕ, стали підставою для цього дослідження.

**Мета дослідження:** визначення рівнів деяких маркерів ендотеліальної дисфункції (ФНП- $\alpha$ , ІЛ-1 $\beta$  та ІЛ-6) і кальциферолу, а також оцінювання їхнього взаємозв'язку, у крові вагітних з ПЕ і у здорових вагітних.

### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

У ході роботи проведено проспективне описово-оцінювальне вибіркоче дослідження за методом «випадок-контроль» на клінічній базі Одеського національного медичного університету – КНП «Пологовий будинок №5» Одеської міської ради протягом 2017–2020 рр. Усього обстежено 96 жінок у III триместрі вагітності, з них 61 жінка з діагнозом «преэклампсія» увійшла в основну групу (I), 35 здорових вагітних увійшли до групи контролю (II).

Усі дослідження проведені з дотриманням морально-етичних принципів основних положень Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації з біомедичних досліджень (*World Medical Association Declaration of Helsinki*, 1994, 2000, 2008), а також на підставі позитивного рішен-

Анамnestичні особливості вагітних з прееклампсією і жінок з фізіологічним перебігом вагітності

Показник	Основна група, n=61		Контрольна група, n=35		Достовірність
	Абс. число	%	Абс. число	%	
Акушерсько-гінекологічний анамнез					
Першороділлі	41	67	17	48,57	F = 0,0146; p<0,01
Повторнороділлі	16	26	16	45,71	F = 0,005; p<0,01
3 і більше пологів	4	7	2	5,71	F = 1; p>0,05
Завмерла вагітність	3	4,92	2	5,71	F = 1; p>0,05
Медичні аборти	4	7	2	5,71	F = 0,7673; p>0,05
Кесарів розтин в анамнезі	9	14,75	4	11,43	F = 0,5289; p>0,05
Безпліддя	8	13,11	2	5,71	F = 0,1464; p>0,05
Гестаційна гіпертензія / ПЕ при попередній вагітності	8	13,11	0	0	F = 0,0002; p<0,01
Міома матки	9	14,75	4	11,43	F = 0,6796; p>0,05
Захворювання шийки матки	10	16,39	2	5,71	F = 0,04; p<0,05
Екстрагенітальна патологія					
Гіпертонічна хвороба 1–2-го ст.	4	4,92	1	3,22	F = 0,7209; p>0,05
Вегетосудинна дистонія	5	8,19	0	0	F = 0,068; p<0,05
Аутоімунний тиреоїдит, гіпотиреоз, компенсований	7	11,48	1	3,22	F = 0,25114; p>0,05
Порушення жирового обміну	9	14,75	1	3,22	F = 0,0052; p<0,01
Хронічна венозна недостатність	7	11,48	2	5,71	F = 0,2159; p>0,05
Пролапс мітрального клапана, НК0	4	6,56	1	3,22	F = 0,3311; p>0,05
Захворювання сечової системи	22	36,03	4	12,90	F = 0,0002; p<0,01
Захворювання травного тракту	7	6,56	1	3,22	F = 0,25114; p>0,05

ня комісії з біотики Одеського національного медичного університету після отримання згоди вагітних на участь в обстеженні та оброблення персональних даних.

Критерії включення до дослідження: діагноз «прееклампсія», III триместр вагітності, відсутність тяжкої екстрагенітальної патології, яка може вплинути на метаболізм вітаміну D (тяжкі захворювання печінки, шкіри, нирок та кишечника).

З метою виключення впливу фактора сезонності дослідження проводили восени (жовтень-листопад). Критерієм для встановлення діагнозу «прееклампсія» була наявність артеріальної гіпертензії (систолический АТ  $\geq 140$  mm Hg, діастолічний АТ  $\geq 90$  mm Hg), протеїнурії у разовій порції сечі 0,3 г/л і більше або екскреція білка за добу у кількості 0,3 г та більше.

До групи контролю були включені вагітні без ознак підвищення АТ, без протеїнурії та набряків.

Вітамін D-статус оцінювали за рівнем загального для холе- та ергокальциферолу циркулюючого метаболіту вітаміну D-25(OH)D за допомогою імуноферментного методу на аналізаторі *Cobas Integra 400 Plus (Roche Diagnostics, Швейцарія)*. Забір венозної крові для аналізу здійснювали натщесерце після нічного сну. Методом твердофазного хемілюмінесцентного імуноферментного аналізу (тест *IMMULITE-1000*) у крові вагітних визначали концентрацію ФНП- $\alpha$ , ІЛ-6 та ІЛ-1 $\beta$  на апараті.

Статистичне оброблення отриманих даних виконано з використанням програмного забезпечення *MS Excel* та ресурсу [www.socscistatistics.com](http://www.socscistatistics.com). Для розра-

хунку достовірності отриманих результатів кількісних показників застосовували непараметричний критерій Манна-Уїтні, оскільки всі дані були з ненормальним розподіленням (після визначення нормальності розподілення даних варіаційних рядів за допомогою критерію Шапіро-Вілка). Для порівняння частоти патологічних станів у групах використовували критерій Фішера, для оцінювання взаємозв'язку показників – коефіцієнт Спірмена.

## РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

За віком (відповідно у групах I та II –  $28,60 \pm 4,77$  року та  $29,2 \pm 4,97$  року;  $U_{\text{емп}} = 1049,5$ ;  $p > 0,05$ ;  $U_{\text{кр}} = 836$ ) та антропометричними даними ( $22,67 \pm 1,11$  кг/м<sup>2</sup> і  $22,44 \pm 1,97$  кг/м<sup>2</sup>,  $U_{\text{емп}} = 874$ ;  $p > 0,05$ ;  $U_{\text{кр}} = 836$ ) групи у цілому були однорідними.

Клініко-епідеміологічна характеристика груп представлена у табл. 1.

В основній групі було більше першороділей. За частотою медичних абортів, кесаревих розтинів, завмерлих вагітностей, безпліддя у групах достовірних відмінностей не виявлено.

У групі вагітних з ПЕ у цілому кількість жінок з екстрагенітальними захворюваннями була більшою, ніж у групі контролю: зокрема, за частотою захворювань щитоподібної залози (11,48% vs 3,22%), травного тракту (6,56% vs 3,22%), порушення жирового обміну (14,75% vs 3,22%), пролапсу мітрального клапана (6,56% vs



Іншими значущими факторами ризику у жінок з ПЕ були гестаційна гіпертензія при попередній вагітності, порушення жирового обміну, захворювання сечової системи, що також узгоджується з даними клінічних рекомендацій [9]. Серед патогенетичних механізмів перерахованої екстрагенітальної патології певна роль приділяється імунній дезадаптації, токсичності ліпопротеїдів низької щільності, синдрому системної запальної відповіді та апоптозу клітин, а також генералізованій ендотеліальній дисфункції. Ймовірно, можна говорити про комбінацію наведених механізмів, дисбаланс про- та антиангіогенних факторів, які у комплексі формують синдром гіперперфузії/ішемії матково-плацентарного кровообігу, що ще більше посилює ендотеліальну дисфункцію та зумовлює реалізацію ПЕ.

Під час оцінювання прогностичних властивостей різних маркерів ПЕ, зокрема ФНП- $\alpha$  та білка, асоційованого з вагітністю, типу А (PAPP-A), K. Sharma та співавторами (2018) продемонстровано, що рівень PAPP-A у сироватці крові ( $p < 0,001$ ) був значно нижчий, а ФНП- $\alpha$  ( $p < 0,001$ ) – підвищений у жінок з гіпертензією порівняно з жінками групи нормотензивного контролю [12].

Порівняльне дослідження рівнів ФНП- $\alpha$  та ІЛ-6 у плазмі вагітних з нормальним АТ і у жінок з ПЕ та зміни їхніх рівнів від допологового до післяпологового періоду, за даними N. Vitoratos та співавторів (2010), встановило їхню кореляцію з регресом ПЕ. При цьому статистично значущі відмінності були виявлені лише у рівнях ФНП- $\alpha$  у групі з ПЕ та у групі контролю перед пологами (0,80 пг/мл проти 0,60 пг/мл). Щодо вмісту ІЛ-6 різниці виявлено не було. Протягом 12–14 тиж зберігалися підвищені значення і ФНП- $\alpha$ , і ІЛ-6 у жінок, які перенесли ПЕ, що, на думку авторів, свідчить про збереження стану підвищеного запального стресу [13].

За даними Ю.К. Джаббарової та співавторів (2019), при вивченні порушень загального та локального цитокінового статусу у вагітних з анемією та ПЕ встановлено, що у цих жінок активується низка прозапальних цитокінів (ІЛ-1 $\beta$ , ІЛ-6, ІЛ-8, ФНП- $\alpha$ ) та висока їхня концентрація є несприятливим фактором, що відображає активність і тяжкість патологічного процесу. Зокрема, рівень ІЛ-1 $\beta$  у жінок з ПЕ був вищий за контрольні значення в 1,5 рази ( $p < 0,01$ ) [14]. Автори з урахуванням багатофункціональних особливостей ІЛ-1 $\beta$  як цитокіну з широким спектром дії, клітинами-мішенями якого є імункомпетентні, ендотеліальні, епітеліальні та інші клітини і який відіграє ключову роль у розвитку та регуляції неспецифічного захисту та специфічного імунітету, а також підвищення рівня ІЛ-6 та інших прозапальних цитокінів у сироватці крові та у децидуальній тканині плаценти щодо контрольних значень у 1,8–2,5 рази ( $p < 0,05$ ) та у 1,5–2,1 рази ( $p < 0,05$ ) відповідно вважають це свідченням імунологічного дисбалансу при ПЕ (див. рисунок).

Отримані дані про негативну достовірну кореляцію зниженого рівня VD у крові вагітних з підвищенням рівнів ІЛ-1 $\beta$  ( $r_s = -0,933$ ;  $p < 0,01$ ), ІЛ-6 ( $r_s = -0,797$ ;  $p < 0,01$ ) та ФНП- $\alpha$  ( $r_s = -0,18$ ;  $p > 0,05$ ) можуть бути свідченням імуногенних ефектів кальцитріолу та надмірної стимуляції імунної системи у вагітних із ПЕ.

У літературі є відомості про інгібуючий вплив кальцитріолу на Th1-клітинне диференціювання та вироб-

ництво Th1-цитокінів зі зміною балансу Th1/Th2-клітинних відповідей у напрямку Th2-відповіді [15], а при ПЕ, навпаки, спостерігається зміщення Th1/Th2 у бік Th1-лімфоцитів [16]. Під час фізіологічної вагітності у період імплантації домінує імунітет Th1 з його імунозапальними реакціями, і це сприяє інвазії трофобласта. Надалі, після імплантації плаценти, ранній «запальний імунітет» Th1 зміщується у бік протизапальної імунної відповіді Th2, що забезпечує протекторну роль стосовно плода, що розвивається [17].

Допускаємо, що у жінок із групи ризику розвитку ПЕ недостатність VD може бути умовою для імунологічного дисбалансу та зміщення Th1/Th2-парадигми вагітності.

Як було зазначено, особливості життя і харчування, мікронутрієнтний статус жінки репродуктивного віку визнані однією з важливих складових реалізації наявного у жінки певного генетичного потенціалу [8]. Ймовірно, одним з факторів, який міг би зумовити реалізацію факторів ризику розвитку ПЕ у жінок основної групи, є некоригована недостатність VD. Виявлений кореляційний взаємозв'язок між вітаміном D-статусом вагітних, факторами ризику розвитку ПЕ і такими маркерами ендотеліальної дисфункції з антиангіогенними та прозапальними, як ФНП- $\alpha$ , ІЛ-1 $\beta$  та ІЛ-6, є певним свідченням участі холекальциферолу у патогенезі розвитку ПЕ. Дані літератури про «самостійні» плейотропні ефекти VD також дозволяють говорити про його значення у формуванні ендотеліальної дисфункції при ПЕ.

Ураховуючи наявність рецепторів VD у яєчниках, матці, трофобласті, плаценті, мабуть, можна припустити, що за його дефіциту патологічна імплантація та інвазія трофобласта, неповноцінне ремоделювання спіральних артерій з подальшим порушенням перфузійних властивостей плаценти, скоріш за все, є пусковим механізмом у формуванні первинної плацентарної недостатності. Надалі плацентарна ішемія та системна ендотеліальна дисфункція призводять до мультисистемних порушень з розвитком ПЕ [18, 19, 20, 21, 22].

## ВИСНОВКИ

Отже, отримані дані про наявність недостатності вітаміну D у вагітних з преєклампсією (ПЕ) та дисбаланс цитокінового статусу на системному рівні дозволяють зробити деякі висновки.

Недостатність вітаміну D у крові вагітних із ПЕ є ймовірно однією з умов для реалізації існуючих у жінки факторів ризику розвитку ПЕ безпосередньо у захворювання. На тлі недостатності VD, з одного боку, вже на етапі імплантації спостерігається порушення інвазії трофобласта з подальшим неповноцінним ремоделюванням спіральних артерій.

З іншого боку, дефіцит кальцитріолу спричинює формування патологічної імунної відповіді організму матері у формі активації та збереження прозапального цитокінового профілю, який може відігравати базову роль у патогенезі індукованої вагітністю ПЕ.

Проведене дослідження цікавить з погляду пошуку методів прогнозування розвитку ПЕ та можливості «курабельності» модифікованих факторів ризику реалізації даного ускладнення вагітності, що цілком закономірно може сприяти поліпшенню перинатальних результатів.

## Відомості про автора

**Кузьмин Наталія Василівна** – Кафедра акушерства та гінекології Одеського національного медичного університету, комунальне некомерційне підприємство «Пологовий будинок №5», 65009, м. Одеса, вул. Маршала Говорова, 28; тел.: (097) 686-82-36. *E-mail: tata\_od\_us@ukr.net*

ORCID: Natasha Kuzmyn: <https://orcid.org/0000-0003-1979-523X>

## Information about the author

**Kuzmin Natalya V.** – Department of Obstetrics and Gynecology Odessa National Medical University, Municipal non-profit enterprise «Maternity hospital №5», 65009, Odessa, 28 Marshal Govorov Str.; tel.: (097) 686-82-36. *E-mail: tata\_od\_us@ukr.net*

ORCID: Natasha Kuzmyn: <https://orcid.org/0000-0003-1979-523X>

## Сведения об авторе

**Кузьмин Наталія Васильевна** – Кафедра акушерства и гинекологии Одесского национального медицинского университета; коммунальное некоммерческое предприятие «Роддом № 5», 65009, г. Одесса, ул. Маршала Говорова, 28; тел.: (097) 686-82-36. *E-mail: tata\_od\_us@ukr.net*

ORCID: Natasha Kuzmyn: <https://orcid.org/0000-0003-1979-523X>

## ПОСИЛАННЯ

- Black KD, Horowitz JA. Inflammatory Markers and Preeclampsia: A Systematic Review. *Nurs Res.* 2018;67(3):242-51. doi: 10.1097/NNR.000000000000285.
- Ahmed AM, Alqosaibi IA, Mohamed MA, Soliman MG. Evaluation of Some Cytokines and Gene Expressions in Preeclampsia. *Pak J Biol Sci.* 2019;22(3):148-53. doi: 10.3923/pjbs.2019.148.153.
- Kim DH, Meza CA, Clarke H, Kim JS, Hickner RC. Vitamin D and Endothelial Function. *Nutr.* 2020;12(2):575. doi: 10.3390/nu12020575.
- Pigarova EA, Petrushkina AA. Neklasicheskie efekty vitamina D. Osteoporoz i osteopatii. 2017;20(3):90-101. doi: 10.14341/osteop2017390-101.
- Mundim GJ, Paschoini MC, Araujo JE, Da Silva CF, Rodrigues JV. Assessment of angiogenesis modulators in pregnant women with pre-eclampsia: a case-control study. *Arch Gynecol Obstet.* 2016;293(2):369-75. doi: 10.1007/s00404-015-3823-x.
- Chen SF. 1 alpha, 25-Dihydroxyvitamin D3 decreased ICAM-1 and ELAM-1 expressions on pulmonary microvascular endothelial cells and neutrophil activation. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 1995;52(1):67-70. doi: 10.1016/0960-0760(94)00153-d.
- Kim SY, Ryu HM, Yang JH, Kim MY, Ahn HK, Lim HJ, et al. Maternal serum levels of VCAM-1, ICAM-1 and E-selectin in preeclampsia. *J Korean Med Sci.* 2004;19(5):688-92. doi: 10.3346/jkms.2004.19.5.688.
- Roberts JM, Rich-Edwards JW, McElrath TF, Garmire L, Myatt L. Global Pregnancy Collaboration. Subtypes of Preeclampsia: Recognition and Determining Clinical Usefulness. *Hypertension.* 2021;77(5):1430-41. doi: 10.1161/Hypertension.
- Gestational Hypertension and Preeclampsia, *Obstetrics & Gynecology*; 2020;135(6):e237-e60. doi: 10.1097/AOG.0000000000003891
- Ryabova ES, Badalova LM. Oso-bennosti techeniya beremennosti u pervorodyaschih s preeklampsiey. *Vestnik novyih med tehnol, elektron zhurn.* 2017;(10):80-6. doi: 10.12737/25071.
- Manasova GS, Zelinskiy AA, Didenkul NV, Kuzmin NV, Derishov SV. O voz-mozhnyih mekhanizmah viyaniya kaltsitri-ola na razvitie preeklampsii beremennyih. *Vrachebnoe delo.* 2019;(1-2):53-62. doi: 10.31640/JVD.1-2.2019(8).
- Sharma K, Singh R, Kumar M, Gupta U, Rohil V, Bhattacharjee J. First-trimester inflammatory markers for risk evaluation of pregnancy hypertension. *J Obstet Gynaecol India.* 2018;68(1):27-32. doi: 10.1007/s13224-017-0988-1.
- Vitoratos N, Economou E, Iavazzo C, Panoulis K, Creatsas G. Maternal Serum Levels of TNF-Alpha and IL-6 Long after Delivery in Preeclamptic and Normotensive Pregnant Women. *Mediators Inflamm.* 2010;2010:908649:6. doi: 10.1155/2010/908649.
- Dzhabbarova YuK, Ismoilova ShT, Musahodzhaeva DA. Znachenie tsito-kinov v patogeneze preeklampsii u bere-mennyih s zhelezodefitsitnoy anemiei. *Zhurn akusherstva i zhenskikh bolezney.* 2019;68(5):37-44. doi: 10.17816/JOWD68537-44.
- Snopov S.A. Mekhanizmy deystviya vitamina D na immunnuyu sistemu. *Med immunol.* 2014;16(6):499-530. doi: 10.15789/1563-0625-2014-6-499-530.
- Sokolov DI. Immunologicheskie mekhanizmy kontrolya apoptoza pri razvitii platsenty. *Med Immunol.* 2008;10(2-3):125-38.
- Wang W, Sung N, Gilman-Sachs A, Kwak-Kim J, Helper T. (Th) Cell Profiles in Pregnancy and Recurrent Pregnancy Losses: Th1/Th2/Th9/Th17/Th22/Tfh Cells. *Front Immunol.* 2020;11:2025. doi: 10.3389/fimmu.2020.02025.
- Brennan LJ, Morton JS, Davidge ST. Vascular dysfunction in preeclampsia. *Microcirculation.* 2014;21(1):4-14.
- La Marca B, Amaral LM, Harmon AC, Cornelius DC, Faulkner JL, Cunningham MW. Placental Ischemia and Resultant Phenotype in Animal Models of Preeclampsia. *Jr Curr Hypertens Rep.* 2016;18(5):38. doi: 10.1007/s11906-016-0633-x.
- Olmos-Ortiz A, Avila E, Durand-Carbajal M, Diaz L. Regulation of calcitriol biosynthesis and activity: focus on gestational vitamin D deficiency and adverse pregnancy outcomes. *Nutr.* 2015;(7):443-80. doi: 10.3390/nu7010443.
- Ullah MI, Koch CA, Tamanna S, Rouf S, Shamsuddin L. Vitamin D Deficiency and the Risk of Preeclampsia and Eclampsia in Bangladesh. *Horm Metab Res.* 2013;45(09):682-7. doi: 10.1055/s-0033-1345199.
- Wei SQ. Vitamin D and pregnancy outcomes. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2014;26(6):438-47. doi: 10.1097/GCO.000000000000117.

*Стаття надійшла до редакції 02.11.2021. – Дата першого рішення 05.11.2021. – Стаття подана до друку 13.12.2021*

# Профілактика рецидивів міоми матки після консервативної міомектомії

Г.О. Толстанова

Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, м. Київ

**Мета дослідження:** проведення порівняльного аналізу ефективності й переносимості антигестагенів (міфепристон) й агоністів гонадотропін-релізинг-гормону (аГнРГ) у складі ад'ювантної терапії для профілактики рецидивів міоми матки після консервативної міомектомії у жінок репродуктивного віку.

**Матеріали та методи.** У дослідження включено 99 пацієнок репродуктивного віку (19–42 роки) з діагностованою міомою матки. Жінок розподілили на три групи (по  $n=33$ ), які балансувались за віком та кількістю міоматозних вузлів. Пацієнткам 1-ї групи з 8-го дня після хірургічного лікування призначали антигестаген міфепристон у дозі 50 мг щоденно протягом 4 міс, 2-ї групи – аГнРГ (трипторелін) по 3,75 мг внутрішньом'язово 1 раз у 28 днів протягом 6 міс. До 3-ї, контрольної, групи увійшли жінки, які мали протипоказання до ад'ювантної терапії або відмовились вживати гормональні препарати.

Вплив лікування на розмір матки вивчали за даними ультразвукового дослідження на 8-й день, через 1 і 4 міс після операції, контроль рецидиву – 1 раз на 3 міс протягом 3 років після неї. Факт рецидиву міоми констатували за появи, як мінімум, одного міоматозного вузла понад 1 см у діаметрі.

**Результати.** З другого місяця терапії у 78,8% пацієнок 2-ї групи відзначено симптоми естрогендефіцитних станів. У пацієнок 1-ї групи незначні побічні ефекти зареєстровані тільки у 15,1%, 3-ї групи – у 3–6% ( $p<0,05$ ). Після завершення терапії менструальний цикл відновився у середньому через  $3,3\pm 1,5$  тиж у 1-й і через  $6,2\pm 1$  тиж у 2-й групах пацієнок. У групі контролю менструації відбувались щомісячно у всіх жінок.

Через 1 міс після хірургічного лікування, порівняно з 8-м днем, в усіх трьох групах об'єм матки зменшився у середньому на  $14\pm 2\%$ , через 4 міс подальше зменшення спостерігалось тільки у 1-й і 2-й групах, у групі контролю показники залишались такими, як і в перший місяць після операції.

Протягом першого року після консервативної міомектомії у пацієнок 1-ї та 2-ї груп рецидивів міоми не відзначено, у подальшому кумулятивний ризик був практично однаковий і через 24 міс становив  $12,5\pm 5,2\%$  і  $13,7\pm 8\%$  відповідно. Кумулятивна частота рецидиву у 3-й групі становила  $9,1\pm 5,6\%$  через 6 міс,  $33\pm 8,1\%$  – через 12 міс і  $41,6\pm 9,2\%$  – через 24 міс. Найчастіше вагітність наставала в інтервалі від 1 до 1,5 року після операції, середній інтервал між операцією і заплідненням дорівнював  $13,7\pm 5$  міс.

**Заключення.** Ад'ювантна терапія міфепристонем або аГнРГ після консервативної міомектомії приводить до зниження ризику виникнення рецидиву рівною мірою – у 4,25 раза. Кумулятивна частота рецидиву міоми за 3 роки після операції найнижча у групі жінок, які вживали міфепристон, найвища – у пацієнок без ад'ювантної терапії.

При схожій ефективності з агоністами ГнРГ препарат антипрогестинного ряду відрізняється меншою кількістю побічних ефектів і хорошою переносимістю, більш швидким відновленням менструальної функції, оборотністю гормональних показників і зменшенням об'єму матки. Тому з метою відновлення репродуктивної функції і профілактики ранніх рецидивів міоми матки жінкам після консервативної міомектомії можна рекомендувати проведення ад'ювантної терапії антипрогестинами або агоністами ГнРГ, вибір якої має бути диференційованим та індивідуальним.

**Ключові слова:** міома матки, профілактика, рецидив, ад'ювантна терапія, кумулятивний ризик, міфепристон, агоністи гонадотропін-релізинг-гормону.

## The prevention of recurrence of uterine fibroids after conservative myomectomy

G. O. Tolstanova

**The objective:** to conduct a comparative analysis of the efficacy and tolerability of antigestagens (mifepristone) and gonadotropin-releasing hormone agonists (aGnRH) as part of adjuvant therapy for the prevention of the recurrence of uterine fibroids after conservative myomectomy in women of reproductive age.

**Materials and methods.** The study included 99 patients of reproductive age (19–42 years old) with uterine myoma. The women were divided into three groups ( $n=33$  each), which were balanced by age and the number of myomatous nodes. From the 8th day after surgical treatment, the patients of the 1st group were prescribed the antigestagen mifepristone at a dose of 50 mg daily for 4 months, the 2nd group – aGnRH (triptorelin) 3.75 mg intramuscularly once every 28 days for 6 months. The third, control group included women who had contraindications to adjuvant therapy or refused to take hormonal drugs.

The effect of treatment on the uterus size was studied by ultrasound examination on the 8th day and in 1 and 4 months after surgery, the control of the recurrence was performed every 3 months for 3 years after surgery. The fact of myoma recurrence was established when at least one myomatous node more than 1 cm in diameter appeared.

**Results.** From the second month of the therapy, 78.8% of patients in the 2d group had estrogen-deficient symptoms. In patients in the 1st group, minor side effects were registered only in 15.1%, in the 3rd group – 3–6% ( $p<0.05$ ). After the completion of



the therapy, the menstrual cycle restored in  $3.3 \pm 1.5$  weeks in the 1st and  $6.2 \pm 1$  weeks in the 2nd group of patients. All women in the control group had regular menstruations every month.

In 1 month after surgical treatment, compared with the 8th day after operation, the volume of the uterus decreased by  $14 \pm 2\%$  in women in all three groups, in 4 months a further decrease was observed only in the 1st and 2nd groups, in the control group the indicators remained at the same level as in the first month after surgery.

There was no recurrence of myoma during the first year after conservative myomectomy in patients of the 1st and 2nd groups, the further the cumulative risk was almost the same and after 24 months it was  $12.5 \pm 5.2\%$  and  $13.7 \pm 8\%$ , respectively. The cumulative recurrence rate in the 3d group was  $9.1 \pm 5.6\%$  after 6 months,  $33 \pm 8.1\%$  after 12 months, and  $41.6 \pm 9.2\%$  – 24 months. The pregnancy occurred mostly in the interval from 1 to 1.5 years after the operation, the average interval between the operation and fertilization was  $13.7 \pm 5$  months.

**Conclusions.** Adjuvant therapy with mifepristone or aGnRH after conservative myomectomy leads to an equal reduction in the risk of myoma recurrence – in 4.25 times. The cumulative incidence of fibroid recurrence in 3 years after surgery is the lowest in the group of women taking mifepristone, and is the highest one in patients without adjuvant therapy.

With a similar efficacy to GnRH agonists, the antiprogestins have less side effects and good tolerance, faster recovery of the menstrual function, reverse of hormonal parameters and a decrease in uterine volume. Therefore, in order to restore reproductive function and prevent early recurrence of uterine fibroids, women after conservative myomectomy can be recommended to take the adjuvant therapy with antiprogestins or GnRH agonists, the choice of which should be differentiated and individual.

**Keywords:** *uterine myoma, prevention, recurrence, adjuvant therapy, cumulative risk, mifepristone, gonadotropin-releasing hormone agonists.*

## Профилактика рецидивов миомы матки после консервативной миомэктомии Г.А. Толстанова

**Цель исследования:** проведение сравнительного анализа эффективности и переносимости антигестагенов (мифепристон) и агонистов гонадотропин-рилизинг-гормона (аГнРГ) в составе адъювантной терапии для профилактики рецидивов миомы матки после консервативной миомэктомии у женщин репродуктивного возраста.

**Материалы и методы.** В исследование включено 99 пациенток репродуктивного возраста (19–42 года) с диагностированной миомой матки. Женщин распределили на три группы (по  $n=33$ ), которые балансировались по возрасту и количеству миоматозных узлов. Пациенткам 1-й группы с 8-го дня после хирургического лечения назначали антигестаген мифепристон в дозе 50 мг ежедневно в течение 4 мес, 2-й группы – аГнРГ (трипторелин) по 3,75 мг внутримышечно 1 раз в 28 дней в течение 6 мес. В 3-ю, контрольную, группу вошли женщины, которые имели противопоказания к адъювантной терапии или отказались принимать гормональные препараты.

Влияние лечения на размер матки изучали по данным ультразвукового исследования на 8-й день, через 1 и 4 мес после операции, контроль рецидива – 1 раз в 3 мес в течение 3 лет после нее. Факт рецидива миомы констатировали при появлении, как минимум, одного миоматозного узла более 1 см в диаметре.

**Результаты.** Со второго месяца терапии у 78,8% пациенток 2-й группы отмечены симптомы эстрогендефицитных состояний. У пациенток 1-й группы незначительные побочные эффекты зарегистрированы только у 15,1%, 3-й группы – у 3–6% ( $p < 0,05$ ). После завершения терапии менструальный цикл восстановился в среднем через  $3,3 \pm 1,5$  нед в 1-й и через  $6,2 \pm 1$  нед во 2-й группах пациенток. В группе контроля менструации проходили ежемесячно у всех женщин.

Через 1 мес после хирургического лечения, по сравнению с 8-м днем, во всех трех группах объем матки уменьшился в среднем на  $14 \pm 2\%$ , через 4 мес дальнейшее уменьшение наблюдалось только в 1-й и 2-й группах, в группе контроля показатели оставались такими, как и в первый месяц после операции.

В течение первого года после консервативной миомэктомии у пациенток 1-й и 2-й групп рецидивов миомы не отмечено, в дальнейшем кумулятивный риск был практически одинаковым и через 24 мес составил  $12,5 \pm 5,2\%$  и  $13,7 \pm 8\%$  соответственно. Кумулятивная частота рецидива в 3-й группе составила  $9,1 \pm 5,6\%$  через 6 мес,  $33 \pm 8,1\%$  – через 12 мес и  $41,6 \pm 9,2\%$  – через 24 мес. Чаше беременность наступала в интервале от 1 до 1,5 года после операции, средний интервал между операцией и оплодотворением был  $13,7 \pm 5$  мес.

**Заключение.** Адъювантная терапия мифепристоном или аГнРГ после консервативной миомэктомии приводит к снижению риска возникновения рецидива в одинаковой степени – в 4,25 раза. Кумулятивная частота рецидива миомы через 3 года после операции самая низкая в группе женщин, принимавших мифепристон, самая высокая – у пациенток без адъювантной терапии. При схожей эффективности с агонистами ГнРГ препарат антипрогестинного ряда отличается меньшим количеством побочных эффектов и хорошей переносимостью, более быстрым восстановлением менструальной функции, обратимостью гормональных показателей и уменьшением объема матки. Поэтому с целью восстановления репродуктивной функции и профилактики ранних рецидивов миомы матки женщинам после консервативной миомэктомии можно рекомендовать проведение адъювантной терапии антипрогестинами или агонистами ГнРГ, выбор которой должен быть дифференцированным и индивидуальным.

**Ключевые слова:** *миома матки, профилактика, рецидив, адъювантная терапия, кумулятивный риск, мифепристон, агонисты гонадотропин-рилизинг-гормона.*

Одним з багатьох факторів, що негативно впливають на жіночу репродуктивну функцію, є міома матки (ММ) – найбільш поширена доброякісна пухлина жіночої статеві системи (від 32 до 70% за різними даними), яка знижує репродуктивний потенціал, працездатність та якість життя жінок [1–3]. У 80% випадків міома спо-

стерігається у жінок репродуктивного віку. Останніми роками відзначається негативна тенденція до «помолодження» цього захворювання. Якщо наприкінці минулого століття ММ виявляли у 30% жінок у віковій групі від 25 до 45 років, то сьогодні ця цифра зросла до 50% [2, 4]. Через значне поширення захворювання і зростаючу

потребу жінок у вирішенні репродуктивних проблем органозберігальне лікування ММ є одним із пріоритетних напрямків сучасної гінекології [1].

За даними багаточисельних досліджень, кумулятивна частота рецидивів ММ становить 44–55% протягом 5 років, досягаючи 85% через 8 років, при цьому у 9–12% пацієток виникає необхідність повторної операції, яка більш травматична і пов'язана з високим інтраопераційним ризиком кровотечі й утворенням післяопераційних спайок [5, 6]. Саме тому великого значення набуває пошук нових можливостей, які дозволять знизити ймовірність повторних оперативних втручань. Оскільки хірургічне видалення міоматозних вузлів не усуває причини їхнього розвитку, а інтраопераційна травма міометрія підвищує ризик рецидивів міоми, проведення протирецидивної терапії у післяопераційний період – необхідна і виправдана профілактика рецидиву пухлини.

Спірними і дискусійними моментами використання протирецидивної терапії є специфічність ускладнення, пов'язані з розвитком гормональних і біохімічних порушень, короткочасністю курсу терапії, рецидивом захворювання після відміни препаратів, а головне – можливістю їхнього використання у молодому віці [7]. З урахуванням сучасної концепції патогенезу ММ як гормонозалежного захворювання з домінуючим впливом прогестерону для профілактики рецидиву пухлини після операції доцільно застосувати гормональну терапію, яка спрямована на коригування як системної, так і локальної дисгормонемії [1, 3, 8]. Її кінцевою метою є зменшення міоматозних вузлів та досягнення позитивної динаміки клінічних проявів захворювання.

Гормонотерапія при ММ може застосовуватись як самостійний органозберігальний метод лікування, а також як ад'ювантний метод для зменшення розмірів міоматозних вузлів перед хірургічним втручанням. До того ж ад'ювантна терапія індукторами регресії міоматозних вузлів дозволяє знизити частоту рецидивів [9].

Традиційно у якості ад'ювантної терапії використовують агоністи гонадотропін-рилізінг-гормону (аГнРГ). При достатній ефективності аГнРГ відрізняються великою кількістю побічних ефектів, пов'язаних з розвитком гіпоестрогенних станів, порушенням мінерального обміну, короткотривалістю і тимчасовістю курсу терапії, а також високою ціною, що, у сукупності, обмежує їхнє широке застосування у комплексному лікуванні захворювання [10].

Синтезований у 80-х роках минулого сторіччя міфепристон став значним досягненням репродуктивної ендокринології. На думку більшості дослідників, цей препарат, маючи антипрогестеронову й антиглюкокортикоїдну активність, є багатообіцяючим у лікуванні ММ, адже сприятиме значному зменшенню її об'єму [4, 8, 11]. Порівняно з іншими методами лікування міфепристон має істотні переваги завдяки високій клінічній ефективності і хорошій переносимості, що дозволяє успішно використовувати його при лікуванні ММ у жінок репродуктивного віку, причому не тільки у якості ад'ювантної терапії, але і як єдиного лікувального засобу у тривалому режимі [11].

Ураховуючи вагому доказову базу ефективності протирецидивної ад'ювантної терапії і доцільність її застосування у пацієток після консервативної міомектомії, які планують вагітність, широкий інтерес фахівців до препаратів даної групи цілком закономірний. У зв'язку з цим є необхідність у проведенні порівняльного аналізу частоти кумулятивного ризику і вивчення особливостей реалізації репродуктивної функції у пацієток, які перенесли органозберігальне лікування з приводу ММ та курс ад'ювантної терапії антипрогестинами й агоністами ГнРГ.

**Мета дослідження:** проведення порівняльного аналізу ефективності й переносимості міфепристону й аГнРГ у складі ад'ювантної терапії для профілактики рецидивів ММ після консервативної міомектомії у жінок репродуктивного віку.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Для виконання поставленої мети у дослідження включено 99 пацієток репродуктивного віку від 19 до 42 років (середній вік – 34,62±5,9 року) з діагностованою (ехографічно і гістологічно) ММ. Усіх жінок розподілили на три групи по 33 у кожній, які балансувались за віком, кількістю міоматозних вузлів, з урахуванням впливу цих факторів на частоту рецидиву ММ.

Критеріями включення в дослідження слугували репродуктивний вік пацієтки, наявність показань до консервативної міомектомії, згода пацієтки на участь у протоколі дослідження. Показаннями до консервативної міомектомії вважали: великі розміри міоми, швидкий ріст міоматозного вузла, наявність міоми як можливої причини безпліддя, звичне невиношування вагітності при міомі, атипове розташування вузлів, маткові кровотечі, зумовлені міомою, больовий синдром.

Критерії виключення з дослідження: відмова пацієтки на будь-якому етапі дослідження, ад'ювантна терапія до операції, ознаки запального процесу органів малого таза, післяопераційні ускладнення, які утруднюють початок протирецидивної терапії у визначені терміни.

Усі жінки мали обтяжений гінекологічний і репродуктивний анамнез. Наявність або відсутність протипоказань до ад'ювантної терапії визначали у ході комплексного перед- і післяопераційного обстеження із застосуванням клінічних, інструментальних і лабораторних методів дослідження. Ретельно вивчали дані анамнезу, менструальну і репродуктивну функції, проводили бімануальне піхове обстеження, виконували загальноклінічні та лабораторні тести, УЗД органів малого таза, оцінювали обсяг оперативного втручання, перебіг післяопераційного періоду, а також проводили додаткові дослідження щодо функціонального стану органів і систем. Достовірних розбіжностей за приведеними показниками не спостерігалось ( $p < 0,05$ ).

Пацієткам 1-ї групи ( $n=33$ ) після хірургічного лікування призначили препарат антипрогестинового ряду міфепристон у дозі 50 мг щоденно протягом 4 міс. У 2-ї групі ( $n=33$ ) використовували препарат групи аГнРГ (діюча речовина трипторелін) по 3,75 мг внутрішньом'язово 1 раз у 28 днів протягом 6 міс.

До 3-ї, контрольної, групи ( $n=33$ ) увійшли жінки, яких відібрано за принципом «копі-пара», з числа па-

цієнток, які мали протипоказання до ад'ювантної терапії або відмовились вживати гормональні препарати з різних причин.

Для оцінювання переносимості побічних ефектів ад'ювантної терапії проведено анкетування пацієнток 1-ї і 2-ї груп на 2-у і 4-у місяцях лікування. У зв'язку з тим, що основні побічні ефекти аГнРГ пов'язані з естрогендефіцитним станом, за основу анкети взято шкалу оцінювання тяжкості клімактеричних синдромів, яку було модифіковано для завдань даного дослідження з урахуванням можливих побічних ефектів міфепристону. Ступінь вираженості побічних явищ оцінювали у балах за частотою виявлення: «немає» – 0, «інколи» – 1, «помірно» – 3, «часто» – 4, «дуже часто» – 5 балів.

Контроль гормональних показників (ФСГ, ЛГ, естрадіол, прогестерон, кортизол, тестостерон) проводили до операції, через 1 і 4 міс від початку медикаментозної терапії, а також через 2 міс після її закінчення.

Вплив лікування на розмір матки вивчали за даними УЗД на 8-й день, через 1 і 4 міс після консервативної міомектомії, контроль рецидиву міоми проводили 1 раз на 3 міс протягом 3 років після операції (середня тривалість спостережень  $22 \pm 4$  міс). Факт рецидиву міоми констатували за появи, як мінімум, одного міоматозного вузла понад 1 см у діаметрі.

Математичне і статистичне оброблення даних проводили за допомогою пакета статистичних програм Microsoft Office Excel і «Statistica», оцінювання статистичної значущості відмінностей – із застосуванням параметричного t-критерію Стьюдента для незалежних вибірок. Ступінь кумулятивного ризику рецидиву ММ аналізували за методом Каплана–Мейєра з обчисленням достовірної різниці за допомогою тесту Лог-Ранка. Залежність частоти рецидиву від тих чи інших факторів визначалася методом множинної регресії. Різницю між значеннями вважали достовірною при  $p < 0,05$  і  $p < 0,0001$ .

## РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Середній вік пацієнток, за якого була виконана консервативна міомектомія, становив  $34,5 \pm 5,36$  роки, переважували жінки віком 30–39 років – 62 (62,6%) особу. Пацієнток у віці до 20 років було 2 (2,02%), від 20 до 29 років – 15 (15,1%), від 40 до 42 років – 20 (20,2%). Частка пацієнток активного репродуктивного віку (20–35 років) серед усіх оперованих становила 57,5%. Середній вік початку статевого життя дорівнював  $22,2 \pm 4,4$  року.

Аналізуючи гінекологічний анамнез обстежуваних жінок, у більшості з них виявлено хронічні запальні захворювання матки і придатків – 44,2%, фонові захворювання шийки матки – 22,8%, аденоміоз – 22,8%, гіперпластичні процеси ендометрія – 7%, синдром полікістозних яєчників – 10%. Порушення менструальної функції (гіперполіменореї, менометрорагії) відзначали у 49% хворих.

Екстрагенітальні захворювання на момент включення у дослідження діагностовано у 66,6% пацієнток, провідними були:

- захворювання травного тракту – 73,7%,

- ендокринно-обмінні порушення (ожиріння, цукровий діабет, захворювання щитоподібної залози) – 37,4%,
- залізодефіцитна анемія – 37,4%,
- хвороби верхніх дихальних шляхів – 32,5%,
- сечовидільної системи – 24,3%.

Статистично значущих розбіжностей між порівняльними групами за цими показниками не відзначено ( $p < 0,05$ ).

Стан репродуктивної функції найгіршим був у пацієнток 2-ї групи: 39,3% не мали жодної вагітності в анамнезі, 66,6% ніколи не народжували. Усього 11 (11,1%) з 99 пацієнток з ММ мали в анамнезі 2 і більше пологів. Також привертала увагу високий відсоток первинного і вторинного безпліддя (43,4%), велика кількість медичних (52,5%) і мимовільних абортів (11,1%).

Показаннями до консервативної міомектомії були:

- великі розміри пухлини (51,5%),
- геморагічний синдром (49,2%),
- безпліддя при ММ (50,5%),
- больовий синдром і синдроми здавлювання суміжних органів (29,25%),
- швидкий ріст вузла (22%),
- субмукозна міома (21,2%),
- міома матки з явищами некрозу вузла в анамнезі (4,3%).

Поєднання зазначених показань було встановлено у 85,5% випадків. Безсимптомний перебіг міоми спостерігався у 23 (23,2%) з 99 хворих, з них 19 жінок не мали скарг, окрім відсутності вагітності при регулярному статевому житті протягом року.

Консервативну міомектомію виконано всім пацієнткам у першу фазу менструального циклу, вибір хірургічного доступу виконували залежно від локалізації вузла і глибини його розташування у міометрії. Величина матки, оцінена під час операції, варіювала від 5 до 20 тиж, у середньому –  $9,89 \pm 3,86$  тиж, розміри пухлини понад 12 тиж – у 38 (38,4%) хворих, кількість виявлених міоматозних вузлів – від 1 до 16 (у середньому –  $3,1 \pm 2$ ).

Післяопераційний період мав неускладнений перебіг у всіх пацієнток, включених у дослідження. Однократну антибіотикотерапію проведено 18 (18,1%) хворим, в інших – тривалість антибіотикопрофілактики від 1 до 7 діб, у середньому –  $4,5 \pm 1,6$  доби.

При гістологічному аналізі видалених тканин міоматозних вузлів просту лейоміому матки виявили у 95% пацієнток, проліферуючу – у 5%, з них 2% у 1-й групі, 1% – у 2-й, 2% – у контрольній.

На 8-й день після операції жінки 1-ї групи починали вживати препарат міфепристон у дозі 50 мг на день, тривалість застосування становила 120 днів (4 міс). Пацієнткам 2-ї групи на 8–9-й день після операції проводили внутрішньом'язову ін'єкцію 3,75 мг препарату групи аГнРГ (трипторелін) і далі 1 раз на 28 днів протягом 4–6 міс, середня тривалість лікування – 5,5 міс.

З другого місяця терапії аГнРГ симптоми естрогенного дефіциту різного ступеня спостерігались у 78,7% пацієнток: приливи більше 3 разів на добу (60,6%), дискомфорт під час статевого життя (39%), прискорене сечовипускання (15%). Різниця у частоті та вираже-

ності побічних ефектів була статистично достовірною між групами ( $p < 0,05$ ).

Для підтвердження зв'язку зареєстрованих явищ з побічними ефектами препаратів, що вживали, враховано дані анкетування контрольної групи пацієнок. Невелика частина пацієнок, що не отримували ад'ювантної терапії (3–6%), також відзначала нестійкий артеріальний тиск, сухість у піхві, прискорене сечовипускання і періодичну нудоту. Проте їхня частота була істотно меншою, ніж у перших двох групах.

Жінки, які вживали міфепристон, відзначали хорошу переносимість препарату, тільки 5 (15,1%) інформували про побічні ефекти з них у формі періодичного головного болю, нудоти, приливів до 1–2 разів на добу. Інтенсивність побічних ефектів за бальною шкалою була достовірно нижче, ніж у пацієнок, які вживали аГнРГ ( $p < 0,05$ ). Усі 5 пацієнок – віком від 38 до 42 років, у той час як у пацієнок молодого віку не спостерігалось ніяких побічних явищ, пов'язаних з вживанням міфепристону.

У всіх пацієнок 1-ї і 2-ї груп під час курсу ад'ювантної терапії не було менструальних кровотеч. Періодичні мізерні мажучі виділення зі статевих шляхів у перший місяць терапії відзначали 4 (12%) пацієнтки 2-ї групи і 3 (9%) – 1-ї групи. Після завершення терапії менструації відновлювалися у середньому через  $3,3 \pm 1,5$  тиж у 1-ї групі і через  $6,2 \pm 1$  тиж у 2-ї групі. У контрольній групі менструальні кровотечі тривали щомісяця у всіх жінок з незначним одноразовим зсувом у період операції.

Під час аналізу гормональних показників до і після проведення терапії у 1-ї групі пацієнок встановлено статистично достовірне зниження рівня прогестерону (з  $28,5 \pm 5,3$  до  $8,4 \pm 2$  МО/мл) при незначному підвищенні рівнів ЛГ, ДГЕА-С і тестостерону ( $p > 0,05$ ). Підвищення концентрації тестостерону і ДГЕА-С було короткотривалим і зворотним.

У 2-ї групі виявлено статистично достовірне зниження рівнів ФСГ з  $6,4 \pm 1,3$  до  $3,7 \pm 1,5$  МО/мл, ЛГ – з  $7,4 \pm 1,1$  до  $4,4 \pm 2$  МО/мл, естрадіолу – з  $404 \pm 41,2$  до  $225,5 \pm 8$  пмоль/л, прогестерону – з  $33,5 \pm 4,3$  до  $8,4 \pm 2$  МО/мл. Через 2 міс після лікування рівень прогестерону був нижче (у середньому –  $14 \pm 2,1$  МО/мл), а естрадіолу – вище (у середньому –  $478 \pm 32$  пмоль/л), ніж до лікування, однак відмінності між первинними і кінцевими показниками були достовірними ( $p > 0,05$ ) через різноспрямованість змін. Крім того, у більшості пацієнок концентрація прогестерону через 2 міс після закінчення терапії відповідала рівню другої фази менструального циклу ( $> 15$  МО/мл).

Отримані дані узгоджуються з даними інших досліджень, згідно з якими на тлі лікування міфепристоном відзначається виражена гіпрогестеронемія, а на тлі лікування аГнРГ – зниження концентрації естрадіолу і прогестерону [4, 11, 12]. Отже, міфепристон меншою мірою впливає на гіпоталамо-гіпофізарну систему, ніж аГнРГ, про що свідчить більш швидке відновлення менструальної функції та оборотність змін концентрації гормональних показників. Препарат має достовірно меншу кількість побічних ефектів і легше переноситься пацієнтками.

Вплив лікування на розмір матки вивчали за даними УЗД на 8-й день після консервативної міомектомії, через 1 і 4 міс після операції. Порівняно з 8-м днем, через 1 міс після операції об'єм матки зменшився однаковою мірою у всіх трьох групах – у середньому на  $14 \pm 2\%$ . Це, можливо, відбувалося за рахунок зменшення післяопераційного набряку тканини і формування рубця. Через 4 міс подальше зменшення об'ємів матки спостерігалось тільки у 1-ї і 2-ї групах – у середньому відповідно на  $28 \pm 1,6\%$  і  $29 \pm 2,2\%$  ( $p < 0,05$ ). У контрольній групі після лікування обсяг матки залишався такий самий, як у перший місяць після операції.

Отримані дані узгоджуються з даними літератури, згідно з якими терапевтичне лікування ММ препаратами аГнРГ або антигестагенами приводить до вірогідного зменшення об'єму матки [4, 6, 8]. Можливо, це відбувається через зменшення перфузії тканини, а також за рахунок скорочення у розмірах мікроскопічних міоматозних вузлів, що залишилися після операції.

Аналіз репродуктивних результатів свідчить, що маткова вагітність настала всього у 12 (12,1%) пацієнок, з них у шести (18%) – у 1-ї групі, у двох (6%) – у 2-ї, у чотирьох (12%) – у контрольній. Цікаво, що 7 з 12 цих жінок (середній вік –  $31,3 \pm 5,8$  року) перед операцією страждали на безпліддя. Нові міоматозні вузли під час вагітності виникли у 2 з 6 пацієнок 1-ї групи та у 3 з 4 жінок групи контролю. Розмір вузлів не перевищував 2,5 см у 1-ї групі і 3,5 см у 2-ї групі. Найчастіше вагітність наставала в інтервалі від 1 до 1,5 року після операції (8 з 12 пацієнок). Середній інтервал між операцією і зачаттям становив  $13,7 \pm 5$  міс.

Вагітність закінчилася пологамі у термін у 8 (66,6%) жінок, з них у п'яти – з 1-ї групи, в однієї – з 2-ї та у двох – з контрольної. У 2 (16,2%) пацієнок фіксували вагітність, що не розвивалась (всі пацієнтки з контрольної групи), у 2 (16,2%) проведено медичний аборт (по одному з 1-ї і 2-ї груп). Невелика кількість випадків не дозволила зробити достовірні висновки про відмінності у частоті вагітностей між 1-ю, 2-ю і контрольною групами.

Порівняльний аналіз кумулятивного ризику рецидиву виникнення ММ проведено за методом Каплана–Мейєра з обчисленням достовірної різниці за допомогою тесту Лог-Ранка. Контроль рецидиву проводили за даними УЗД 1 раз на 3 міс протягом трьох років після операції. Протягом усього періоду спостереження (середня тривалість –  $22 \pm 4$  міс) кумулятивний відсоток рецидиву був достовірно нижче серед пацієнок, які отримували ад'ювантну терапію порівняно з групою контролю. І хоча терапія міфепристоном або аГнРГ не запобігає повністю повторному виникненню пухлини, проте збільшує час перед першою появою нових міоматозних вузлів.

У пацієнок 1-ї і 2-ї груп після операції не відзначали рецидивів пухлини протягом перших 12 міс, у подальшому кумулятивний ризик був практично однаковий і через 24 міс становив  $12,5 \pm 5,2\%$  і  $13,7 \pm 8\%$  відповідно. Кумулятивна частота рецидиву у контрольній групі становила  $9,1 \pm 5,6\%$  через 6 міс,  $33 \pm 8,1$  – через 12 міс і  $41,6 \pm 9,2\%$  – через 24 міс. Відносний ризик рецидиву між 1-ю, 2-ю і контрольною групами становив 4,25.

## Розрахунок відносного ризику виникнення рецидиву міоми матки при застосуванні і без ад'ювантної терапії

Показник	1-а і 2-а групи	Контрольна група
Число пацієнок без рецидиву	58	16
Число пацієнок з рецидивом	8	17
Відносний ризик	4,25	
95% довірчий інтервал	Від 2,05 до 9,4	
Z-критерій	3,89	
Рівень значущості	p=0,0001	

Отже, ризик виникнення рецидиву ММ без ад'ювантної терапії виявився у 4,25 раза вище, ніж при застосуванні антигормональних препаратів. Збільшення ризику статистично достовірно (таблиця).

Багатофакторний регресійний аналіз продемонстрував, що статистично значущий вплив на ризик виникнення рецидиву пухлини справляють: наявність або відсутність ад'ювантної терапії, кількість міоматозних вузлів більше трьох, швидкий ріст пухлини до операції. Вік пацієнтки в інтервалі 30-40 років поєднується зі збільшенням ризику росту ММ після операції на 10%. Ймовірність рецидиву міоми істотно не залежить від паритету, об'єму матки, розміру максимального вузла і сукупного діаметра всіх вузлів.

## ВИСНОВКИ

1. Ад'ювантна терапія міфепростоном або аГнРГ після консервативної міомектомії не запобігає повністю повторному виникненню пухлини, проте приводить до зниження ризику рецидиву міоми у

4,25 раза, що збільшує час ремісії, надаючи пацієнткам можливість реалізації репродуктивної функції. Кумулятивна частота рецидиву міоми за 3 роки після операції найнижча у групі жінок, які вживали міфепростон, найвища – у пацієнок без ад'ювантної терапії.

2. У ході дослідження виявлена схожа клінічна ефективність міфепростону і агоністів ГнРГ, проте препарат антипрогестинного ряду відрізняється меншою кількістю побічних ефектів і хорошою переносимістю, отже, меншою мірою впливає на гіпогаламо-гіпофізарну систему. Про це свідчить більш швидке відновлення менструальної функції, оборотність гормональних показників і зменшення об'єму матки.

3. З метою відновлення репродуктивної функції і профілактики ранніх рецидивів міоми матки жінкам після консервативної міомектомії можна рекомендувати проведення ад'ювантної терапії антипрогестинами або агоністами ГнРГ, вибір якої має бути диференційованим та індивідуальним.

## Відомості про автора

**Толстанова Галина Олександрівна** – Кафедра акушерства, гінекології та перинатології Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, 04112, м. Київ, вул. Дорогожицька, 9; тел.: (093) 611-07-84

## Information about the author

**Tolstanova Galina O.** – Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, 04412, Kyiv, 9 Dorohozhytska Str.; tel.: (093) 611-07-84

## Сведения об авторе

**Толстанова Галина Александровна** – Кафедра акушерства, гинекологии и перинатологии Национального университета здравоохранения Украины имени П.Л. Шупика, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9; тел.: (093) 611-07-84

## ПОСИЛАННЯ

- Tatarchuk TF, Kosey NV, Mogilevsky DM et al. Modern aspects of organ-preserving therapy for uterine leiomyoma. *Women's reproductive health*. 2006;25(1):123-9.
- Baird DD, Harmon QE, Upson K et al. A prospective, ultrasound-based study to evaluate risk factors for uterine fibroid incidence and growth: methods and results of Recruitment. *J. Womens Health*. 2015; 24(11):907-15.
- Zalizniak VO, Barkovsky DE. Modern views on the treatment of uterine fibroids: a textbook. Zaporozhye State Medical University; 2010. 115 p.
- Mitichkin AE, Dobrokhotova YE, Ivanikov NY, Dimitrova VI, Slyusareva OA et al. Reproductive outcomes after surgical treatment of uterine fibroids. *Medical advice*. 2019;7:110-18.
- Yi YX, Zhang W, Guo WR et al. Meta-analysis: the comparison of clinical results between vaginal and laparoscopic myomectomy. *Archives of Gynecol, and Obstet*. 2011; 283(6):1275-89.
- Marsh EE, Ekpo GE, Cardozo ER et al. Racial differences in fibroid prevalence and ultrasound findings in asymptomatic young women (18-30 years old): a pilot study. *Fertil Ster*. 2013; 99(7):1951-7.
- Lebedev VA, Davydov AI, Pashkov VM. Controversial and unresolved issues of treatment and prevention of uterine fibroids in patients of the reproductive period. *Difficult patient*. 2013;11(8-9):14-9.
- Potapov VO, Medvedev MV, Donska YuV, Ruban NK. Prediction of recurrences of uterine leiomyomas and the effectiveness of new methods of organ-preserving treatment. *Medical perspectives*. 2012;17(4):44-8.
- Vasilchenko NN, Firichenko VN. Treatment of patients with uterine fibroids and its effectiveness. *Obstetrics and gynecology*. 2015; 2: 7-10.
- Babaeva NA, Ashrafyan LA, Antonova IB, Aleshikova OI, Ivashina SV. The role of hormonal disorders in the carcinogenesis of tumors of the female reproductive system. *Obstetrics and gynecology: news, opinions, training*. 2017; 1:76-82.
- Medvedev MV. Immunological assessment of myoma tissue and myometry in patients with leiomyoma of the uterus with hypotension, hyperestrogenic masses, supplemented with different schemes for the treatment of analogs to gonadotropin-releasing hormone. *Morphology*. 2012; 6(1):43-9.
- Lebedeva YA, Troik EB, Molchanov OL, Fedotov YN. Possibilities of using antigestagenic therapy in medical practice. *Journal of Obstetric and Women's Diseases*. 2019; 68(2):51-8.

Стаття надійшла до редакції 28.09.2021. – Дата першого рішення 04.10.2021. – Стаття подана до друку 08.11.2021

# Особливості менструальної функції у жінок з морбідним ожирінням

**М.І. Гламазда**

ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України», м. Київ

**Мета дослідження:** вивчення особливостей перебігу та становлення менструальної функції у пацієнок з морбідним ожирінням (МО).

**Матеріали та методи.** Проведено опитування 97 пацієнок репродуктивного віку з МО, які увійшли до основної групи, та 60 здорових жінок, які увійшли до групи контролю. Усі жінки були зіставні за віком – середній вік обстежуваних жінок становив  $34,7 \pm 2,6$  року. Індекс маси тіла жінок основної групи становив  $38,8 \pm 4,2$  кг/м<sup>2</sup>, контрольної групи –  $22,6 \pm 2,8$  кг/м<sup>2</sup>.

Усі пацієнтки дали інформовану згоду на оброблення їхніх персональних даних. Отримані цифрові дані обробляли з використанням ліцензійних статистичних програм Excel Microsoft Office 2007 і Stata 12 із застосуванням методів варіаційної статистики.

**Результати.** Раннє менархе відзначено у 35 (36,08%) пацієнок основної групи проти 4 (6,67%) осіб контрольної ( $p < 0,05$ ), пізнє – у 38 (39,17%) та 7 (11,67%) жінок відповідно ( $p < 0,05$ ), порушення становлення менструальної функції – у 65 (67,01%) та 12 (20,0%;  $p < 0,05$ ), олігоменорею – у 54 (56,67%) і 5 (8,33%;  $p < 0,05$ ) відповідно та гіперменорею – у 38,14% жінок основної групи. Часто пацієнтки з МО мали порушення менструального циклу у формі скорочення та рясних менструацій.

У жінок із МО порівняно зі здоровими жінками достовірно частіше діагностовано синдром полікістозних яєчників – 21 (18,55%) особа, аномальні маткові кровотечі – 37 (38,14%), гіперплазію ендометрія – 18 (19,14%), лейоміому матки – 27 (27,83%), ендометріоз – 22 (22,68%), безпліддя – 28 (28,86%) та доброякісні захворювання грудних залоз – 36 (37,11%) пацієнок.

**Висновки.** У жінок з морбідним ожирінням встановлено високу частоту розладів оваріально-менструальної функції, що може бути свідченням існування тісного взаємозв'язку між наявністю ожиріння та розвитком дисгормональних змін у жіночій репродуктивній системі.

**Ключові слова:** менструальна функція, морбідне ожиріння, репродуктивне здоров'я.

## Features of menstrual function in women with morbid obesity

**М.І. Hlamazda**

**The objective:** a study the features of the course and onset of menstrual function in patients with morbid obesity (MO).

**Materials and methods.** A survey of 97 patients of reproductive age with MO, who were included in the main group, and 60 healthy women, who were included in the control group, was performed. All women were comparable in age. The average age of the examined patients was  $34.7 \pm 2.6$  years. The body mass index of women in the main group was  $38.8 \pm 4.2$  kg/m<sup>2</sup>, the control group –  $22.6 \pm 2.8$  kg/m<sup>2</sup>.

All patients gave informed consent to the processing of personal data. The obtained digital data were processed using licensed statistical programs Microsoft Office 2007 and Stata 12 by variational statistics methods.

**Results.** The early menarche was observed in 35 (36.08%) patients of the main group versus 4 (6.67%) of the control group ( $p < 0.05$ ), late menarche – 38 (39.17%) and 7 (11.67%) women, respectively ( $p < 0.05$ ), menstrual dysfunction – 65 (67.0%) and 12 (20.0%;  $p < 0.05$ ), oligomenorrhea – 54 (56.67%) and 5 (8.33%;  $p < 0.05$ ), respectively, and hypermenorrhea – 38.14% of women in the main group. Often, patients with MO had menstrual irregularities in the form of shortened and heavy menstruations.

In women with MO polycystic ovary syndrome – 21 (18.55%) patients, abnormal uterine bleeding – 37 (38.14%), endometrial hyperplasia – 18 (19.14%), uterine leiomyoma – 27 (27.83%), endometriosis – 22 (22.68%), infertility – 28 (28.86%) and benign breast diseases – 36 (37.11%) persons were diagnosed significantly more often compared to the healthy women.

**Conclusions.** In women with morbid obesity, a high frequency of disorders of the ovarian menstrual function was found, which may indicate the existence of a close relationship between the presence of obesity and the development of hormonal changes in the female reproductive system.

**Keywords:** menstrual function, morbid obesity, reproductive health.

## Особенности менструальной функции у женщин с морбидным ожирением

**М.И. Гламазда**

**Цель исследования:** изучение особенностей течения и становления менструальной функции у пациенток с морбидным ожирением (МО).

**Матеріали і методи.** Проведен опрос 97 пациенток репродуктивного віку з МО, які ввійшли в основну групу, і 60 здорових жінок, ввійшли в групу контролю. Всі жінки були сопоставимі по віку – середній вік обстежуваних жінок становив  $34,7 \pm 2,6$  років. Індекс маси тіла жінок основної групи становив  $38,8 \pm 4,2$  кг/м<sup>2</sup>, контрольної групи –  $22,6 \pm 2,8$  кг/м<sup>2</sup>.

Всі пацієнтки дали інформоване згоду на обробку персональних даних. Отримані цифрові дані обробляли з використанням ліцензійних статистичних програм Microsoft Office 2007 і Stata 12 з використанням методів варіаційної статистики.

**Результати.** Ранній менархе відзначено у 35 (36,08%) жінок основної групи проти 4 (6,67%) жінок контрольної групи ( $p < 0,05$ ), пізній – у 38 (39,17%) і 7 (11,67%) жінок відповідно ( $p < 0,05$ ), порушення становлення менструальної функції – у 65 (67,01%) і 12 (20,0%;  $p < 0,05$ ), олигоменорею – у 54 (56,67%) і 5 (8,33%;  $p < 0,05$ ) відповідно і гіперменорею – у 38,14% жінок основної групи. Часто пацієнтки з МО мали порушення менструального циклу в формі скорочення і обильних менструацій.

У жінок з МО по порівнянню з здоровими жінками достовірно частіше діагностовані синдром полікістозних яєчників – 21 (18,55%) жінка, аномальні маточні кровотечення – 37 (38,14%), гіперплазія ендометрія – 18 (19,14%), лейомиома матки – 27 (27,83%), ендометриоз – 22 (22,68%), безпліддя – 28 (28,86%) і доброякісні захворювання грудних залоз – 36 (37,11%) жінок.

**Висновок.** У жінок з морбідним ожирінням виявлено високу частоту розладів овариально-менструальної функції, що може свідчувати про існування тісної взаємозв'язку між наявністю ожиріння і розвитком дисгормональних змін у жіночій репродуктивній системі.

**Ключові слова:** менструальна функція, морбідне ожиріння, репродуктивне здоров'я.

За останні десятиріччя поширеність морбідного ожиріння (МО) в усьому світі зростає майже вдвічі і розглядається як одна з найсерйозніших проблем охорони здоров'я ХХІ століття [1]. Близько 30% жінок репродуктивного віку страждають на ожиріння, і ще близько 25% жінок даної групи мають надмірну масу тіла [2].

На особливу увагу заслуговує порушення менструального циклу (МЦ) на тлі ожиріння. Згідно з даними низки досліджень визначено, що жировий кластер є одним із підтипів тканини сполучного типу [3,4]. Ця структура не тільки має депонувальну функцію, але й відповідає за синтез адипокінів, що впливають на гомеостаз, метаболізм та функціонування гіпоталамо-гіпофізарної системи [5,6].

Відомо, що при ожирінні до 5 разів частіше виникають різні форми порушень МЦ, так, як оліго- та аменорея [5,7], підвищується частота аномальних маточних кровотеч, гіперпроліферативної патології та злоякісних новоутворень [5,6]. Частота безпліддя у жінок з ожирінням сягає до 33,6% порівняно з 18,6% у жінок з нормальною масою тіла [7]. За наявності вагітності значно зростає ризик ранніх втрат – до 50% [8].

Становлення менструальної функції впливає на репродуктивну систему, однак дані про особливості репродуктивної функції при ожирінні суперечливі [9,10]. Одним з найбільш несприятливих факторів щодо подальшого порушення репродуктивної функції є наявність пізнього менархе і тривалий період становлення МЦ.

Отже, викладене вище визначає актуальність даної проблеми і свідчить про необхідність вивчення становлення менструальної функції з подальшим збереженням репродуктивного здоров'я у жінок, які страждають на ожиріння.

**Мета дослідження:** вивчення особливостей перебігу та становлення менструальної функції у жінок з МО.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Для досягнення поставленої мети було проведено опитування 97 жінок репродуктивного віку з МО, які увійшли до основної групи, та 60 здорових жінок – група контролю. Всі жінки були зіставні за віком – середній вік обстежуваних жінок становив  $34,7 \pm 2,6$  років. Індекс маси тіла (ІМТ) жінок основної групи ста-

новив  $38,8 \pm 4,2$  кг/м<sup>2</sup>, ІМТ жінок контрольної групи –  $22,6 \pm 2,8$  кг/м<sup>2</sup>. Всі пацієнтки дали інформовану згоду на оброблення їхніх персональних даних.

Отримані цифрові дані обробляли з використанням ліцензійних статистичних програм Excel Microsoft Office 2007 і Stata 12 із застосуванням методів варіаційної статистики. Порівняння кількісних параметрів базувалося на попередній оцінці нормальності розподілення даних за критерієм Шапіро–Уїлка. Для порівняння показників з нормальним характером розподілення використовували t-test (z-test). У разі відхилення вихідних характеристик від параметрів нормального розподілу використовували непараметричні критерії Вілкоксона та Манна–Уїтні для парного порівняння. Статистичну значущість відмінностей оцінювали на рівні не нижче 95% (ризик помилки  $p < 0,05$ ) [11].

## РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Доведено, що період становлення репродуктивної функції є одночасно критичним для подальшого функціонування репродуктивної системи у цілому та індикатором наявності спадкових порушень гормональної регуляції репродукції та метаболізму. Так, у жінок з МО достовірно частіше спостерігалися ранній та пізній менархе, нерегулярні цикли протягом більше одного року, альгодисменорея порівняно з жінками контрольної групи (табл. 1).

Частота раннього менархе, що є вагомим фактором ризику розвитку гіперандрогенії та інсулінорезистентності, у групі жінок з МО незалежно від віку становила 8,24%, у групі контролю випадків менархе не відзначено. Також у жінок з МО частіше діагностували альгодисменорею з менархе порівняно з жінками групи контролю. Слід зазначити, що 62 (63,91%) обстежені пацієнтки з МО мали надмірну масу тіла у дитинстві до встановлення менархе, при цьому у цих жінок відзначалось ранній та пізній менархе. Це може свідчити про порушення гіпоталамо-гіпофізарної ланки у даних жінок.

Під час вивчення взаємозв'язку між віком та становленням МФ (див. табл. 1) було виявлено, що у більшості жінок обстежених груп менархе розпочиналося у віці 12–

Таблиця 1

Розподіл обстежених жінок за особливостями становлення репродуктивної функції, абс. число (%)

Показник	Група обстежених	
	Основна, n=97	Контрольна, n=60
Раннє менархе	35 (36,08)*	4 (6,67)
Пізнє менархе	38 (39,17)*	7 (11,67)
Раннє адренархе	8 (8,24)	0
Порушення становлення МФ	65 (67,01)*	12 (20,0)
Альгодисменорея з менархе	28 (28,86)*	5 (8,33)

Примітка. \* – Різниця достовірна щодо жінок групи контролю (p<0,05).

Таблиця 2

Аналіз тривалості менструального циклу у жінок з МО, абс. число (%)

Характер МЦ	Група жінок	
	Основна, n=97	Контрольна, n=60
Регулярний цикл (24–38 діб)	23 (23,71)*	52 (86,67)
Нерегулярний цикл (<24 діб або >38 діб)	77 (79,38)*	8 (13,33)
Регулярний цикл, скорочений (24,8±1,4 доби)	-	13 (21,67)
Регулярний цикл, подовжений (38±2,6 доби)	23 (23,71)*	11 (18,33)
Нерегулярний цикл, скорочений (<24 діб)	-	3 (5,0)
Нерегулярний цикл, подовжений (>38 діб)	77 (79,38)*	5 (8,33)

Примітка. \* – Різниця статистично значуща щодо показника контрольної групи (p<0,05).

15 років. Однак у жінок з МО була виявлена тенденція до більш раннього початку менархе (до 11 років) та пізнього початку менархе з більш тривалим терміном його становлення (1,5–3 роки), що суттєво вище за відповідний показник у здорових жінок контрольної групи (p<0,001).

Такі результати дослідження можуть свідчити про те, що як пізнє, так і раннє становлення менструальної функції у дівчат-підлітків з ожирінням може бути чинним фактором подальшого розвитку саме МО. Причому середня тривалість міжменструальних проміжків у пацієток з МО дорівнює 70,2±8,1 доби та групи контролю – 29,8±5,6 доби (рис. 1; p<0,05).

Під час аналізу тривалості менструації (рис. 2) з'ясувалося, що у пацієток з МО вона мала зтяжний характер – 8,5±1,03 доби. Це вірогідно перевищувало показники у здорових пацієток контрольної групи – 3,8±0,01 доби (p<0,05). Часто пацієтки з МО мали порушення МЦ у формі скорочення та рясних менструацій.

Згідно з отриманими анамнестичними даними (табл. 2), у 71 (73,19%) жінки основної групи дослідження та у 8 (13,33%) жінок групи контролю МЦ мав нерегулярний характер (p<0,05), на тлі якого спостерігалась олігоменорея – 54 (56,6%) жінки з МО. Причому слід зазначити, що у пацієток з надмірною масою тіла вже з дитинства МЦ вірогідно частіше був нерегулярний порівняно з жінками, у яких МО виникло після, – відповідно 87,32% проти 12,68% (p<0,05). Це може бути зумовлено більш тривалим впливом у них гормональних змін, що відбуваються на тлі ожиріння.

Отримані дані свідчать, що пацієткам з МО притаманні більш часті і серйозні порушення МЦ, такі, як олігоменорея, аменорея і метрорагія, як прояв відносної гіперестрогенії на тлі хронічної ановуляції.

Відповідно виявлено і високу частоту патологічного становлення репродуктивної функції у пацієток з МО, а саме: 69 (71,13%) пацієток з МО скаржились на пато-

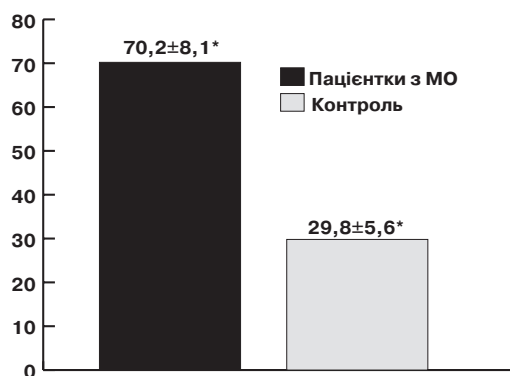


Рис. 1. Середня тривалість міжменструальних проміжків у жінок обстежених груп, дні (M±m)

Примітка. \* – Різниця достовірна щодо жінок групи контролю (p<0,05).

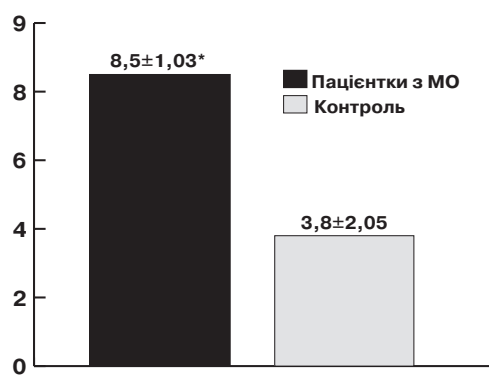


Рис. 2. Тривалість менструації у жінок обстежених груп, дні (M±m)

Примітка. \* – Різниця статистично значуща щодо показника контрольної групи (p<0,05).



## Частота виявлення патології репродуктивної системи у жінок досліджуваних груп, абс. число (%)

Варіант патології	Група пацієнток		
	Основна група, n=97	Контрольна, n=60	
Порушення менструальної функції	Олігоменорея	54 (56,67)*	5 (8,33)
	ДМК	37 (38,14)*	3 (5,0)
СПКЯ		21 (18,55)*	4 (6,67)
Гіперплазія ендометрія		18 (19,14)*	6 (10,0)
Лейоміома матки		27 (27,83)*	4 (6,67)
Ендометріоз		22 (22,68)*	7 (11,67)
Безпліддя		28 (28,86)*	4 (6,67)
Доброякісні захворювання грудних залоз		36 (37,11)*	5 (8,33)

Примітка. \* – Різниця вірогідна щодо групи контролю ( $p < 0,05$ ).

логічне становлення менструальної функції порівняно з 12 (20,0%) жінками групи контролю ( $p < 0,0001$ ). Фізіологічне становлення менструальної функції відзначали лише 28 (28,86%) жінок з МО порівняно з 48 (80,0%) пацієнтками групи контролю ( $p < 0,0001$ ). З цього виходить, що вірогідність патологічного становлення менструальної функції у пацієнток з МО суттєво вища, ніж у здорових жінок (OR=5,7; ДІ: 3,8–8,5;  $p < 0,05$ ).

Отже, гіперменорея – 37 (38,14%) і олігоменорея – 54 (56,67%) на тлі хронічної гіперестрогенії є одним із клінічних проявів у пацієнток з МО, що підтверджує патогенетичну роль ожиріння не тільки у генезі безпліддя і невиношування, але і в розвитку менорагій, що значно погіршує якість життя. Також у пацієнток з МО частіше переважали такі стани, як безплідність, дисгормональні захворювання грудних залоз, різні форми полікістозу яєчників, аменорея, лейоміома матки, гіперплазія ендометрія, порушення МЦ за типом метрорагії (табл. 3).

Слід зазначити, що найбільш поширеними патологіями у жінок з МО були: лейоміома матки у поєднанні з патологією щитоподібної та грудної залоз (поєднана міома), гіперпролактинемія, СПКЯ (класичні фенотипові форми).

### ВИСНОВКИ

Отже, згідно з проведеним аналізом, було виявлено, що у жінок з морбідним ожирінням (МО) становлення

менструальної функції характеризується раннім (до 10 років) та пізнім віком менархе (після 15 років), і лише у 24,74% спостерігалось своєчасне настання менархе на відміну від здорових жінок. Привертає на себе увагу наявність інвертованого пубертату у переважній більшості жінок досліджуваної групи (80,41%) на відміну від 30% здорових пацієнток.

Велике значення у порушенні репродуктивної функції відіграє вік виникнення ожиріння. І чим раніше виникає дана патологія, тим більш глибокі зміни відбуваються у нейроендокринній системі регуляції репродуктивної функції. Особливо важливим є пубертатний період, коли формуються функціональні зв'язки регуляції репродуктивної функції. Саме у цей період відбувається фізіологічна перебудова всіх органів та систем у стан репродуктивної готовності.

Висока частота зазначених проявів оваріально-менструальної дисфункції у жінок з МО може бути свідченням існування тісного взаємозв'язку між наявністю ожиріння та розвитком дисгормональних змін у жіночій репродуктивній системі. Виявлений взаємозв'язок між ІМТ та порушенням менструальної функції свідчить про важливість контролю маси тіла не тільки у жінок репродуктивного віку, а й, особливо, у дівчаток-підлітків. Саме становлення менструальної функції у подальшому буде впливати на їхнє репродуктивне здоров'я.

### Відомості про автора

**Гламазда Марина Ігорівна** – ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України», 04050, м. Київ, вул. П. Майбороди, 8; тел.: (096) 616-71-27. E-mail: [marina07glamazda@gmail.com](mailto:marina07glamazda@gmail.com)  
ORCID: 0000-0002-3653-4659

### Information about the author

**Hlamazda Maryna I.** – State Institution «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after acad. O.M. Lukyanova of the NAMS of Ukraine», 04050, Kyiv, 8 Platona Mayborody Str.; tel.: (096) 616-71-27. E-mail: [marina07glamazda@gmail.com](mailto:marina07glamazda@gmail.com)  
ORCID: 0000-0002-3653-4659

### Сведения об авторе

**Гламазда Марина Игоревна** – ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии имени академика Е.М. Лукьяновой НАМН Украины», 04050, г. Киев, ул. П. Майбороды, 8; тел.: (096) 616-71-27. E-mail: [marina07glamazda@gmail.com](mailto:marina07glamazda@gmail.com)  
ORCID: 0000-0002-3653-4659

## ПОСИЛАННЯ

- Crujeiras AB, Casanueva FF. Obesity and the reproductive system disorders: epigenetics as a potential bridge. Hum Reprod Update. 2014;34(5):123-36. doi: 10.1093/humupd/dmu006.
- Barak A-T, Weintraub AY, Levi I, Sheiner E. Downsizing pregnancy complications: a study of paired pregnancy outcomes before and after bariatric surgery. Surg Obes Relat Dis. 2012;8(4):434-9. doi: 10.1016/j.soard.20.11.12.009.
- Kovaleva YUV. Gormony zhirovoy tkani i ikh rol' v formirovani narusheni gormonal'nogo statusa i patogeneze narusheniya u zhenshchin. Arterial Gipertenziya. 2015;21(4):356-37. doi: 10.18705/1607-419X-2015-21-4-356-370.
- Mourad WS, Diamond K, Mahshid N-A. Obesity and menstrual disorders // Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2015;29(4):516-27. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2014.10.010.
- Tatarchuk TF, Kosey NV, Regeda SÍ, Tutchenko TM, Glamazda MÍ. Rol porushen reproduktivnogo zdorovya v rozvitku metabolicheskogo sindroma u zhenshchin. Zhurn Nats akademii med nauk Ukraini. 2019;25(1):77-87.
- Kovaleva YuV. Rol ozhyreniya v razvytyi narusheni menstrualnoi y reproduktivnoi funktsii. Ross vestny akushera-hynekol. 2014;(2):43-51.
- Donato JrJ, Cravo RM, Frazao R, Elias CF. Hypothalamic sites of leptin action linking metabolism and reproduction. Neuroendocrinol. 2011;93(1):9-18. doi: 10.1159/000322472.
- Norman JE. The adverse effects of obesity on reproduction. Reprod. 2010;140(30):343-5. doi: 10.1530/REP-10-0297.
- Despres JP, Nadeau A, Temblay A, Ferland M, Moorjani S, Lupien PJ, et al. Role of deep abdominal fat in the association between regional adipose tissue distribution and glucose tolerance in obese women. Diabetes. 2013;38(3):304-9. doi: 10.2337/diab.38.3.304.
- Kafaei-Atrian M, Mohebbi-Dehnavi Z, Sayadi L, Asghari-Jafarabadi M, Karimian-Taheri Z, Afshar M. The relationship between the duration of menstrual bleeding and obesity-related anthropometric indices in students. J Educ Health Promot. 2019;(8):81. doi: 10.4103/jehp.jehp\_24\_18.
- Hlants S. Medyko-byolohycheskaia statystyka: per. s anhl. Moskva: Praktika; 1998. 459 s.

Стаття надійшла до редакції 03.11.2021. – Дата першого рішення 08.11.2021. – Стаття подана до друку 16.12.2021

## ВИМОГИ ДО ПОДАВАННЯ НАУКОВИХ СТАТЕЙ

Редакція приймає на розгляд статті за умови, що:

- це перша публікація
- стаття не передавалася для публікації в інші редакції
- оформлення виконано відповідно до вимог щодо оформлення наукових статей нашого видання.

Під час подання статті до журналу автори повинні підтвердити її відповідність усім встановленим вимогам, зазначеним нижче. У разі виявлення невідповідності поданої роботи до пунктів цих вимог редакція повертатиме авторам матеріали на доопрацювання.

Стаття подається до редакції українською та англійською мовами як файл у форматі Microsoft Word .docx, доданий до електронного листа. Стаття англійською мовою публікується без перекладу на українську мову. Рукопис має бути набраний у Microsoft Word, формат листа А4, шрифт Times New Roman, кегль 14, міжрядковий інтервал 1,5.

Стаття повинна супроводжуватися листом-заголовою у довільній формі з підписами автора/авторів.

**Стаття складається з наступних елементів: титул, основний текст, резюме українською, російською, англійською мовами з ключовими словами, список літератури, відомості про автора/авторів.**

**Титул**

- УДК (Універсальна десятинна класифікація)
- ПІБ автора
- Назва статті

- заголовки наукових статей повинні бути інформативними, передавати основний зміст статті (не більше 150 символів),
- у назвах статей можна використовувати тільки загальноприйнятні скорочення,
- у перекладі назв статей англійською мовою не повинно бути транслітерації, крім неперекладних назв власних імен, приладів та інших об'єктів, що мають власні назви; також не використовуються неперекладний сленг.
- Місце роботи автора/авторів.

**Основний текст**

- Основний текст статті та матеріали до нього за структурою та змістом мають відповідати певному виду наукової публікації (оригінальна стаття, оглядова стаття, опис клінічних випадків, матеріали наукових медичних форумів).
- У статті не допускається скорочення слів, крім загальноприйнятих в науковій літературі. Усі вимірювання подаються у системі одиниць СІ. Аббревіатури, що наводяться у статті, повинні бути розшифровані при першому згадуванні.
- Ілюстрації (таблиці, рисунки) повинні розташовуватися після першого згадування у тексті.
- У тексті слід вказувати бібліографічні посилання у вигляді цифри у квадратних дужках, що відповідає номеру у списку цитованої літератури.

**Додатки до основного тексту**

До статті повинні бути додані всі використовувані в роботі таблиці, ілюстрації, список літератури.

Ілюстрації мають бути подані у формі фотографії, слайду, рентгенограми, електронного файлу та підготовлені на високому якостному рівні.

- Ілюстрації мають відповідати основному змісту статті.
- Ілюстрація повинна бути максимально вільна від написів, які слід перенести у підпис до неї.
- Підписи до ілюстрацій подаються на окремому аркуші у кінці статті.
- Кожна ілюстрація повинна мати загальну назву.
- Оригінальні ілюстрації слід передавати в окремому конверті із зазначенням назви статті та ПІБ автора.
- У статті слід зазначити місце, де, на думку автора, бажано було б помістити ілюстрацію.
- Ілюстрація, подана в електронному вигляді, повинна мати роздільну здатність не менше 300 dpi (масштаб 1:1).

Таблиці повинні мати заголовок і порядковий номер. На всі таблиці повинні бути посилання в основному тексті. Іх слід пронумерувати послідовно у тому порядку, в якому вони зустрічаються в основному тексті.

- Розміщувати таблиці слід в основному тексті статті одразу після абзацу, де вони згадуються.
- Посилання на таблицю робиться за допомогою арабських цифр.
- Таблиці не повинні дублювати зміст тексту.
- Автори повинні переконаватися, що дані у таблицях відповідають тим, які зазначені у відповідних місцях у тексті.
- Підсумкові суми необхідно складати коректно, а відсотки – правильно розраховувати.
- Назви відповідів і рядків повинні відповідати їхньому змісту, текст подається без скорочень.
- Примітки до таблиці розміщуються під таблицею.

**Резюме**

До статті додаються резюме українською, російською та англійською мовами. Резюме на всіх мовах обов'язково містять назву статті (малими літерами, починаючи із великої), автора/авторів (ініціали та прізвище), назви організації (повні, без аббревіатур), місто, країна, ключові слова. Обсяг резюме має становити не менше ніж 1800 знаків.

Текст резюме є самостійним і повноцінним джерелом інформації з коротким і послідовним викладенням матеріалу публікації, що висвітлює зміст статті. Посилання на джерела літератури, рисунки і таблиці у резюме недопустимі.

- Резюме для оригінальних статей повинні бути структурованими з наступними підзаголовками: мета дослідження, матеріали та методи, результати, заключення та ключові слова.
- Структурування резюме оглядових статей не вимагається.
- Резюме статей, присвячених опису клінічних випадків, можуть бути структурованими з наступними підзаголовками: вступ, клінічний випадок, заключення, ключові слова.

**Список літератури**

- Список літератури наводиться латиницею. Джерела на українській та російській мовах наводяться у тому написанні, як вони зазначені та реєструються на англійських сторінках сайтів журналів. Якщо джерело не має назви англійською мовою – воно наводиться транслітерацією.
- Оформлення списку літератури здійснюється відповідно до стилю Vancouver (Ванкуверський) англійською мовою.
- Посилання в тексті наводяться у квадратних дужках, повний бібліографічний опис джерела у списку літератури в порядку згадування у тексті статті.
- У списку літератури – включаються тільки рецензовані джерела (статті з наукових журналів і монографії), що використовуються в тексті статті. Якщо необхідно посилатися на статтю у засобі масової інформації, на текст з онлайн-ресурсу, слід помістити інформацію про джерело у посиланні.
- Посилання на прийняті до публікації, але ще не опубліковані статті, повинні бути позначені словами «у друку»; автори повинні отримати письмовий дозвіл для посилання на такі документи і підтвердження того, що вони прийняті до друку. Інформація з неопублікованих джерел повинна бути відзначена словами «неопубліковані дані / документи»; автори також повинні отримати письмове підтвердження на використання таких матеріалів.

У списку літератури має бути не менше 7 посилань. Автори несуть відповідальність за точність посилань.

**Відомості про авторів**

Відомості про авторів наводяться у кінці рукопису і містять інформацію про авторів українською, російською та англійською мовами:

- Прізвища, імена, по-батькові (повністю).
- Науковий ступінь, вчене звання, посада в установі/установах (якщо автор працює у декількох організаціях, зазначаються дані за всіма організаціями).
- Робоча адреса з поштовим індексом, службовий номер телефону (за бажанням – особистий).
- Адреса електронної пошти всіх авторів.
- Ідентифікатор ORCID (<https://orcid.org/register>).

Скорочення не допускаються.

На останній сторінці статті повинні бути підписи авторів та зазначено внесок кожного автора у підготовку рукопису.

Стаття, схвалена редакційною колегією, може бути опублікована у термін до трьох місяців, включаючи період рецензування.

**Контакти:**

Електронна адреса [alexandra@professional-event.com](mailto:alexandra@professional-event.com)

Адреса для листування: 03039, м. Київ, а/с № 4, Видавничий Дім «Професіонал-Івент». <http://repro-health.com.ua/>

Тел.: (044) 257-27-27