

REPRODUCTIVE HEALTH OF WOMAN

2 (57)/2022

ЗАСНОВНИКИ

НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ імені П.Л. ШУПИКА

ДЕРЖАВНА УСТАНОВА
«ІНСТИТУТ ПЕДІАТРІЇ, АКУШЕРСТВА
І ГІНЕКОЛОГІЇ імені АКАДЕМІКА
О.М. ЛУК'ЯНОВОЇ НАЦІОНАЛЬНОЇ
АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ»

ВСЕУКРАЇНСЬКА ГРОМАДСЬКА ОРГАНІЗАЦІЯ
«АСОЦІАЦІЯ ПЕРИНАТОЛОГІВ УКРАЇНИ»

ГРОМАДСЬКА ОРГАНІЗАЦІЯ
“ВСЕУКРАЇНСЬКА АСОЦІАЦІЯ БЕЗПЕРЕРВНОЇ
ПРОФЕСІЙНОЇ ОСВІТИ ЛІКАРІВ ТА ФАРМАЦЕВТІВ”

*Згідно з наказом Міністерства освіти і науки України
24.09.2020 № 1188 науково-практичний журнал
«Reproductive Health of Woman» включено до Категорії «Б»
Переліку наукових фахових видань України в яких можуть
публікуватися результати дисертаційних робіт на здобуття
наукових ступенів доктора наук, кандидата наук та ступеня
доктора філософії*

*Журнал «Reproductive Health of Woman» реферується
Інститутом проблем реєстрації інформації
НАН України*

*Журнал «Reproductive Health of Woman» включено
у реферативну базу «Україніка наукова», а також
у міжнародні наукові реферативні бази, електронні
пошукові системи, інтернет каталоги та бібліотеки.*

*Статтям журналу «Reproductive Health of Woman»
присвоюється DOI*

РЕКОМЕНДОВАНО

Вченою радою Національного університету охорони здоров'я
України імені П.Л. Шупика. Протокол №3 від 20.04.2022

Підписано до друку 29.04.2022.

Статті, що публікуються в журналі
«REPRODUCTIVE HEALTH OF WOMAN», – рецензовані.
Відповідальність за достовірність фактів
та інших відомостей у публікаціях несуть автори.
Відповідальність за зміст реклами, а також за відповідність
наведених у рекламі відомостей вимогам законодавства несуть
рекламодавці.
Редакція і видавці не несуть відповідальності за достовірність
інформації, опублікованої в рекламних матеріалах.
Думка редакції може не збігатися з думкою авторів публікації.
Передрук матеріалів тільки з письмового дозволу редакції.
При передруці посилання на журнал
«REPRODUCTIVE HEALTH OF WOMAN» обов'язкове.

АДРЕСА ДЛЯ КОРЕСПОНДЕНЦІЇ ТЕЛЕФОНИ РЕДАКЦІЇ ТА ВИДАВЦІВ

Україна, 03039, м. Київ, а/с 4
Тел.: +38(044) 257-27-27, +38(067) 233-75-91.
E-mail: alexandra@professional-event.com

НАШ ПЕРЕДПЛАТНИЙ ІНДЕКС: 01665

З питань передплати або придбання журналу звертатися до
поштових відділень зв'язку або до редакції

Тираж – 5500 прим.

Періодичність видання – 8 номерів в рік.
Свідоцтво про державну реєстрацію друкованого засобу
масової інформації КВ №24949-14889 ПР від 10.08.2021

Фотовид і друк

«Наша друкарня» ФОП Симоненко О.І.
Київська обл. м. Бориспіль, вул. Київський шлях, 75, кв. 63.
Тел. +38(067) 172-86-37

- © Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, 2022
- © ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології ім. академіка О.М. Лук'янової Національної академії медичних наук України», 2022
- © Всеукраїнська громадська організація «Асоціація перинатологів України», 2022
- © Громадська організація «Всеукраїнська асоціація безперервної професійної освіти лікарів та фармацевтів», 2022
- © Professional-Event, 2022

НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ імені П.Л. ШУПИКА

ДЕРЖАВНА УСТАНОВА
«ІНСТИТУТ ПЕДІАТРІЇ, АКУШЕРСТВА
І ГІНЕКОЛОГІЇ імені АКАДЕМІКА О.М. ЛУК'ЯНОВОЇ
НАЦІОНАЛЬНОЇ АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ»

АСОЦІАЦІЯ ПЕРИНАТОЛОГІВ УКРАЇНИ

ВСЕУКРАЇНСЬКА АСОЦІАЦІЯ БЕЗПЕРЕРВНОЇ ПРОФЕСІЙНОЇ
ОСВІТИ ЛІКАРІВ ТА ФАРМАЦЕВТІВ

REPRODUCTIVE HEALTH OF WOMAN

РЕПРОДУКТИВНЕ ЗДОРОВ'Я ЖІНКИ РЕПРОДУКТИВНОЕ ЗДОРОВЬЕ ЖЕНЩИНЫ

Всеукраїнський науково-практичний журнал

ГОЛОВНИЙ РЕДАКТОР

Ю. П. Вдовиченко,
член-кор. НАМН України,
д. м. н., професор, перший проректор
НУОЗ України імені П.Л. Шупика,
президент Асоціації перинатологів
України

ЗАСТ. ГОЛОВНОГО РЕДАКТОРА

Н.Ю. Педаченко,
д. м. н., професор, професор
кафедри акушерства, гінекології
та перинатології НУОЗ України
імені П.Л. Шупика

О.С. Щербінська,
д. м. н., кафедра акушерства,
гінекології та перинатології
НУОЗ України імені П.Л. Шупика,
президент Всеукраїнської Асоціації
безперервної професійної освіти
лікарів та фармацевтів

НАУКОВИЙ РЕДАКТОР

В.І. Пирогова

ДИРЕКТОР ПРОЕКТУ

О.С. Щербінська

ДИРЕКТОР З РЕКЛАМИ

І.М. Лукавенко

ВІДПОВІДАЛЬНИЙ СЕКРЕТАР

О.О. Попільнюк

РЕКЛАМА

К.О. Панова

ЛІТЕРАТУРНИЙ РЕДАКТОР

Н.О. Вікторова

КОРЕКТОР

Л.В. Сухих

ДИЗАЙН ТА ВЕРСТКА

А.О. Бондаренко

РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ

Зіон Бен-Рафаель (Ізраїль)
В.О. Бенюк
О.О. Берестовий
Геннадій Бітман (Ізраїль)
В.І. Бойко
Р.Г. Ботчоришвілі (Франція)
Г.І. Брехман (Ізраїль)
Марк Брінкат (Мальта)
О.В. Булавенко
І.Б. Венцківська
А.Д. Вітюк
Н.А. Володько
І.З. Гладчук
Н.Г. Гойда
В.М. Гончаренко
О.В. Горбунова
І.І. Горпинченко
Ю.О. Дубоссарська
С.І. Жук
Д.Г. Коньков
А.Г. Корнацька
І.В. Лахно
Н.Ф. Лигирда
О.П. Манжура
В.І. Медведь
Л.Г. Назаренко
Маріанна Паулсон (Швеція)
Л.В. Пахаренко
В.О. Потапов
О.В. Ромашенко
В.С. Свінцицький
Г.О. Слабкий
О.І. Соловійов
А.А. Суханова
В.Г. Сюсюка
Т.Ф. Татарчук
Р.О. Ткаченко
В.О. Товстановська
К.Г. Хажиленко
Рой Хомбург (Великобританія)
А.Г. Ципкун
О.С. Шаповал
Є.М. Шифман (Росія)
С.О. Шурпяк
О.М. Юзько
М.Є. Яроцький

REPRODUCTIVE HEALTH OF WOMAN

2 (57)/2022

FOUNDERS

SHUPYK NATIONAL HEALTHCARE UNIVERSITY OF UKRAINE

STATE INSTITUTION «INSTITUTE OF PEDIATRICS OBSTETRICS AND GINECOLOGY NAMED ACADEMIC ELENA M. LUKYANOVA NATIONAL ACADEMY OF MEDICAL SCIENCES OF UKRAINE»

PUBLIC ORGANIZATION «ASSOCIATION OF PERINATOLOGISTS OF UKRAINE»

PUBLIC ORGANIZATION «ALL-UKRAINIAN ASSOCIATION OF CONTINUING PROFESSIONAL EDUCATION OF DOCTORS AND PHARMACISTS»

According to the order of the Ministry of Education and Science of Ukraine 24.09.2020 № 1188 scientific and practical journal «Reproductive health of woman» is included in Category «B» of the List of scientific professional publications of Ukraine, in which the results of dissertations for the degree of Doctor of Sciences, Candidate of Sciences and Doctor of Philosophy can be published

Journal «Reproductive Health of Woman» is reviewed by the Institute of Information Recording of NAS of Ukraine

Journal «Reproductive Health of Woman» is included in the abstracts database «Ukrainika naukova», scientific abstracts, electronic search engines, online catalogs and libraries.

Articles of the journal «Reproductive Health of Woman» are assigned DOI

RECOMMENDED BY

Academic Council Shupyk National Healthcare University of Ukraine. Protocol №3 from 20.04.2022

Passed for printing 29.04.2022.

Articles published in the journal «Reproductive Health of Woman» – reviewed. Authors are responsible for accuracy of the facts and other information in the publication. Advertisers are responsible for the content of advertising, as well as those appearing in the advertisement information requirements of the law. The editors and publishers are not responsible for the accuracy of the information published in promotional materials.

Editorial opinion may not coincide with the opinion of the authors of the publication.

Reprinting material only with the written permission of the publisher.

When reprinting reference to the journal «Reproductive Health of Woman» is obligatory.

EDITORIAL OFFICES ADDRESS AND TELEPHONE OF PUBLISHERS

Ukraine, 03039, Kyiv, p/b 4
Tel: +38(044) 257-27-27, +38(067) 233-75-91.
E-mail: alexandra@professional-event.com

Circulation – 5500 copies.
Periodicity – 8 issues per year.
Certificate of registration
KB №24949-14889 IIP from 10.08.2021

Imagesetter and Printing

“OUR PRINTING” FOP Simonenko OI
Kyiv region Boryspil, street Kyivsky Shliakh, 75, apt. 63.
Tel. +38 (067) 172-86-37

- © Shupyk National Healthcare University of Ukraine, 2022
- © SI «Institute of pediatrics obstetrics and gynecology named academic Elena M. Lukyanova National academy of medical sciences of Ukraine», 2022
- © Public organization «Association of perinatologists of Ukraine», 2022
- © Public organization «All-Ukrainian Association of Continuing Professional Education of Doctors and Pharmacists», 2022
- © Professional-Event, 2022

SHUPYK NATIONAL HEALTHCARE UNIVERSITY OF UKRAINE

STATE INSTITUTION «INSTITUTE OF PEDIATRICS OBSTETRICS AND GINECOLOGY NAMED ACADEMIC ELENA M. LUKYANOVA NATIONAL ACADEMY OF MEDICAL SCIENCES OF UKRAINE»

ASSOCIATION OF PERINATOLOGISTS OF UKRAINE

ALL-UKRAINIAN ASSOCIATION OF CONTINUING PROFESSIONAL EDUCATION OF DOCTORS AND PHARMACISTS

REPRODUCTIVE HEALTH OF WOMAN

РЕПРОДУКТИВНЕ ЗДОРОВ'Я ЖІНКИ
РЕПРОДУКТИВНОЕ ЗДОРОВЬЕ ЖЕНЩИНЫ
Ukrainian scientific-practical journal

EDITOR-IN-CHIEF

Yu.P. Vdovychenko,
corresponding member of NAMS of Ukraine, Dr. med. Sciences, professor, First Vice rector of Shupyk National Healthcare University of Ukraine, president of the Association of perinatologists of Ukraine

DEPUTY OF CHIEF EDITOR

N.Yu. Pedachenko,
Dr. med. Sciences, professor, professor of the Department of Obstetrics, Gynaecology and Perinatology, Shupyk National Healthcare University of Ukraine

O.S. Shcherbinska,
PhD, Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology of Shupyk National Healthcare University of Ukraine, President All-Ukrainian Association of Continuing Professional Education of Doctors and Pharmacists

SCIENTIFIC EDITOR

V.I. Pyrohova

PROJECT DIRECTOR

O.S.Shcherbinska

ADVERTISING DIRECTOR

I.M. Lukavenko

RESPONSIBLE SECRETARY

O.O. Popilniuk

ADVERTISEMENT

K.O. Panova

LITERARY EDITOR

N.O. Viktorova

CORRECTION

L.V. Sukhikh

DESIGN AND IMPOSITION

A.O. Bondarenko

EDITORIAL BOARD

Zion Ben-Rafael (Israel)
V.O. Beniuk
O.O. Berestovyi
G. Bitman (Israel)
V.I. Boiko
R.G. Botchorishvili (France)
G.I. Brekhman (Israel)
O.V. Bulavenko
I.B. Ventskivska
A.D. Vitiuk
N.A. Volodko
I.Z. Hladchuk
N.G. Goyda
V.M. Goncharenko
O.V. Gorbunova
Yu.O. Dubossarska
S.I. Zhuk
D.H. Konkov
A.H. Kornatska
I.V. Lakhno
N.F. Lygyrda
O.P. Manzhora
Mariana Paulson (Sweden)
Mark Brincat (Malta)
V.I. Medved
L.G. Nazarenko
L.V. Pakharenko
V.O. Potapov
O.V. Romashchenko
V.S. Svintsitskiy
G.O. Slabkiy
O.I. Soloviev
A.A. Suhanova
V.G. Syusyuka
T.F. Tatarchuk
R.O. Tkachenko
V.O. Tovstanovska
K.H. Khazhlyenko
Roy Homburg (UK)
A.G. Tsyppkun
O.S. Shapoval
Efim Shifman (Russia)
S.O. Shurpyak
O.M. Yuzko
M.Ye. Yarotskiy

TABLE OF CONTENTS 2 (57)/2022

TOPICAL ISSUES

Russia's war against Ukraine instantly fundamentally changed life..... 6

Prevention and therapy of massive obstetric bleeding with placenta percreta 3b
O.V. Golyanovskiy, A.O. Goncharenko,
O.Yu. Kachur 8

Fetal programming in diabetes: an emphasis on prevention consequences of ketoacidosis
I.V. Lakhno 17

TO HELP A PRACTICAL DOCTOR

Pharmacological correction of immunometabolic disorders in patients with endometrioma along with chronic inflammatory diseases of the genital tract
R.V. Bihun, N.I. Henyk, A.Ye. Kryzhanivska,
V.B. Dziombak, H.M. Havryliuk,
O.M. Ostrovska 21

The optimization of abnormal uterine bleeding treatment in women with chronic psychogenic stress
K.V. Fedosiuk 29

Nodular leiomyoma of the uterus of giant size on the background of combined extragenital pathology (Case study)
O.V. Golyanovskiy, I.V. Klyuzko,
A.V. Abramenko, K.V. Supruniuk 33

Abnormal uterine bleeding during puberty: to the pathogenesis and diagnosis
O.A. Kovalishin 39

Problems of the thin endometrium. New possibilities of FDE-5 inhibitors
O.M. Gopchuk, P.V. Samaniv 47

Therapeutic options for pre-gravidary training in women with a history of combined infertility
L.E. Tumanova, O.V. Kolomiets 53

OBSTETRICS

Obstetric and perinatal pathology in pregnant women who had complications from the group of the Great Obstetrical Syndromes
N.Y. Lemish 59

GYNECOLOGY

Differentiated approach to the treatment of external genital endometriosis as prevention of recurrence
G.O. Tolstanova 66

Modern approaches to the diagnosis and treatment of polycystic ovary syndrome in adolescence
M.Yu. Sergiyenko, V.G. Siusiuka,
G.I. Makurina, O.V. Deinichenko,
N.G. Kolokot, A.S. Chornenka 73

INTERNATIONAL PROTOCOLS

Menstruation in Girls and Adolescents: Using the Menstrual Cycle as a Vital Sign
The American College of Obstetricians and Gynecologists 79

ЗМІСТ 2 (57)/2022

АКТУАЛЬНІ ТЕМИ

Війна Росії проти України вмиє докорінно змінила життя... 6

Профілактика і терапія масивних акушерських кровотеч у випадках placenta percreta 3b
О.В. Голяновський, А.О. Гончаренко,
О.Ю. Качур..... 8

Плодове програмування при цукровому діабеті: акцент на запобіганні наслідків кетоацидозу
І.В. Лахно 17

НА ДОПОМОГУ ЛІКАРЮ-ПРАКТИКУ

Фармакологічна корекція імунOMETаболічних порушень у пацієнток з ендометріомою на тлі хронічних запальних процесів репродуктивної сфери
Р.В. Бігун, Н.І. Генік, А.Є. Крижанівська,
В.Б. Дзьомбак, Г.М. Гаврилюк,
О.М. Островська 21

The optimization of abnormal uterine bleeding treatment in women with chronic psychogenic stress
К.В. Fedosiuk 29

Вузлова лейоміома матки гігантських розмірів на фоні поєднаної екстрагенітальної патології (Випадок із практики)
О.В. Голяновський, І.В. Ключко,
А.В. Абраменко, К.В. Супрунюк..... 33

Аномальні маткові кровотечі пубертатного періоду: до питань патогенезу і діагностики
О.А. Ковалишин 39

Проблема тонкого ендометрія. Нові можливості інгібіторів ФДЕ-5
О.М. Гопчук, В.П. Саманів..... 47

Терапевтичні можливості прегравідарної підготовки у жінок з поєднаною безплідністю в анамнезі
Л.Є. Туманова, О.В. Коломієць 53

АКУШЕРСТВО

Особливості акушерської та перинатальної патології у вагітних, які мали ускладнення із групи великих акушерських синдромів
Н.Ю. Леміш 59

ГІНЕКОЛОГІЯ

Диференційований підхід до лікування зовнішнього генітального ендометріозу як профілактика рецидивів
Г.О. Толстанова 66

Modern approaches to the diagnosis and treatment of polycystic ovary syndrome in adolescence
М. Yu. Sergiyenko, V.G. Siusiuka,
G.I. Makurina, O.V. Deinichenko,
N.G. Kolokot, A.S. Chornenka 73

МІЖНАРОДНІ ПРОТОКОЛИ

Менструація у дівчат і підлітків: запровадження оцінки менструального циклу як життєво важливого показника стану здоров'я
Погляд комітету експертів Американського коледжу акушерів і гінекологів 79

ВИМОГИ ДО ПОДАННЯ 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-заявою 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

1. УДК (Універсальна десятинна класифікація)
2. ПІБ автора
3. Назва статті

- заголовки наукових статей повинні бути інформативними, передавати основний зміст статті (не більше 150 символів),
- у назвах статей можна використовувати тільки загальноприйняті 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 використовується неперекладний сленг.
- 4. Місце роботи автора/авторів.

Основний текст

1. 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).
2. У статті не допускається скорочення слів, крім загальноприйнятих в науковій літературі. Усі вимірювання подаються у системі одиниць СІ. Абревіатури, що наводяться у статті, повинні бути розшифровані при першому згадуванні.
3. Ілюстрації (таблиці, рисунки) повинні розташовуватися після першого згадування у тексті.
4. 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 якісному 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. Їх 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 переконатися, що дані у таблицях відповідають тим, які зазначені у відповідних місцях у тексті.
- Підсумкові суми необхідно складати коректно, а відсотки – правильно розраховувати.
- Назви стовпців 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 абревіатур), 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, 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 список 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.

Рекомендовано навести не менше: 25 літературних джерел в дослідницьких роботах, 40–50 – в теоретичних роботах/оглядах літератури. Автори несуть відповідальність за точність посилань.

Відомості про авторів

Відомості про авторів наводяться у кінці рукопису і містять інформацію про авторів українською 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

Адреса для листування: 03039, м. Київ, а/с № 4, Видавничий Дім «Професіонал-Івент». <http://repro-health.com.ua/>
Тел.: (044) 257-27-27

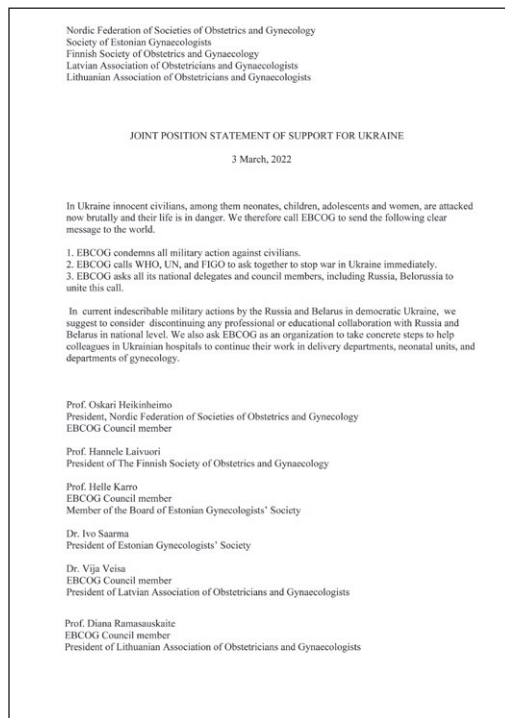
Війна Росії проти України вмить докорінно змінила життя...

Усі люди у світі добре розуміють, якого рівня проблеми і загрози принесло Україні російське безжальне вторгнення і якою ціною дається оборона від російської агресії. Окупанти ведуть проти нас, українців, неймовірно жорстоку війну.

Мільйони наших людей зараз виборюють право на життя і свободу для нашого народу. Наближення спільної перемоги залежить від того, наскільки сумлінно ми робимо свою справу, допомагаємо армії.

У такий час надзвичайно важливо є підтримка європейських колег на шляху до інтеграції у світове наукове та професійне товариство.

Ми отримуємо листи і звернення найавторитетніших наукових і професійних спільнот та організацій зі словами підтримки та підтвердження рішучих дій.



«Дякуємо за всі зусилля, які ви докладаете, щоб продовжити публікацію у цей жахливий момент», – написала нам професор Чіара Бенедетто, яка є членом ради Міжнародної федерації гінекології та акушерства (FIGO), Президентом Акушерської Школи Університету Торонто та головою відділення акушерства та гінекології Клініки Університету Sant'Anna у місті Турин, Італія.

За її словами, Міжнародна федерація гінекології та акушерства (FIGO) на своєму офіційному сайті висловила підтримку народу України у важкий час.





Фото Євгена Малолетки (AP)

У зверненні зокрема зазначено, що FIGO підтримує захист жінок і дітей:

«Під час конфліктів жінки стають мішенню і надзвичайно вразливими. Вони стикаються з бар'єрами у доступі та наданні основних послуг, таких, як догляд за материнством; послуг з репродуктивного здоров'я, таких, як лікування статевих інфекцій, контрацепція та аборт; і мають більш високий ризик психічного, сексуального та фізичного насильства. Насильство щодо жінок і дівчаток є постійним порушенням прав людини, яке загрожує їхній безпеці, фізичному і психічному благополуччю»...
(Конфлікт в Україні: захист здоров'я та прав жінок і дівчаток | *FIGO (figo.org)*)

FIGO закликає світових лідерів вимагати негайного припинення бойових дій, докласти всіх зусиль для гарантування безпеки цивільних осіб, збереження лікарень, шкіл, забезпечення продуктами харчування. Організація виступає за залучення жінок до процесів ухвалення рішень, важливих для забезпечення конкретних потреб жінок і дітей.



© Efremlukatsky/AP Photo/picture alliance

У спільній заяві членів ради EUROPEAN BOARD & COLLEGE OF OBSTETRICS AND GYNAECOLOGY (EBCOG), підписаній професором Оскарі Хейкінхаймо – Президентом Північної федерації товариств акушерства та гінекології, професором Ханнеле Лайвуорі – Президентом Фінського товариства акушерства та гінекології, професором Хелле Карро – членом правління Естонського товариства гінекологів, доктором Іво Саарма – Президентом Естонського товариства гінекологів, доктором Вією Вейса – Президентом Латвійської асоціації акушерів і гінекологів, професором Діаною Рамсаускайте – Президентом Литовської асоціації акушерів і гінекологів, висловлена відкрита та рішуча позиція на підтримку відновлення миру в Україні. Серед іншого вони запропонували розглянути можливість припинення будь-якої професійної чи освітньої співпраці з Росією та Білоруссю на національному рівні.

«Ми також просимо EBCOG як організацію вжити конкретних заходів, щоб допомогти колегам в українських лікарнях продовжити роботу у пологових відділеннях, неонатальних відділеннях та відділеннях гінекології», – йдеться у заяві.

Підвал лікарні у Кисві, де лежать роділлі

Профілактика і терапія масивних акушерських кровотеч у випадках placenta percreta 3b

О.В. Голяновський¹, А.О. Гончаренко¹, О.Ю. Качур²

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

²Київський обласний перинатальний центр

Мета дослідження: зменшення інтра- і післяопераційних ускладнень, масивної інтраопераційної крововтрати під час абдомінального розродження вагітних з placenta percreta 3b із використанням ендovasкулярної методики тимчасової балонної оклюзії інфраренального відділу черевної аорти.

Матеріали та методи. Проведено донний кесарів розтин у 21 вагітної з діагностованою placenta percreta і пророщенням у передміхурову клітковину, частковим прирощенням до задньої стінки сечового міхура (ступінь інвазії 3b). До основної групи увійшли 7 вагітних, яким було проведено нижньосерединну лапаротомію і кесарів розтин у дні матки з балонною оклюзією інфраренального відділу черевної аорти після вилучення плода й подальшим проведенням гістеректомії без придатків матки і пластикою дна сечового міхура. До групи порівняння – 14 вагітних, яким виконано кесарів розтин у дні матки без проведення попередньої балонної оклюзії черевної аорти з подальшим виконанням гістеректомії без придатків матки й ушиванням дефекту дна сечового міхура у ділянці його пророщення плацентарною тканиною.

Вагітні обох груп були репрезентативними за віком, паритетом, соматичною патологією. Діагноз у всіх випадках підтверджено даними ультразвукового дослідження з доплерометрією та магнітно-резонансною томографією. Усіх вагітних було розроджено у терміні 36–37 тиж гестації.

У статті також представлено клінічний випадок: розродження вагітної з placenta percreta та пророщенням у задню стінку сечового міхура із використанням інноваційної методики для мінімізації крововтрати, яке було проведено у Київському обласному перинатальному центрі.

Результати. Доведено, що розродження шляхом донного кесарева розтину з балонною оклюзією черевної аорти й подальшим проведенням гістеректомії без придатків матки і пластикою дна сечового міхура зменшує об'єм крововтрати (з 1758,0±110,0 мл до 955,0±70,0 мл), тривалість хірургічного втручання (з 112,0±11,0 хв до 87,0±9,0 хв), час перебування у стаціонарі (з 11±2 доби до 7±1 доби), необхідність у гемотрансфузії та покращує віддалені наслідки.

Висновки. Запропонована інноваційна технологія проведення тимчасової балонної оклюзії інфраренального відділу черевної аорти після виконання донного кесарева розтину і подальшої гістеректомії без придатків матки у жінок з placenta percreta 3b суттєво зменшує об'єм крововтрати, вірогідність розвитку масивної кровотечі, пошкоджень суміжних органів, тривалість оперативного втручання та перебування у стаціонарі.

Ключові слова: placenta percreta, placenta accreta spectrum disorder, передлежання плаценти, масивна акушерська кровотеча, балонна оклюзія аорти, аргоноплазмова коагуляція тканин.

Prevention and therapy of massive obstetric bleeding with placenta percreta 3b

O.V. Golyanovskiy, A.O. Goncharenko, O.Yu. Kachur

The objective: to reduce the intra- and postoperative complications, massive intraoperative blood loss during abdominal delivery of pregnant women with placenta percreta 3b using endovascular technique of temporary balloon occlusion of the infrarenal abdominal aorta.

Materials and methods. Caesarean section in the uterus fundus was performed in 21 pregnant women with placenta percreta and invasion of perivesical tissue, partial invasion to the posterior wall of the bladder (degree of invasion 3b).

The main group included 7 pregnant women who had lower median laparotomy and caesarean section in the uterine fundus with balloon occlusion of the infrarenal abdominal aorta after fetal removal and subsequent hysterectomy without uterine appendages and bladder fundus plastics. The comparison group included 14 pregnant women with caesarean section in the uterus fundus without prior balloon occlusion of the abdominal aorta with subsequent hysterectomy without uterine appendages and suturing of the bladder fundus defect in the area of its invasion of placental tissue.

Pregnant women of both groups were representative for age, parity, somatic pathology. The diagnosis in all cases was confirmed by ultrasound examination with Doppler and magnetic resonance imaging. All pregnant women were delivered in 36-37 weeks of gestation.

The article also presents a clinical case: delivery of a pregnant woman with placenta percreta and invasion in the posterior wall of the bladder using an innovative technique to minimize blood loss, which was conducted at the Kyiv Regional Perinatal Center.

Results. It was determined that delivery by caesarean section with balloon occlusion of the abdominal aorta and subsequent hysterectomy without uterine appendages and bladder fundus plastics reduces blood loss (from 1758.0±110.0 ml to 955.0±70.0 ml), duration of surgery (from 112.0±11.0 min to 87.0±9.0 min), duration of hospitalization (from 11±2 days to 7±1 days), the need for blood transfusions and improves long-term consequences.

Conclusions. Innovative technology for temporary balloon occlusion of infrarenal abdominal aorta after cesarean section in the uterus fundus and subsequent hysterectomy without uterine appendages in women with placenta percreta 3b significantly reduces blood loss, the likelihood of massive bleeding, organ damage, duration of hospitalization.

Keywords: placenta percreta, placenta accreta spectrum disorder, placenta previa, massive obstetric bleeding, balloon aortic occlusion, argonoplasmic tissue coagulation.

Профилактика и терапия массивных акушерских кровотечений при placenta percreta 3b О.В. Голяновский, А.О. Гончаренко, О.Ю. Качур

Цель исследования: уменьшение интра- и послеоперационных осложнений, массивной интраоперационной кровопотери при абдоминальном родоразрешении беременных с placenta percreta 3b с использованием эндоваскулярной методики временной баллонной окклюзии инфраренального отдела брюшной аорты.

Материалы и методы. Проведено донное кесарево сечение у 21 беременной с диагностированной placenta percreta и проращением в предстательную клетчатку, частичным приращением к задней стенке мочевого пузыря (степень инвазии 3b). В основную группу вошли 7 беременных, которым была проведена нижнесрединная лапаротомия и кесарево сечение в дне матки с баллонной окклюзией инфраренального отдела брюшной аорты после извлечения плода и последующим проведением гистерэктомии без придатков матки и пластикой дна мочевого пузыря. В группу сравнения – 14 беременных, которым выполнено кесарево сечение в дне матки без проведения предварительной баллонной окклюзии брюшной аорты с последующим выполнением гистерэктомии без придатков матки и ушиванием дефекта дна мочевого пузыря в области его проращения плацентарной тканью.

Беременные обеих групп были репрезентативными по возрасту, паритету, соматической патологии. Диагноз во всех случаях подтвержден данными ультразвукового исследования с доплерометрией и магнитно-резонансной томографией. Всех беременных родоразрешили в сроке 36–37 нед гестации.

В статье также представлен клинический случай: родоразрешение беременной с placenta percreta и проращением в заднюю стенку мочевого пузыря с использованием инновационной методики для минимизации кровопотери, проведенное в Киевском областном перинатальном центре.

Результаты. Доказано, что родоразрешение путем донного кесарева сечения с баллонной окклюзией брюшной аорты и последующим проведением гистерэктомии без придатков матки и пластикой дна мочевого пузыря уменьшает объем кровопотери (с 1758,0±110,0 мл до 955,0±7 мл), длительность хирургического вмешательства (с 112,0±11,0 мин до 87,0±9,0 мин), время пребывания в стационаре (с 11±2 дня до 7±1 день), необходимость в гемотрансфузии и улучшает отдаленные последствия.

Выводы. Предложенная инновационная технология проведения временной баллонной окклюзии инфраренального отдела брюшной аорты после выполнения донного кесарева сечения и последующей гистерэктомии без придатков матки у женщин с placenta percreta 3b существенно уменьшает объем кровопотери, вероятность развития массивной кровопотери, повреждения соседних органов, длительность оперативного вмешательства и пребывания в стационаре.

Ключевые слова: placenta percreta, placenta accreta spectrum disorder, предлежание плаценты, массивное акушерское кровотечение, баллонная окклюзия аорты, аргоноплазменная коагуляция тканей.

Особливе місце серед причин акушерських кровотеч, що призводять до материнської смертності як інтраопераційно, так і у ранній післяпологовий період посідає патологія плацентації. Частота аномального прикріплення плаценти становить 1–2% від загальної кількості кровотеч. Водночас патологія плацентації і аномально інвазивна плацента (placenta previa; placenta accrete spectrum) є однією з основних причин масивних акушерських кровотеч (МАК) – 45%, а 50% жінок з аномально інвазивною плацентою (АІП) потребують масивної інфузійно-трансфузійної терапії (ІТТ). Середня інтраопераційна крововтрата за наявності цієї тяжкої акушерської патології за даними останнього систематичного огляду становить 3500,0 мл, а коливання крововтрати знаходяться у межах 1100,0 – 7000,0 мл. Також високі показники материнської смертності за наявності АІП, які за останніми даними становлять 7,0% (R. Silver, 2017).

Якими б не були дані про частоту вродження плаценти, всі дослідники справедливо зазначають збільшення випадків цього ускладнення за останні 50 років у зв'язку з частим розродженням шляхом кесарева

розтину (КР) у нижньому сегменті матки [1]. Паралельно зростанню частоти КР, що виконаний у нижньому сегменті матки, підвищується і частота плацентації у нижньому сегменті матки – placenta praevia. R. U. Khan, H. El-Refaey навели відомості про те, що placenta accreta спостерігається у 15% жінок з placenta praevia [2]. S. L. Clark та співавтори представили дані про те, що при передлежанні плаценти і наявності одного рубця на матці після КР ймовірність вродження плаценти становить 24%, зі збільшенням числа операцій в анамнезі ризик зростає і сягає 67% за наявності чотирьох і більше рубців [3].

При патоморфологічному дослідженні матки або її видаленій частини з плацентою, що вросла, багато років у нашій країні і за кордоном було прийнято виділяти наступні ступені вродження плаценти:

- placenta accreta – щільне прикріплення плаценти, за якого межі між компактным шаром децидуальної оболонки і ворсин хоріона немає;
- placenta increta – ворсини хоріона проникають у м'язовий шар;
- placenta percreta – ворсини хоріона проростають міометрій, досягаючи серозного шару, а пророста-

ючи його, уражують сусідні органи, частіше – задню стінку сечового міхура [4].

Проте на сьогодні існує більш сучасна та вдала класифікація. Процес уточнення звітних даних про placenta accreta у міжнародній літературі почався нещодавно з розроблення системи градації клінічної діагностики placenta accreta spectrum (PAS) [9]. Класифікація, представлена нижче, була розроблена та розглянута членами консенсус-панелі FIGO Placenta Accreta Spectrum Diagnosis and Management Expert [10].

Загальна класифікація PAS

Клас 1: Щільно прикріплена плацента (placenta adherenta or creta)

Клінічні критерії

1. При вагінальних пологах
 - Відсутність відділення плаценти після уведення окситоцину та контрольованої тракції за пуповину.
 - Спроби ручного видалення плаценти призводять до масивної кровотечі з місця прикріплення плаценти, що вимагає механічних або хірургічних втручань.
2. Якщо потрібна лапаротомія (у тому числі для КР):
 - Як і вище.
 - Макроскопічно матка не проявляє здуття над плацентарним ложем (плацента не «пролабує»), плацентарна тканина не візуалізується через поверхню матки, неоваскуляризація відсутня.

Гістологічні критерії

1. Мікроскопічне дослідження препаратів плацентарного ложа після гістеректомії показує розширені ділянки без децидуальної оболонки між ворсинчастою тканиною і міометрієм з плацентарними ворсинками, які прикріплені безпосередньо до поверхневого міометрія.
2. Діагноз не може бути встановлено лише на підставі щойно народженого посліду або даних випадково взятої біопсії з плацентарного ложа.

Клас 2: Аномально інвазивна (вросла) плацента (Increta)

Клінічні критерії

За лапаротомії:

1. Аномальні макроскопічні знахідки на плацентарному ложі: синювато-фіолетове забарвлення, здуття (плацента «пролабує»).
2. Значна гіперваскуляризація (щільно розташовані судинні сплетення або декілька судин, що лежать паралельно краніокаудально у серозній оболонці матки).
3. Не вдається візуалізувати плацентарну тканину через серозну оболонку матки.
4. Контрольована тракція призводить до того, що матка вивертається без відділення плаценти (так звана ознака вм'ятини).

Гістологічні критерії

У препараті після гістеректомії або часткової резекції міометрія у ділянці врослення візуалізуються плацентарні ворсинки поміж м'язових волокон і в просвіті судин матки (радіальних або аркуатних артеріях).

Клас 3: Аномально інвазивна (проросла) плацента (Percreta)

Клас 3a: Обмежено серозною матки

Клінічні критерії

За лапаротомії:

1. Аномальні макроскопічні знахідки на серозній оболонці матки, плацентарна тканина візуалізується на поверхні матки.
2. Відсутність залучення задньої стінки сечового міхура (чітко може бути визначена хірургічна площина між міхуром і маткою).

Гістологічні критерії

На препараті після гістеректомії візуалізується ворсинчаста тканина всередині серозної оболонки матки або з наскрізним пророщенням.

Клас 3b: З інвазією у сечовий міхур

Клінічні критерії

За лапаротомії:

1. Ворсини плаценти, що проростають у сечовий міхур, але не залучено інші органи.
2. Хірургічна площина не може бути чітко ідентифікована між сечовим міхуром і маткою.

Гістологічні критерії

На препараті після гістеректомії ворсини плаценти проростають серозну оболонку матки і врастають у стінку сечового міхура або уретерів.

Клас 3c: З інвазією в інші тазові тканини/органи

Клінічні критерії

За лапаротомії:

Плацентарні ворсинки проростають в широку зв'язку, стінку піхви, тазову клітковину або будь-який інший орган малого таза (з або без пророщення у сечовий міхур).

Гістологічні критерії

У препараті після гістеректомії візуалізуються ворсини плаценти, що проростають серозну оболонку матки і врастають у тканини/органи малого таза (з або без врослення у сечовий міхур).

(Для цілей цієї класифікації поняття «матка» включає в себе тіло і шийку матки.)

Процес патології плацентациї впливає як на анатомію частини плаценти, так і на розвиток глибокої циркуляції матки [7]. Ділянка пророщення не буде спонтанно відділятися при народженні, і будь-яка спроба зробити це може призвести до швидкої неконтрольованої кровотечі з глибоких судин матки або з неоваскуляризації навколо ділянки пророщення. Чим глибше і більше пророщення у стінки матки, тим вище ризики тяжких геморагічних ускладнень і необхідності проведення екстреної гістеректомії.

Щоб уникнути непотрібного складного хірургічного втручання, клініцисти повинні диференціювати placenta percreta і так зване маткове вікно, яке є ділянкою дехіценції (стоншення) після попереднього КР з нормальною плацентациєю у нижньому сегменті матки. В останньому оточуюча маткова тканина виглядає відносно нормальною, без грубих судинних змін (гіперваскуляризація, великі судини, ділянки неоваскуляризації) або вип'ячування плаценти. Якщо плацента

у кінцевому підсумку відділяється вручну повністю або шматками у кінці КР або протягом 24 год, навряд чи це було пророщення.

На клінічних базах кафедри акушерства та гінекології №1 Національного університету охорони здоров'я (НУОЗ) України імені П.Л.Шупика розроблені діагностичні критерії PAS (за даними ультразвукового, доплерометричного та МРТ-досліджень) та алгоритми проведення абдомінального розродження у разі часткового прирощення плаценти (pl. accreta) і пророщення плаценти (pl. percreta).

Існуючі сьогодні різні підходи до лікування та профілактики геморагічних ускладнень на тлі PAS розроблені недостатньо і потребують удосконалення з прогнозуванням їхнього розвитку та впровадженням покровокого алгоритму дій у разі наявності даної патології. Тому важливе практичне значення має допологова діагностика і алгоритм розродження таких вагітних залежно від глибини інвазії плацентарної тканини у міометрії.

Мета дослідження: зменшення інтра- і післяопераційних ускладнень, масивної інтраопераційної крововтрати під час абдомінального розродження вагітних з placenta percreta 3b із використанням ендovasкулярної методики тимчасової балонної оклюзії інфраренального відділу черевної аорти.

Представлено клінічний випадок – розродження вагітної з placenta percreta та пророщенням у задню стінку сечового міхура із використанням інноваційної методики для мінімізації крововтрати, яке було проведено у Київському обласному перинатальному центрі (КОПЦ).

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

На клінічних базах кафедри НУОЗ України імені П.Л. Шупика розроблено діагностичні критерії АІП (за даними ультразвукового, доплерометричного та МРТ-досліджень) та алгоритми проведення абдомінального розродження у разі часткового прирощення плаценти (placenta accreta) і пророщення плаценти (placenta percreta).

Протягом 2018–2021 рр. проведено донний КР у 21 вагітної з діагностованою placenta percreta і пророщенням передміхурової клітковини, частковим прирощенням до задньої стінки сечового міхура (за класифікацією FIGO – ступінь інвазії 3b).

До основної групи увійшли 7 вагітних з placenta percreta, яким було проведено нижньосерединну лапа-

ротомію і КР у дні матки з балонною оклюзією інфраренального відділу черевної аорти після вилучення плода й подальшим проведенням гістеректомії без придатків матки і пластикою дна сечового міхура. До групи порівняння увійшли 14 вагітних також з підтвердженим діагнозом placenta percreta і розродженням шляхом КР у дні матки без проведення попередньої балонної оклюзії черевної аорти з подальшим виконанням гістеректомії без придатків матки й ушиванням дефекту дна сечового міхура у ділянці його пророщення плацентарною тканиною.

Вагітні обох груп були репрезентативними за віком, паритетом, соматичною патологією. Середній вік жінок становив 31,5±3,4 року. Усі вагітні мали в анамнезі від одного до трьох КР; перебіг інтра- і післяопераційного періодів – без ускладнень.

Діагноз у всіх випадках підтверджено даними УЗД з доплерометричним дослідженням і проведенням магнітно-резонансної томографії (МРТ) з навантаженням магнітного поля 3 Тесла без контрастування. Усіх вагітних було розроджено у терміні 36–37 тиж гестації з проведенням ендотрахеального наркозу.

Достовірність результатів (p) розраховували за t-критерієм Стьюдента, достовірними вважали відмінності при p<0,05.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Основні дані проведеного клінічного дослідження випадків АІП (placenta percreta) представлено у табл. 1.

В основній групі було прооперовано 7 вагітних з PAS, 6 з них з глибиною інвазії 3b та 1 випадок – 3c за класифікацією FIGO. У контрольній групі було 14 жінок з PAS, з них 5 випадків з глибиною інвазії 3a та 9 випадків – 3b за класифікацією FIGO. Усім вагітним з основної групи була проведена балонна оклюзія інфраренального відділу аорти з подальшим КР та гістеректомією без придатків. У середньому крововтрата становила 955±70 мл. У групі порівняння середня крововтрата – 1758±110 мл, що майже вдвічі більше, ніж в основній групі (p< 0,01). Було проведено 1 гемотрансфузію в основній групі та 3 у групі контролю відповідно.

Тривалість хірургічного втручання у середньому становила 87,0±9,0 хв в основній групі та 112±11,0 хв у контрольній, а отже, застосування балонної оклюзії дозволяє зменшити час перебування в операційній та

Таблиця 1

Результати абдомінального розродження вагітних з placenta percreta у групах дослідження

Основні показники	Основна група, $n_1 = 7$	Група порівняння, $n_2 = 14$
Середня крововтрата, мл	955,0±70,0	1758,0±110,0
Проведення гемотрансфузій	1 випадок	12 випадків
Тривалість хірургічного втручання, хв	87,0±9,0	112,0±11,0
Оцінка новонародженого за шкалою Арга на 1-й хв, бали	7±1	7±1
Тривалість перебування у стаціонарі, ліжко-дні	7±1	11±2
Кількість віддалених ускладнень	--	3 випадки



Рис. 1. Ехограма: відсутність гіпоехогенної ретроплацентарної зони міометрія

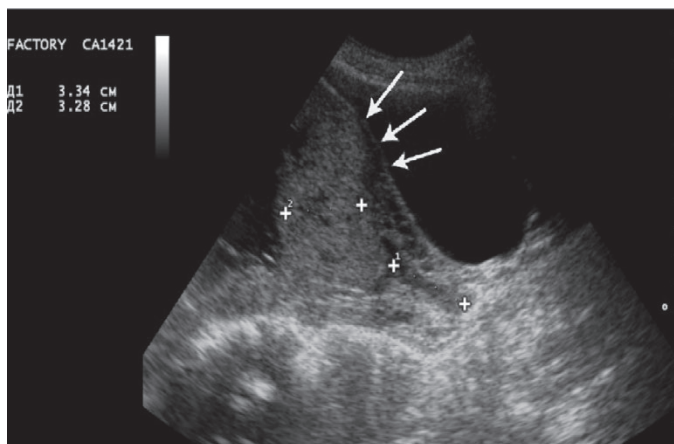


Рис. 2. Ехограма: стоншення межі між маткою і сечовим міхуром

ризиків виникнення віддалених наслідків: 0 в основній групі та 3 у контрольній групі. Оцінка новонароджених в обох групах не відрізнялась. Тривалість перебування у стаціонарі в основній групі нижча – 7 ± 1 доба та 11 ± 2 доби відповідно.

Усім вагітним була проведена гістеректомія без придатків та перев'язування внутрішніх клубових артерій, оскільки, на нашу думку, за наявності великої ділянки пророщення проведення органозберігального лікування неможливе.

Клінічний випадок

Вагітна Є., 1986 р.н. (32 роки), госпіталізована у відділення патології вагітності КОЦОЗМіД 5.06.2018р. за направленням головного акушера-гінеколога Чернігівської області з попереднім діагнозом: «Вагітність ІІІ, 35–36 тиж, оперована матка (кесарів розтин у 2014 р.). Повне передлежання плаценти. Аномально інвазивна плацента у ділянці післяопераційного рубця. Пророщення сечового міхура? Анемія легкого ступеня» для подальшого дообстеження та визначення плану і об'єму оперативного лікування.

Вагітній у КОПЦ було проведено клініко-лабораторне обстеження у повному обсязі, проведено УЗД, за результатами якого було підтверджено та виявлено ознаки АПІ (pl. percreta), а саме: відсутність нормальної гіпоехогенності ретроплацентарного простору, стоншення межі між маткою та сечовим міхуром, «розмитість» контурів задньої стінки сечового міхура (рис. 1, 2).

За даними доплерометрії встановлено гіперваскуляризацію нижнього сегмента матки, наявність дифузного інтраплацентарно-лакунарного кровообігу з високошвидкісним турбулентним потоком венозного типу, патологічне судинне з'єднання плаценти із сечовим міхуром з низькорезистентним артеріальним плацентарним кровообігом (рис. 3).

У комплекс обстежень було включено МРТ без контрастування, обстеження проводили з використанням апарата МРТ «Toshiba Vantage Titan 3T» з напруженістю магнітного поля 3 Тесла та градієнтними котушками амплітудою 30 мТ/м. За даними МРТ виявлено опуклість стінки матки, темні внутрішньопла-

центарні смуги (T_2 -зважених зображень), що також підтвердило діагноз pl. percreta з прирощенням до задньої стінки сечового міхура (рис. 4).

За результатами лабораторного обстеження було встановлено анемію легкого ступеня тяжкості: НЬ – 92 г/л; Ер – $3,1 \cdot 10^{12}$ /л; Нт – 30; Л-ти – $9,0 \cdot 10^{12}$ /л.

У результаті проведених досліджень встановлено клінічний діагноз: «Вагітність ІІІ, 36 тиж. Нестійке положення плода. Оперована матка (КР у 2014 р.). Повне передлежання плаценти. Аномально інвазивна плацента: pl. percreta з пророщенням у задню стінку сечового міхура. ОАА (ранній викидень у 2012 р.) Анемія легкого ступеня. Міопія легка. Дифузний зоб».

У зв'язку зі встановленим діагнозом розроблено план розродження:

1. Плановий КР у терміні 37–38 тиж вагітності (14.06.18 р.) у дні матки з подальшою гістеректомією без придатків матки, з пластикою сечового міхура та проведенням пошарової аргоноплазмової коагуляції тканин (Апарат «Фотек ЕА142»).
2. Консультація судинного хірурга для проведення тимчасової балонної оклюзії інфраренального відділу черевної аорти з метою зменшення кровотрати під час КР.
3. Консультація уролога інтраопераційно.
4. Корекція анемії легкого ступеня.
5. Обсяг оперативного втручання визначити під час операції.
6. Заготувати свіжозаморожену плазму та еритроцитарну масу А(ІІ) Rh(+) на випадок кровотрати.
7. Тривалість балонної оклюзії черевної аорти не повинна перевищувати 90 хв згідно з рекомендацією судинного хірурга.

Протокол операції від 14.06.2018 р. 11¹⁰ - 13²⁵

Операція: Тимчасова балонна оклюзія інфраренального відділу черевної аорти. Серединна лапаротомія. Донний КР. Гістеректомія без придатків матки. Білатеральне перев'язування аа. Іііаса interna. Пластика сечового міхура. Дренування черевної порожнини.

Діагноз після операції: Пологи ІІ, 37 тиж, патологічні у тазовому передлежанні. Оперована матка (КР

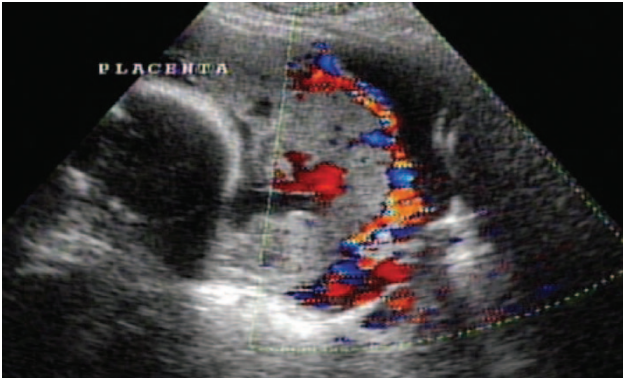


Рис. 3. Ехограма: гіперваскуляризація нижнього сегмента матки

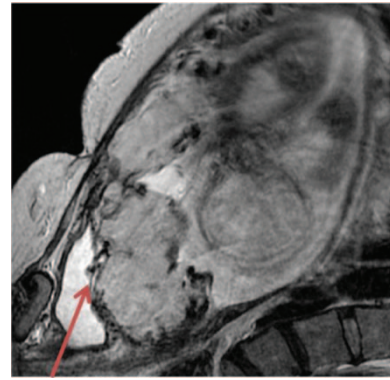


Рис. 4. МР-томограма: «набухання» нижнього сегмента матки, заповненого плацентарною тканиною, з нечітким контуром задньої стінки сечового міхура



Рис. 5. Уведення ангиографічного провідника 0.035” у черевну аорту через стегнову артерію

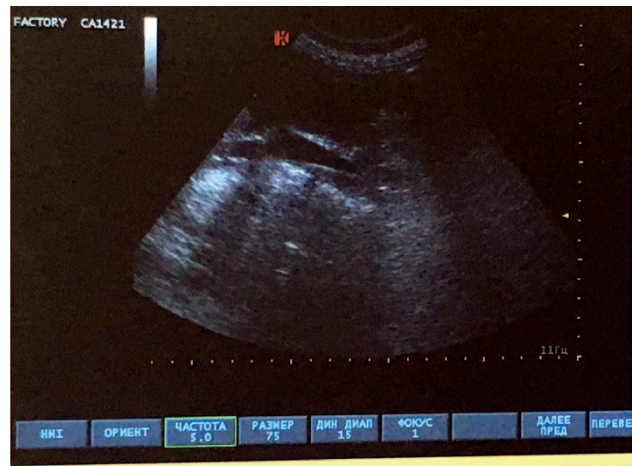


Рис. 6. Двопросвітний балон-катетер F8 уведено в інфраренальний відділ черевної аорти під контролем ультразвукового датчика



Рис. 7. Пророщення плацентою нижнього сегмента матки, передміхурової клітковини з множинною васкуляризацією («Carpus medusae»)

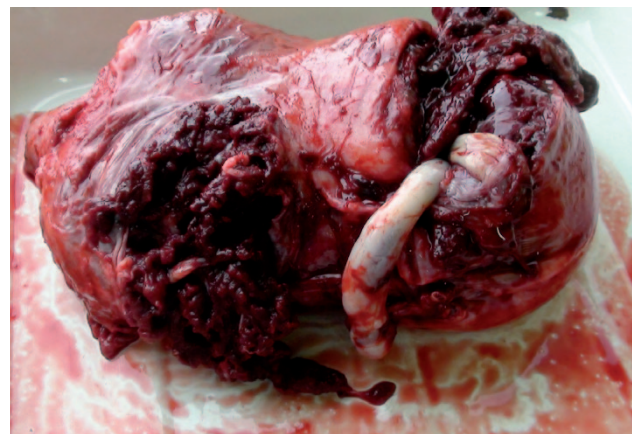


Рис. 8. Макропрепарат матки без придатків з ділянкою пророщення плацентою передньої стінки матки, передміхурової клітковини і донним КР

у 2014 р.) Повне передлежання плаценти. Аномально інвазивна плацента. Pl. percreta 3b. ОАА (ранній викидень у 2012 р.). Анемія легкого ступеня. Міопія легка. Дифузний зоб.

Наркоз: ендотрахеальний + НЛА.

Хід операції

I. Балонна оклюзія черевної аорти.

З метою мінімізації крововтрати під час акушерської операції за участю судинних хірургів було виконано ендovasкулярне втручання – тимчасова балонна оклюзія інфраренального відділу черевної аорти під контролем ультразвукового дослідження (апарат Imagic Agile, “Kontron” – 2011 р. у режимі двовимірної візуалізації: трансабдомінальне сканування з частотою датчика 3,5 МГц).

Перед проведенням КР черезшкірним пункційним доступом за Сельдингером під місцевою анестезією розчином новокаїну 0,5% – 20,0 через праву загальну стегнову артерію у черевну аорту уведений ангиографічний провідник 0.035» (рис. 5).

Під контролем ультразвукового фазового датчика 5 МГц у черевну аорту проведено двопросвітний балон-катетер – “Reliant™ stent graft balloon catheter” виробництва фірми “Medtronic”, США (рис. 6).

Згідно з інструкцією виробника, даний балон-катетер призначений для розправлення аортальних стент-графтів у випадках ендопротезування аневризми черевної аорти, а також для тимчасової оклюзії аорти та інших великих судин. Виріб являє собою катетер діаметром 8F і довжиною 100 см, на дистальному кінці якого змонтований низькопрофільний комплаєнсний поліуретановий балон, який можна роздути у діапазоні від 10 до 46 мм (залежно від діаметра судини).

II. Серединна лапаротомія. Донний кесарів розтин. Гістеректомія без додатків матки. Перев'язування внутрішніх клубових артерій.

Операційне поле тричі оброблено розчином антисептика. Серединним лапаротомічним доступом проведено пошаровий розтин передньої черевної стінки. У рану передлежить вагітна матка з вираженим судинним сплетенням «голова медузи» у ділянці рубця нижнього сегмента з переходом на сечовий міхур. Проведено розріз у ділянці дна матки (донний КР). Вилились прозорі навколоплідні води. За підведену головку виведена та вилучена жива доношена дівчинка масою тіла 2870 г, зростом 50 см, 8/8 балів за шкалою Апгар. Новонароджена відділена від матері та передана акушерці і неонатологу. Матка виведена у рану.

З метою зменшення об'єму крововтрати на тлі вродження плаценти внутрішньовенно уведена транексамова кислота 1,0 г. Ураховуючи явні ознаки пророщення плаценти передньої стінки матки, передміхурової клітковини, задньої стінки сечового міхура з вираженою множинною васкуляризацією венозними і артеріальними судинами, що нагадує “Сарут medusae”, та зважаючи на значну площу пророщення передньої стінки матки (близько 12 см у діаметрі), прилеглої передміхурової і параметральної клітковини, було вирішено провести гістеректомію без додатків матки (рис. 7).

Після проведення донного КР і народження плода було уведено 2500 ОД гепарину і балон був роздутий фізіологічним розчином відразу над біфуркацією черевної аорти до повного перекриття у ній кровотоку (хірурги пропальпували роздутий балон овоїдної форми довжиною близько 3,0 см), але без блокування кровотоку по верхній брижовій і ниркових артеріях. Протягом акушерської операції кожні 25 хв здували балон приблизно на 30 с для відновлення кровотоку та запобігання тромбозу в артеріях таза і нижніх кінцівок. Під час здування балона відзначали посилення кровотечі з артерій плаценти у зоні основного (акушерського) хірургічного втручання. У той самий час на тлі роздутого балона кровотеча була незначною, що дозволило успішно виконати видалення матки без додатків разом з плацентою, що проросла у задню стінку сечового міхура.

Проведена гістеректомія без додатків. Затиснуті, пересічені, лігвані круглі маткові зв'язки, власні зв'язки яєчників з матковими трубами. Очеревина заднього листка широких маткових зв'язок роз'єднана. Затиснуті, розітнуті, лігвані судини матки і верхні відділи кардинальних зв'язок. Затиснуті, пересічені, лігвані крижово-маткові зв'язки. На рівні піхвових склепінь виконана гістеректомія без додатків. Культя піхви зашита безперервним вікриловим швом.

Під час вилучення матки виявлено проростання плаценти у сечовий міхур (рис. 8). Проведена пластика та ушивання сечового міхура за присутності уролога. З метою профілактики рецидиву кровотечі та можливого розвитку коагулопатичної кровотечі проведено білатеральне перев'язування аа. iliacae internae на 1-у рівні (після здування балона і відновлення кровотоку у черевній аорті).

Туалет черевної порожнини. Підрахунок серветок та інструментів – всі у наявності. Дренування черевної порожнини через культю піхви. Черевна стінка пошарово відновлена. Аргоноплазмове оброблення тканин пошарово (культі зв'язок, культя піхви, апоневроз, підшкірно-жирова клітковина). На шкіру – косметичний внутрішньошкірний вікриловий шов. Асептична пов'язка.

Загальна крововтрата 1100,0 мл відновлена збалансованими кристалоїдами, плазмозамінниками – препаратами модифікованої желатини (800,0 мл) і одною дозою однокрупної еритроцитарної маси. Сеча виведена катетером 500,0, сукровична.

Перебіг раннього післяопераційного періоду без ускладнень – з постійним катетером сечового міхура протягом 5 діб. Дренаж з черевної порожнини вилучено на 2-у добу – відсутність виділень. Після вилучення сечового катетера – самостійне сечовипускання без ускладнень. На 4-у добу результат аналізу сечі – без патологічних змін. Анемія середнього ступеня тяжкості (Hb = 81 г/л) коригована сахаратом тривалентного заліза (200 мг) через день, тричі. На 81-у добу після операційного періоду рівень Hb – 101 г/л; Ер – 3,7 · 10¹²/л; Ht – 38; Л-ти – 7,5 · 10⁹/л.

На 3-ю добу пацієнтка була переведена з палати інтенсивної терапії у післяпологове відділення у задовільному стані. Заживлення внутрішньошкірного шва

післяопераційної рани рег ргітам. Виписана на 7-у добу після операції у задовільному стані разом з новонародженою.

Резюме пологів. Вагітність III, 37 тиж. Нестійке положення плода. Оперована матка (КР у 2014 р). Повне передлежання плаценти. Аномально інвазивна плацента (АІП): Pl. percreta з пророщенням задньої стінки сечового міхура. ОАА (ранній викидень у 2012 р.) Анемія легкого ступеня. Міопія легкого ступеня. Дифузний зоб.

Операція: 16.06.2018р. Тимчасова балонна оклюзія інфраренального відділу черевної аорти. Серединна лапаротомія. Донний КР. Гістеректомія без додатків матки. Білатеральне перев'язування аа. Іліасе internaе. Пластика сечового міхура. Дренування черевної порожнини. Аргоноплазмова коагуляція тканин. ЗК – 1300,0 мл (відновлена збалансованими кристалідами, плазмозамінниками, одноступеню еритроцитарною масою). *Наркоз:* ендотрахеальний + НЛА.

Народилася жива доношена дівчинка масою тіла 2870 г, зростом 50 см, 8/8 балів за шкалою Апгар. Перебіг післяопераційного періоду – без ускладнень. Репарація внутрішньошкірного шва післяопераційної рани рег ргітам. Виписана на 7-у добу після операції у задовільному стані разом з новонародженою.

ВИСНОВКИ

1. Допологова діагностика аномально інвазивної плаценти у II і III триместрах вагітності є визначальною для розроблення алгоритму розродження вагітної за органозберігальною або радикальною методиками, що залежить від глибини інвазії плацентарної тканини в міометрій або за його межі. Сучасна діагностика PAS базується на па-

тогномонічних ознаках за даними УЗД, доплерометрії та магнітно-резонансної томографії (МРТ).

2. Зважаючи на велику вірогідність розвитку геморагічних ускладнень, коагулопатичної кровотечі і, в більшості випадків, неможливості проведення органозберігальної операції на тлі pl. percreta, у сучасному акушерстві йде активний пошук і впровадження найбільш ефективного алгоритму розродження вагітних з цією патологією.

Запропонована нами інноваційна технологія проведення тимчасової балонної оклюзії інфраренального відділу черевної аорти (за участю судинних хірургів) після виконання донного кесарева розтину і подальшої гістеректомії без додатків матки суттєво зменшує об'єм крововтрати, вірогідність розвитку масивної кровотечі та пошкодження суміжних органів, тривалість оперативного втручання та перебування у стаціонарі.

3. Мультидисциплінарний підхід у разі діагностованої pl. percreta з ознаками врошення плацентарної тканини у суміжні органи та клітковину малого таза із залученням судинних хірургів, урологів, трансфузіологів, анестезіологів є, з сучасних позицій, найбільш оптимальним для мінімізації виникнення можливих ускладнень.

Необхідно проводити подальші клінічні дослідження щодо розроблення найбільш ефективних алгоритмів розродження вагітних з аномально інвазивною плацентою – PAS – залежно від глибини інвазії плацентарної тканини у міометрій або за його межі з метою зменшення об'єму крововтрати та вірогідності виникнення тяжких інтра- та післяопераційних ускладнень, а в деяких випадках – проведення органозберігальних операцій зі збереженням репродуктивної функції жінки.

Відомості про авторів

Голяновський Олег Володимирович – Кафедра акушерства та гінекології № 1 Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, м. Київ; тел.: (044) 489-35-64. *E-mail:* obstet.gynec.1@gmail.com
ORCID: 0000-0002-5524-4411

Качур Олександр Юрійович – Київський обласний перинатальний центр, м. Київ; тел.: (044) 489-35-64. *E-mail:* obbroddom.adm@gmail.com

Гончаренко Анна Олегівна – Кафедра акушерства та гінекології № 1 Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, м. Київ; тел.: (044) 489-35-64. *E-mail:* savonik2015@gmail.com

Information about the authors

Golyanovskiy Oleg V. – Department of Obstetrics and Gynecology №1 Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv; tel.: (044) 489-35-64. *E-mail:* obstet.gynec.1@gmail.com
ORCID: 0000-0002-5524-4411

Kachur Oleksandr Yu. – Kyiv Regional Perinatal Center, Kyiv; tel.: (044) 489-35-64. *E-mail:* obbroddom.adm@gmail.com

Goncharenko Anna O. – Department of Obstetrics and Gynecology №1 Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv; tel.: (044) 489-35-64. *E-mail:* savonik2015@gmail.com

ПОСИЛАННЯ

1. Aylomazyan EK. Neotlozhnaya pomoshch pri ekstremalnykh sostoyaniyakh v akusherской практике: rukovodstvo. 4-ye izd., pererab. i dop. Sankt-Peterburg: SpetsLit; 2007. 400 s.
2. Holyanovskiy OV, Mekhedko W, Ivankova IM. Rozrodzhennya vahitnykh pry istynnomu pryroshchenni platsenty (ohlyad literatury). V: Zbirnyk naukovykh

prats spivrobotnykiv NMAPO imeni PL Shupyka. Vyp. 21. Kyiv; 2012, s. 591-5.
3. Yeremin AA. Primeneniye polifunktsional'nogo elektrokhirurgicheskogo kombayna FOTEK YEA 142 v razlichnykh oblastyakh khirurgii: pos. dlya vrachey. Yekaterinburg; 2007. 27 s.
4. Holyanovskiy OV, Mekhedko W, Savonik AO, Honcharenko DO, Kucher

VM, Vereshchahin SV, ta in. Innovatsiyi rozrodzhennya vahitnykh zhinok z anomalno invazyvnoyu platsentoyu: Placenta Percreta (vypadok z praktyky). Zdorovya zhinky. 2018;132(5):19-24. doi 10.15574/HW.2018.132.19.
5. Golyanovskiy OV, Mekhedko W, Paladiy W, Vasyuk RA, Ivankova IN. Kombinirovannyi poetapnyy khirurgicheskyy

gemostaz pri chastichnom prirashchenii i predlezhanii platsenty. V: Tavricheskyy med-biol vestnik. T. 15, vyp 58, ch.1. Simferopol: Krymskiy federalnyy universitet im. V.I. Vernadskogo; 2013, s. 69-73.
6. Koryachkin VA, Strashnov VI. Intensivnaya terapiya ugrozhayushchikh sostoyaniy. Sankt-Peterburg: Sankt-Pe-

- terburgskoye meditsinskoye izdatelstvo; 2002. 288 s.
7. Kaminsky W, Holyanovskyy OV, Tkachenko RO, Chernov AV. Masyvni akusherski krovotechi. Kyiv: Triumf; 2010. 232 s.
8. Serov VN. Neotlozhnaya pomoshch v akusherstve i ginekologii: ratkoye rukovodstvo. Moskva: GEOTAR-Media; 2007. 256.
9. Clark SL, Koonings PP, Phelan JP. Placenta previa/accreta and prior cesarean section. *Obstet Gynecol.* 1985;66(1):89-92.
10. Collins SL, Stevenson GN, Al-Khan A, Illsley NP, Impey L, Pappas L, et al. Three-dimensional power doppler ultrasonography for diagnosing abnormally invasive placenta and quantifying the risk. *Obstet Gynecol.* 2015;126(3):645-53. doi: 10.1097/AOG.0000000000000962.
11. Miller DA. *Obstetric Hemorrhage.* 2001. 227 p.
12. Mahajan NN, Gaikwad NL, Mahajan KN, Soni RN. Internal iliac artery ligation for arresting postpartum haemorrhage. *BJOG.* 2007;114(7):906-7. doi: 10.1111/j.1471-0528.2007.01360.x.
13. Jauniaux E, Ayres-de-Campos D, FIGO Placenta Accreta Diagnosis and Management Expert Consensus Panel. FIGO consensus guidelines on placenta accreta spectrum disorders: Introduction. *Int J Gynecol Obstet.* 2018;140(3):261-4. doi: 10.1002/ijgo.12406.
14. Jauniaux E, Collins SL, Burton GJ. Placenta accreta spectrum: Pathophysiology and evidence-based anatomy for prenatal ultrasound imaging. *Am J Obstet Gynecol.* 2018;218(1):75-87. doi: 10.1016/j.ajog.2017.05.067.
15. Kayem G, Grange G, Goffinet F. [Management of placenta accreta]. *Gynecol Obstet Fertil.* 2007;35(3):186-92. doi: 10.1016/j.gyobfe.2007.01.021.
16. Mousa HA, Walkinshaw S. Major postpartum haemorrhage. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2001;13(6):595-603. doi: 10.1097/00001703-200112000-00008.
17. Oyelese Y, Smulian JC. Placenta previa, placenta accreta, and vasa previa. *Obstet Gynecol.* 2006;107(4):927-41. doi: 10.1097/01.AOG.0000207559.15715.98.
18. Holyanovskyy OV, Ivankova IM, Slobodyan YUV. Placenta praevia i Placenta accreta: suchasni metody diahnozyky i rozrodzhennya. *Zdorovya zhinky.* 2019;(5):7-12.
19. Sapmaz E, Celik H, Altungul A. Bilateral ascending uterine artery ligation vs. tourniquet use for hemostasis in cesarean myomectomy: a comparison. *J Reprod Med.* 2003;48(12):950-4.
20. Jauniaux E, Collins SL, Burton GJ. Placenta accreta spectrum: pathophysiology and evidence-based anatomy for prenatal ultrasound imaging. *Am J Obstet Gynecol.* 2018;218(1):75-87. doi: 10.1016/j.ajog.2017.05.067.
21. Silver RM, Branch DW. Placenta Accreta Spectrum. *N Engl J Med.* 2018;378(16):1529-36. doi: 10.1056/NEJMcp1709324.
22. Marcellin L, Delorme P, Bonnet MP, Grange G, Kayem G, Tsatsaris V, et al. Placenta percreta is associated with more frequent severe maternal morbidity than placenta accreta. *Am J Obstet Gynecol.* 2018;219(2):193.e1-9. doi: 10.1016/j.ajog.2018.04.049.
23. Hubinont C, Mhallem M, Baldin P, Debieve F, Bernard P, Jauniaux E. A clinico-pathologic study of placenta percreta. *Int J Gynaecol Obstet.* 2018;140(3):365-9. doi: 10.1002/ijgo.12412.
24. Shamshirsaz AA, Fox KA, Erfani H, Clark SL, Salமான B, Baker BW, et al. Multidisciplinary team learning in the management of the morbidly adherent placenta: outcome improvements over time. *Am J Obstet Gynecol.* 2017;216(6):612.e1-5. doi: 10.1016/j.ajog.2017.02.016.
25. Keag OE, Norman JE, Stock SJ. Longterm risks and benefits associated with cesarean delivery for mother, baby, and subsequent pregnancies: systematic review and meta-analysis. *PLoS Med.* 2018;15(1):e002494. doi: 10.1371/journal.pmed.1002494.
26. Baldwin HJ, Patterson JA, Nippita TA, Torvaldsen S, Ibiebele I, Simpson JM, et al. Maternal and neonatal outcomes following abnormally invasive placenta: a population-based record linkage study. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2017;96(11):1373-81. doi: 10.1111/aogs.13201.
27. Farquhar CM, Li Z, Lensen S, McLintock Claire, Pollock W, Peek MJ et al. Incidence, risk factors and perinatal outcomes for placenta accreta in Australia and New Zealand: a case-control study. *BMJ Open.* 2017;7(10):e017713. doi: 10.1136/bmjopen-2017-017713.
28. Jauniaux E, Bhide A. Prenatal ultrasound diagnosis and outcome of placenta previa accreta after cesarean delivery: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2017;217(1):27-36. doi: 10.1016/j.ajog.2017.02.050.
29. Cal M, Ayres-de-Campos D, Jauniaux E. International survey of practices used in the diagnosis and management of placenta accreta spectrum disorders. *Int J Gynaecol Obstet.* 2018;140(3):307-11. doi: 10.1002/ijgo.12391.
30. Allen L, Jauniaux E, Hobson S, Pappillon-Smith J, Belfort MA, FIGO Placenta Accreta Diagnosis and Management Expert Consensus Panel. FIGO consensus guidelines on placenta accreta spectrum disorders: Nonconservative surgical management. *Int J Gynaecol Obstet.* 2018;140(3):281-90. doi: 10.1002/ijgo.12409.
31. American College of Obstetricians and Gynecologists; Society for Maternal-Fetal Medicine. *Obstetric care consensus no. 7: placenta accreta spectrum.* *Obstet Gynecol.* 2018;132(6):e259-e75. doi: 10.1097/AOG.0000000000002983.
32. Soyer P, Barat M, Loffroy R, Barral M, Dautry R, Vidal V, et al. The role of interventional radiology in the management of abnormally invasive placenta: a systematic review of current evidences. *Quant Imaging Med Surg.* 2020;10(6):1370-91. doi: 10.21037/qims-20-548.

Стаття надійшла до редакції 26.01.2022. – Дата першого рішення 02.02.2022. – Стаття подана до друку 21.02.2022

Плодове програмування при цукровому діабеті: акцент на запобіганні наслідків кетоацидозу

I. В. Лахно

Харківська медична академія післядипломної освіти

Стаття присвячена аналізу наукових публікацій, які піднімають питання негативного впливу кетоацидозу у вагітних з цукровим діабетом на розвиток нервової системи плода з позицій плодового програмування і пошуку шляхів запобігання його негативним наслідкам на плід. Установлено, що індекс інтелектуального розвитку дітей у віці 2 років мав негативний кореляційний зв'язок із рівнем β -гідроксибутирату у материнській сироватці крові у III триместрі вагітності. Отже, є необхідність у попередженні виникнення кетоацидозу та голодування матері задля профілактики порушень інтелектуального розвитку нащадків.

Відомо, що контроль метаболічних процесів матері з цукровим діабетом може впливати на автономну нервову регуляцію і рухливу активність плода. На сьогодні ще не існує робіт, у яких вивчено можливі зв'язки між показниками кетонів тіл матері і варіабельності серцевого ритму плода. Більш того, рутинний моніторинг кількісних показників кетонів тіл сьогодні не впроваджений під час вагітності. Усі існуючі лікувальні стратегії при цукровому діабеті розраховані на виявлення порушень толерантності до вуглеводів і проведення корекції рівня глікемії препаратами інсуліну або метформіном.

Серед усіх фармакологічних методів запобігання наслідкам кетозу, безумовно, найбільш обґрунтованим і перспективним є використання розчинів ксилітолу. Чисельні дослідження довели, що ксилітол є незалежним від інсуліну джерелом енергії, який позитивно впливає на карбогідратний і ліпідний обмін, сприяє корекції оксидантного стресу. Тому вивчення стану автономної нервової регуляції плода та показників інтелектуального розвитку дитини під впливом запобігання синтезу кетонів тіл за допомогою інфузії ксилітолу може бути основою для вдосконалення менеджменту вагітних із цукровим діабетом.

Ключові слова: цукровий діабет, кетоацидоз, розвиток нервової системи плода, ксилітол.

Fetal programming in diabetes: an emphasis on prevention consequences of ketoacidosis

I. V. Lakhno

The article is devoted to the analysis of scientific publications about the negative impact of ketoacidosis in pregnant women with diabetes on the development of the fetal nervous system from the standpoint of fetal programming and finding ways to prevent its negative effects on the fetus. It was found that the index of intellectual development of children 2 years old had a negative correlation with the level of β -hydroxybutyrate in maternal serum in the third trimester of pregnancy. Therefore, there is a need to avoid ketoacidosis and maternal starvation in order to prevent intellectual disabilities.

It is known that the control of metabolic processes in mothers with diabetes can affect the autonomic nervous regulation and motor activity of the fetus. To date, there are no studies that have examined the possible relationship between maternal ketone bodies and fetal heart rate variability. Moreover, the routine monitoring of quantitative indicators of ketone bodies is not currently implemented during pregnancy. All existing treatment strategies for diabetes are performed to detect carbohydrate tolerance disorders and correct blood glucose levels with insulin or metformin.

Among all the pharmacological methods of preventing the effects of ketosis, of course, the most reasonable and promising is the use of xylitol solutions. Numerous studies have presented that xylitol is an insulin-independent energy source which has a positive effect on carbohydrate and lipid metabolism, helps to correct oxidative stress. Therefore, the study of the state of the fetal autonomic nervous regulation and indicators of intellectual development of the child under the influence of preventing the synthesis of ketone bodies by xylitol infusion may be the basis for improving the management of pregnant women with diabetes.

Keywords: diabetes mellitus, ketoacidosis, fetal nervous system development, xylitol.

Плодное программирование при сахарном диабете: акцент на предотвращении последствий кетоацидоза

И. В. Лахно

Статья посвящена анализу научных публикаций, которые освещают вопросы негативного влияния кетоацидоза у беременных с сахарным диабетом на развитие нервной системы плода с позиций плодного программирования и поиска путей предотвращения его негативных последствий на плод. Установлено, что индекс интеллектуального развития детей в возрасте 2 лет имел отрицательную корреляционную связь с уровнем β -гидроксибутирата в материнской сыворотке крови в III триместре беременности. Таким образом, возникает необходимость в предупреждении возникновения кетоацидоза и голодания матери для профилактики нарушений интеллектуального развития потомков.

Известно, что контроль метаболитических процессов матери с сахарным диабетом может оказывать влияние на автономную нервную регуляцию и подвижную активность плода. На сегодня еще не существует работ, в которых изучены возможные связи между показателями кетонных тел матери и вариабельности сердечного ритма плода. Более того,

рутинний моніторинг кількісних показателів кетонів сьогодні не введено в практику. Всі існуючі лікувальні стратегії при сахарному діабеті розроблені на виявлення порушень толерантності до глюкози та проведення корекції рівня глікемії препаратами інсуліну або метформіном.

Серед усіх фармакологічних методів профілактики наслідків кетозу, безумовно, найбільш обґрунтованим і перспективним є використання розчинів ксилітолу. Багато численні дослідження довели, що ксилітол є незалежним від інсуліну джерелом енергії, позитивно впливаючим на вуглеводний та ліпідний обмін, сприяє корекції оксидативного стресу. Тому вивчення стану автономної нервової регуляції плода та показателів інтелектуального розвитку дитини під впливом профілактики кетозу з допомогою інфузії ксилітолу може слугувати основою для вдосконалення тактики ведення вагітних з сахарним діабетом.

Ключові слова: сахарний діабет, кетоацидоз, розвиток нервової системи плода, ксилітол.

Цукровий діабет (ЦД) обох типів здійснює несприятливий вплив на перебіг вагітності та погіршує наслідки для матері та плода [1]. Це зумовлено патологічними змінами системного характеру, що виникають як у разі маніфестації хвороби ще до настання вагітності, так і за наявності гестаційного ЦД. Остання форма ЦД сьогодні розглядається як прояв великих акушерських синдромів і має подібні до преєклампсії риси [2].

Відомо, що у патогенезі преєклампсії з пізнім початком важливу роль відіграє дисліпідемія, оксидативний стрес і ендотеліальна дисфункція. Ризик виникнення порушень вуглеводного обміну мають 16,2 % вагітних [3]. Безумовно, ожиріння як результат інсулінорезистентності також зумовлює розвиток порушень вуглеводного та ліпідного обміну.

Усі існуючі лікувальні стратегії розроблені на виявлення порушень толерантності до глюкози та проведення корекції рівня глікемії препаратами інсуліну або метформіном. Використання останнього є менш популярним і має за мету профілактику надмірного росту плода [4]. Виникненню кетозу та його впливу на стан організму плода не прийнято надавати великого значення.

Метою даного огляду було узагальнення впливу кетозу на розвиток і дозрівання нервової системи плода і пошук шляхів запобігання його негативним наслідкам.

Гіпотеза плодового програмування Barker базується на наявності певного зв'язку між порушенням внутрішньоутробного живлення і травлення плода і виникненням хвороб серцево-судинної системи, неврологічних захворювань і девіантної соціальної поведінки [5]. Діабетична фетопатія має множинні проєкції на розвиток органів і систем плода.

Плодове програмування є відомою причиною великої низки неврологічних порушень, що маніфестують у дитячому або дорослому віці. Серед них – вади розвитку нервової системи. Вони виникають під впливом тривалої гіперглікемії у ранні терміни вагітності [6]. Також часто розвиваються когнітивні порушення, гіперактивність, схильність до аутизму або шизофренії [7]. Відомо, що гіперглікемія у вагітної погіршує функцію пам'яті у двох поколінь нащадків [8].

Значення кетонів для організму матері та їхній вплив на процеси гомеостазу вивчені досить повно. Діабетичний кетоацидоз на тлі еуглікемії є відомим невідкладним станом у практиці акушера-гінеколога. Кетонемія у щурів призводить до пригнічення кровотоку у судинах головного мозку, порушення гідратації структур кори мозку та зниження вмісту високоенергетичних компонентів [9].

Відомо, що під час пологів відзначається підвищення рівнів глюкози, пірувату і лактату у крові матері одночасно зі збільшенням концентрації вільних жирних кислот, β -гідроксибутирату і ацетоацетату [10]. Кетонів тіла демонструють проникність крізь плаценту і потрапляють до плода. Кетоацидоз може призводити навіть до втрати плода. Відомий випадок антенатальної загибелі плода на тлі алкогольного кетоацидозу внаслідок гіпоксично-ішемічного ураження центральної нервової системи [11].

Дуже цінним є повідомлення про виникнення антенатальної загибелі плода, а потім народження немовляти у нормальному стані в однієї жінки під час двох послідовних вагітностей [12]. В обох випадках у жінки був діагностований кетоацидоз. У першому випадку пацієнтка скаржилася на блювання і печію внаслідок шлунково-стравохідного рефлюксу. Кетоацидоз як прояв декомпенсації ЦД не був діагностований вчасно. Це призвело до загибелі плода. За 2 роки у тієї самої жінки стан помірної кетозу під час вагітності одразу ж викликав необхідну реакцію з боку лікарів. Своєчасне залучення ендокринолога і використання міждисциплінарного підходу забезпечило сприятливий наслідок вагітності для матері та плода.

Вже досить давно з'явилися дані про негативний вплив кетонів на розвиток головного мозку плода [13]. У цьому дослідженні було встановлено, що індекс інтелектуального розвитку дітей у віці 2 років мав негативний кореляційний зв'язок із рівнем β -гідроксибутирату в материнській сироватці крові у III триместрі вагітності. Показник Стенфорд-Біне (характеризує інтелектуальний розвиток дітей) також мав зворотний зв'язок із концентрацією β -гідроксибутирату та рівнем жирних кислот у крові матері. В іншій роботі було доведено, що у матерів із підвищеним рівнем β -гідроксибутирату і вільних жирних кислот затримку інтелектуального розвитку дітей відзначали не лише у 2 роки, а й у період між 3 і 5 роками [14].

Отже, необхідно уникати виникнення кетоацидозу та голодування матері задля профілактики порушень інтелектуального розвитку нащадків. Це припущення підтверджено експериментальними даними щодо впливу кетогенної дієти матері на розвиток внутрішніх органів ембріонів [15]. Установлено, що стан тривалого кетозу призводить до прискореного росту внутрішніх органів ембріонів миші у першій половині вагітності з подальшим пригніченням його у другій половині. Доведено зменшення обсягу кори головного мозку, гіпокампа, мозолистого тіла, бокових шлуночків мозку, гортані і тимуса. Відомо, що дисліпиде-

мія на тлі надмірного харчування під час вагітності призводить до надмірного росту плода [16].

На сьогодні зібрано ще недостатньо інформації про розвиток нервової системи під час вагітності на тлі ЦД. Перспективним підходом є вивчення показників автономної нервової регуляції за даними варіабельності серцевого ритму (ВСР) плода [5]. Зміни тривалості кардіоциклів надають інформацію про регуляцію системи гемодинаміки. Отже, ВСР – «вікно» у всесвіт регуляторних процесів плода.

На сьогодні розроблено досить велику кількість показників ВСР. У практиці акушера-гінеколога більшість з них використовують задля діагностики стану плода. Проте вони відображають розвиток автономної нервової системи. Період з 26 до 28 тиж відомий як «неврологічне дозрівання плода». Саме у цей час плоди з нормальним розвитком починають демонструвати реактивність за даними нестресового теста. На тлі затримки росту плода або надмірного його росту відзначено сповільнене неврологічне дозрівання за даними нестресового тесту, показниками акцелерацій і децелерацій (АС/DC), а також комплексного показника автономного розвитку мозку плода fABAS [5, 17].

Відомо, що контроль метаболічних процесів матері з ЦД може впливати на автономну нервову регуляцію і рухливу активність плода [18]. Було встановлено зростання активності масо-інсулярної ланки регуляції плода у жінок з гестаційним ЦД. Зростання симпатoadреналових механізмів впливу на гемодинаміку плода встановлено на тлі гіперглікемії у матері. У цьому самому дослідженні було виявлено позитивну кореляцію між рівнем глюкози матері і масою тіла новонародженого. В іншій роботі були доведені вірогідні зміни показників ВСР плода у жінок із гестаційним ЦД під впливом проведення глюкозотолерантного тесту. Уже на 2-й годині після початку тесту було виявлено значні відхилення у показниках активності парасимпатичної та симпатичної ланок нервової системи плода. Це свідчить про ураження автономної нервової системи внаслідок гіперглікемії [19].

Сьогодні ще не існує робіт, у яких вивчено можливі зв'язки між показниками кетонових тіл матері і ВСР плода. Більш того, рутинний моніторинг кількісних показників кетонових тіл на сьогодні не впроваджений під час вагітності [3].

Відомі результати використання омега-3 поліненасичених жирних кислот задля покращення розвитку нервової системи плода і новонародженого на тлі

ЦД [20]. Також відомим є ефект аеробних фізичних навантажень матері на ВСР новонародженого [17]. Є поодинокі дослідження можливої ефективності препаратів йоду або діосміну з метою профілактики неврологічних порушень. Йод слід використовувати при доведеному дефіциті або на тлі гіпотиреозу [21].

Деякі експериментальні дані свідчать, що діосмін проникає через плацентарний бар'єр і має запобігати негативному впливу материнського ІЛ-6 на мозок плода [22]. Це може сприяти профілактиці шизофренії або аутизму у майбутньому. Одним з важливих завдань є забезпечення обмеження вживання вуглеводів. При цьому вплив харчового режиму з отриманням менше 175 г вуглеводів на день на рівень материнських кетонових тіл і концентрацію тригліцеридів та вільних жирних кислот залишається не з'ясованим [23].

Серед усіх фармакологічних методів запобігання наслідкам кетозу, безумовно, найбільш обґрунтованим і перспективним є використання розчинів ксилітолу. Доведено, що ксилітол перешкоджає пригніченню гліколізу і гліконеогенезу на тлі підвищеного рівня вільних жирних кислот [24]. Отже, ксилітол сприяє подоланню інсулінорезистентності. Внутрішньовенне призначення ксилітолу може стимулювати продукування інсуліну у β-клітинах підшлункової залози та сприяє підтриманню стабільного рівня глюкози без виникнення побічних ефектів з боку печінки та нирок [25].

Ксилітол може бути застосований для корекції перипартальної кетонемії [10]. Численні дослідження довели, що ксилітол є незалежним від інсуліну джерелом енергії, що позитивно впливає на карбогідратний і ліпідний обмін, сприяє корекції оксидантного стресу [26]. Тому вивчення стану автономної нервової регуляції плода та показників інтелектуального розвитку дитини під впливом запобігання синтезу кетонових тіл за допомогою інфузії ксилітолу може бути основою для вдосконалення менеджменту жінок із ЦД. Слід відзначити, що для цього потрібно зробити акцент у використанні кількісного визначення рівня β-гідроксибутирату і ацетоацетату у крові матері.

Медична спільнота завжди ставить до ведення жінок із ЦД з позицій найголовнішої мети – досягнення оптимального контролю рівня глікемії. Проте попередження кетозу і подолання наслідків кетоацидотичних станів також є одним з пріоритетних завдань у менеджменті даної категорії жінок. Можливе покращення стану нервової системи та інтелектуального розвитку може бути певною мотивацією для продовження досліджень у цьому напрямку.

Відомості про автора

Лакно Ігор Вікторович – Кафедра перинатології, акушерства і гінекології Харківської медичної академії післядипломної освіти. *E-mail: Igorlakhno71@gmail.com*
 ORCID: 0000-0002-7914-7296
<https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=56191988400>

Information about the author

Lakhno Igor V. – Department of perinatology, obstetrics and gynecology at Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education. *E-mail: Igorlakhno71@gmail.com*
 ORCID: 0000-0002-7914-7296
<https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=56191988400>

ПОСИЛАННЯ

1. Sweeting A, Mijatovic J, Brinkworth GD, Markovic TP, Ross GP, Brand-Miller J, et al. The Carbohydrate Threshold in Pregnancy and Gestational Diabetes: How Low Can We Go? *Nutrients*. 2021;13(8):2599. doi: 10.3390/nu13082599.
2. Joo EH, Kim YR, Kim N, Jung JE, Han SH, Cho HY. Effect of Endogenous and Exogenous Oxidative Stress Triggers on Adverse Pregnancy Outcomes: Preeclampsia, Fetal Growth Restriction, Gestational Diabetes Mellitus and Preterm Birth. *Int J Mol Sci*. 2021;22(18):10122. doi: 10.3390/ijms221810122.
3. Bronisz A, Ozorowski M, Hagner-Derengowska M. Pregnancy Ketoneuria and Development of the Fetal Central Nervous System. *Review. Int J Endocrinol*. 2018;2018:1242901. doi: 10.1155/2018/1242901.
4. Ouyang H, Wu N. Effects of Different Glucose-Lowering Measures on Maternal and Infant Outcomes in Pregnant Women with Gestational Diabetes: A Network Meta-analysis. *Diabetes Ther*. 2021;12(10):2715-53. doi: 10.1007/s13300-021-01142-7.
5. Hoyer D, Zebrowski J, Cysarz D, Goncalves H, Pytlík A, Amorim-Costa C, et al. Monitoring fetal maturation-objectives, techniques and indices of autonomic function. *Physiol Meas*. 2017;38(5):R61-R88. doi: 10.1088/1361-6579/aa5fca.
6. Marquez-Valadez B, Valle-Bautista R, Garcia-Lopez G, Diaz NF, Molina-Hernandez A, et al. Maternal Diabetes and Fetal Programming Toward Neurological Diseases: Beyond Neural Tube Defects. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018;9:664. doi: 10.3389/fendo.2018.00664.
7. Sousa FJ, Correia RG, Cruz AF, Martins JM, Rodrigues MS, Gomes CA et al. Sex differences in offspring neurodevelopment, cognitive performance and microglia morphology associated with maternal diabetes: Putative targets for insulin therapy. *Brain Behav Immun Health*. 2020;5:100075. doi: 10.1016/j.bbih.2020.100075.
8. Zou K, Ren J, Luo S, Zhang J, Zhou C, Tan C, et al. Intrauterine hyperglycemia impairs memory across two generations. *Transl Psychiatry*. 2021;11(1):434. doi: 10.1038/s41398-021-01565-7.
9. Glaser N, Ngo C, Anderson S, Natalie Y, Alexandra T, Martha O. Effects of hyperglycemia and effects of ketosis on cerebral perfusion, cerebral water distribution, and cerebral metabolism. *Diabetes*. 2012;61(7):1831-7. doi: 10.2337/db11-1286.
10. Allner R, Schulze W P, G Itner E. [Influencing the maternal energy metabolism via infusion of xylite during childbirth]. *Z Geburtshilfe Perinatol*. 1979;183(4):279-84.
11. Heimer J, Gascho D, Fliss B, Martinez RM, Zoelch N. Detection of elevated ketone bodies by postmortem 1H-MRS in a case of fetal ketoacidosis. *J Forensic Leg Med*. 2018;59:16-9. doi: 10.1016/j.jflm.2018.07.009.
12. Dargel S, Schleuter E, Kloos Ch, Groten T, Weschenfelder F. Awareness of euglycaemic diabetic ketoacidosis during pregnancy prevents recurrence of devastating outcomes: a case report of two pregnancies in one patient. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2021;21(1):552. doi: 10.1186/s12884-021-04035-6.
13. Rizzo T, Metzger BE, Burns WJ, Burns K. Correlations between antepartum maternal metabolism and intelligence of offspring. *N Engl J Med*. 1991;325(13):911-6. doi: 10.1056/NEJM199109263251303.
14. Robles MC, Campoy C, L. G. Fernandez LG, Lopez-Pedros JM, Rueda R, Martin MJ. Maternal diabetes and cognitive performance in the offspring: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2015;10(11):e0142583. doi: 10.1371/journal.pone.0142583.
15. Sussman D, Ellegood J, Henkelman M. A gestational ketogenic diet alters maternal metabolic status as well as offspring physiological growth and brain structure in the neonatal mouse. *BMC Pregnancy and Childbirth*. 2013;13(1):198. doi: 10.1186/1471-2393-13-198.
16. Li Ch, Li X, Wu D, Chen Q, Xiao Z, Wen D, et al. Influence of Dietary Behaviors on Dyslipidemia in Pregnant Women and Its Effects on Physical Development of Fetuses and Infants: A Bidirectional Cohort Study. *Nutrients*. 2021;13(10):3398. doi: 10.3390/nu13103398.
17. Hoyer D, Schmidt A, Gustafson KM, Lobmaier SM, Lakhno I, Van Leeuwen P, et al. Heart rate variability categories of fluctuation amplitude and complexity: diagnostic markers of fetal development and its disturbances. *Physiol Meas*. 2019;40(6):064002. doi: 10.1088/1361-6579/ab205f.
18. Zolkau J, Swiderski L, Schmidt A, Weschenfelder F, Groten T, Hoyer D, et al. The Relationship between Gestational Diabetes Metabolic Control and Fetal Autonomic Regulation, Movement and Birth Weight. *J Clin Med*. 2021;10(15):3378. doi: 10.3390/jcm10153378.
19. Fehlert E, Willmann K, Fritsche L, Linder K, Mat-Husin H, Schlegler F, et al. Gestational diabetes alters the fetal heart rate variability during an oral glucose tolerance test: a fetal magnetocardiography study. *BJOG*. 2017;124(12):1891-8. doi: 10.1111/1471-0528.14474.
20. Devarshi PP, Grant RW, Ikonte ChJ, Susan Hazels Mitmesser SH. Maternal Omega-3 Nutrition, Placental Transfer and Fetal Brain Development in Gestational Diabetes and Preeclampsia. *Nutr*. 2019;11(5):1107. doi: 10.3390/nu11051107.
21. Cortes-Albornoz MC, Garcia-Guaqueta DP, Velez-van-Meerbeke A, Taler-Gutiérrez C. Maternal Nutrition and Neurodevelopment: A Scoping Review. *Nutr*. 2021;13(10):3530. doi: 10.3390/nu13103530.
22. Liu X, Zhang X, Zhang J, Kang N, Zhang N, Wang H, et al. Diosmin protects against cerebral ischemia/reperfusion injury through activating JAK2/STAT3 signal pathway in mice. *Neurosci*. 2014;268:318-27. doi: 10.1016/j.neuroscience.2014.03.032.
23. Sweeting A, Mijatovic J, Brinkworth GD, Markovic TP, Ross GP, et al. The Carbohydrate Threshold in Pregnancy and Gestational Diabetes: How Low Can We Go? *Nutr*. 2021;13(8):2599. doi: 10.3390/nu13082599.
24. Kishore P, Kehlenbrink S, Hu M, Zhang K, Gutierrez-Juarez R, Koppaka S, et al. Xylitol prevents NEFA-induced insulin resistance in rats. *Diabetol*. 2012;55(6):1808-12. doi: 10.1007/s00125-012-2527-z.
25. Shu-hong H, Gang Y, Mu-xun Z. Influence of Intravenous Infusion of Xylitol on Blood Glucose and C-peptide in Diabetic Patients. *Herald Med* 2002;21(06):353-4.
26. Celine IL, Cumming P, Emilie RE, Stanga Z, Muka T, Bally L. Management of Glucose Control in Noncritically Ill, Hospitalized Patients Receiving Parenteral and/or Enteral Nutrition: A Systematic Review. *J Clin Med*. 2019;8(7):935. doi: 10.3390/jcm8070935.

Стаття надійшла до редакції 03.01.2022. – Дата першого рішення 07.02.2022. – Стаття подана до друку 11.02.2022

Фармакологічна корекція імунометаболічних порушень у пацієнток з ендометріомою на тлі хронічних запальних процесів репродуктивної сфери

Р.В. Бігун, Н.І. Генік, А.Є. Крижанівська, В.Б. Дзьомбак, Г.М. Гаврилюк, О.М. Острівська
Івано-Франківський національний медичний університет

Мета дослідження: визначення маркерів запального процесу, розроблення та впровадження методів фармакологічної корекції імунометаболічних порушень у пацієнток з ендометріомою на тлі хронічних запальних процесів органів малого таза.

Матеріали та методи. Проведено комплексне клініко-лабораторне обстеження 90 пацієнток з ендометріомою яєчників на тлі хронічного запального процесу. З них до групи порівняння увійшли 45 пацієнток, які отримували базову терапію (антибактеріальні препарати цефотаксим та метронідазол, вітамінотерапія (вітаміни групи В), комбіновані оральні контрацептиви з дієногестом).

Хворі основної групи (45 жінок) отримували протизапальну та антибіотикотерапію базового спрямування, яка була доповнена засобами, що покращують мікроциркуляцію та володіють системними та місцевими протизапальними і тромболітичними властивостями (тканинний антигіпоксанти, депротейнізований гемодериват із крові телят та місцевий двокомпонентний тромболітик у супозиторіях), у комбінації з дієногестом та вітаміном D₃.

До контрольної групи включені 30 гінекологічно здорових жінок.

За допомогою імунферментного аналізу визначали рівні фактора некрозу пухлин- α (TNF- α), інтерлейкіни (IL) 1 β , 4, 10, інтерферон- γ у сироватці крові і цервікальному слизі, імуноглобуліни класів А, М та G у сироватці крові, а також С-реактивний протеїн (С-РП), неоптерин та 25-гідроксивітамін-D₃.

Результати. У пацієнток з ендометріомою на тлі хронічного запального процесу малого таза встановлено на системному та локальному рівні підвищення вмісту прозапальних та зниження вмісту протизапальних цитокінів, а також підвищення рівня IFN- γ , збільшення рівня С-РБ – у 8,2 раза, а неоптерину – у 2,7 раза ($p < 0,05$) щодо показників здорових жінок.

Використання запропонованої програми дозволило протягом місяця нормалізувати рівень IgG та параметри проти-запальних цитокінів. Рівень С-РП достовірно знижувався в основній групі, як у сироватці крові, так і у цервікальному слизі. Відзначено зниження рівня неоптерину у пацієнток основної групи в 1,8 раза.

Висновки. Додатковими критеріями діагностики перебігу запального процесу у пацієнток з ендометріомою є достовірне підвищення рівнів прозапальних (TNF- α , IL-1 β) та зниження концентрації протизапальних (IL-4, IL-10) цитокінів, а також достовірне зростання рівня С-реактивного протеїну та неоптерину.

Проведені дослідження дозволяють стверджувати, що запропонована терапія чинить коригувальну дію на змінені параметри метаболічного та імунного статусу, що посилює важливість застосування у даній групі пацієнток разом із антибактеріальною терапією імуномодулювальних, противірусних та метаболічних засобів.

Ключові слова: ендометріоз, хронічні запальні процеси органів малого таза, маркери запалення, цитокіни, лікування.

Pharmacological correction of immunometabolic disorders in patients with endometrioma along with chronic inflammatory diseases of the genital tract

R.V. Bihun, N.I. Henyk, A.Ye. Kryzhanivska, V.B. Dziombak, H.M. Havryliuk, O.M. Ostrovska

The objective: to determine the markers of the inflammatory process, development and implementation of methods for pharmacological correction of immunometabolic disorders in patients with endometrioma on the background of chronic inflammatory processes of the pelvic organs.

Materials and methods. A complex clinical and laboratory examination of 90 patients with ovarian endometrioma on the background of chronic inflammation was carried out. Of these patients, the comparison group included 45 patients who received basic therapy (antibacterial drugs cefotaxime and metronidazole, vitamin therapy (B vitamins), combined oral contraceptives with dienogest). Patients in the main group (45 women) received basic anti-inflammatory and antibiotic therapy, together with drugs that improve microcirculation and have systemic and local anti-inflammatory and thrombolytic properties (tissue antihypoxant, deproteinized hemoderivative drug from calf blood and local two-component thrombolytic in suppositories) and dienogest and vitamin D₃.

The control group included 30 gynecologically healthy women.

ELISA-method was used to determine tumor necrosis factor- α (TNF- α) level, interleukins (IL) 1 β , 4, 10, interferon- γ in blood serum and cervical mucus, immunoglobulins A, M, G in blood serum, and C-reactive protein (CRP), neopterin and 25-hydroxyvitamin-D₃.

Results. We determined that in patients with endometrioma on the background of chronic pelvic inflammatory disease at the systemic and local levels there are an increased level of proinflammatory cytokines and decreased level of anti-inflammatory cytokines, as well as increased IFN- γ level, increased CRP – in 8.2 times, and neopterin – 2.7 times ($p < 0.05$) relative to healthy women.

The use of the proposed treatment program leads to normalize of IgG level and anti-inflammatory cytokine indices within a month. The level of CRP was significantly reduced in the main group, both in blood serum and cervical mucus. There was a decrease neopterin level in patients of the main group by 1.8 times after the treatment.

Conclusions. Additional criteria for diagnosis of the inflammatory process in patients with endometrioma are a significant increase level of pro-inflammatory cytokines (TNF- α , IL-1 β) and a decrease level of anti-inflammatory (IL-4, IL-10) cytokines, as well as a significant increase of C-reactive protein and neopterin.

Studies suggest that the proposed therapy has a corrective effect on altered parameters of metabolic and immune status, which explains the importance of use in this group of patients the antibacterial therapy together with immunomodulatory, antiviral and metabolic drugs.

Keywords: endometriosis, chronic pelvic inflammatory processes, markers of inflammation, cytokines, treatment.

Фармакологическая коррекция иммунометаболических нарушений у пациенток с эндометриомой на фоне хронических воспалительных процессов репродуктивной сферы Р.В. Бигун, Н.И. Геных, А.Е. Крижановская, В.Б. Дзёмбак, Г.М. Гаврилюк, О.Н. Островская

Цель исследования: определение маркеров воспалительного процесса, разработка и внедрение методов фармакологической коррекции иммунометаболических нарушений у пациенток с эндометриомами на фоне хронических воспалительных процессов органов малого таза.

Материалы и методы. Проведено комплексное клинико-лабораторное обследование 90 пациенток с эндометриомами яичников на фоне хронического воспалительного процесса. Из них в группу сравнения вошли 45 пациенток, которые получали базовую терапию (антибактериальные препараты цефотаксим и метронидазол, витаминотерапия (витамины группы В), комбинированные оральные контрацептивы с диеногестом).

Больным основной группы (45 женщин) назначено противовоспалительную и антибиотикотерапию базового направления, которая была дополнена средствами, улучшающими микроциркуляцию и обладающими системными и местными противовоспалительными и тромболитическими свойствами (тканевой антигипоксикант, депротенинизированный гемодериват из крови телят и местный двухкомпонентный тромболитик в суппозиториях), в комбинации с диеногестом и витамином D₃.

В контрольную группу включены 30 гинекологически здоровых женщин. С помощью иммуноферментного анализа определяли уровни фактора некроза опухолей- α (TNF- α), интерлейкины (IL) 1 β , 4, 10, интерферон- γ в сыворотке крови и цервикальной слизи, иммуноглобулины классов А, М и G в сыворотке крови, а также С-реактивный протеин (С-РП), неоптерин и 25-гидроксивитамин-D₃.

Результаты. У пациенток с эндометриомами на фоне хронического воспалительного процесса малого таза установлено на системном и локальном уровне повышение содержания провоспалительных и снижение содержания противовоспалительных цитокинов, а также повышение уровня IFN- γ , увеличение уровня С-РП – в 8,2 раза, а неоптерина – в 2,7 раза ($p < 0,05$) относительно показателей здоровых женщин.

Использование предложенной программы позволило в течение месяца нормализовать уровень IgG и параметры противовоспалительных цитокинов. Уровень С-РП достоверно снижался в основной группе, как в сыворотке крови, так и в цервикальной слизи. Отмечено снижение уровня неоптерина у пациенток основной группы в 1,8 раза.

Выводы. Дополнительными критериями диагностики течения воспалительного процесса у пациенток с эндометриомами является достоверное повышение уровней провоспалительных (TNF- α , IL-1 β) и снижение концентрации противовоспалительных (IL-4, IL-10) цитокинов, а также достоверное увеличение уровней С-реактивного протеина и неоптерина.

Проведенные исследования позволяют утверждать, что предложенная терапия оказывает корригирующее действие на измененные параметры метаболического и иммунного статуса, что объясняет важность применения у данной группы пациенток наряду с антибактериальной терапией иммуномодулирующих, противовирусных и метаболических средств.

Ключевые слова: эндометриоз, хронические воспалительные процессы органов малого таза, маркеры воспаления, цитокины, лечение.

Ендо́метріоз сьогодні є захворюванням зі значним впливом на якість життя та репродуктивну функцію соціально активних жінок, коли практично кожна десята пацієнтка дітородного віку пред'являє скарги на симптоматику даного захворювання, зазначаючи прояви дисменореї, розладів менструального циклу, безпліддя та диспареунії [1,2,10,12,15].

На сьогодні найбільш поширеними є три клінічні форми захворювання: ендометріодні імпланти на поверхні очеревини, малого таза і яєчників (перитонеальний ендометріоз), кісти яєчників (ендометріюми) та солідні утворення складної структури (які, поряд із ендометріодними елементами, можуть містити м'язово-фіброзну та жирову тканину) [1,6,10,15,18]. Зазначені форми є різними варіантами одного й того самого патологічного процесу, проте мають загальні гістологічні характеристики, серед

яких наявність ендометріальних клітин, персистувальні крововиливи в тканину та ознаки запалення, демонструючи провідні патогенетичні ланки: локальне продукування естрогенів, резистентність до прогестерону, запалення та неоангіогенез, інвазію в оточуючі тканини та схильність до деструкції і поширення ураження [2,20,25].

У випадку хронічних запальних захворювань органів малого таза (ЗЗОМТ) діагностика утруднена внаслідок схожої симптоматики (хронічний тазовий біль, розлади менструального циклу тощо), а реалізація властивостей патологічного потенціалу мікрофлори, а також вірусних асоціацій призводить до дисбалансу локального імунітету, ініціації у розвитку запального процесу компонентів не тільки ендокринної, але й імунної системи з проявами локальної та загальної соматичної симптоматики [5,13,19,20]. Нерідко поєднання ендокринних порушень

та депресія локальних механізмів протиінфекційного захисту стають тригером для активації системних механізмів імунного та оксидантного дисбалансу [2].

Циклічний локальний запальний процес у вогнищах ендометріальних гетеротопій потенційно підтримується мікробіомом піхви та гуморальними і локальними факторами, серед яких вагомими є sIgA з його основними функціями прямої взаємодії зі збудниками інфекційного генезу та блокуванням їхньої адгезії на епітеліальних клітинах слизової оболонки, а також IgG – найбільш поширений імуноглобулін, який забезпечує захист від мікроорганізмів і токсинів [7,11]. Слід зазначити, що рівень імуноглобулінів у жіночих статевих секретах здатний змінюватись залежно від поширеності патологічних станів, ступеня запального процесу, фази менструального циклу та виду збудника [2].

Окрім імуноглобулінів, місцевий імунітет забезпечується також низкою інших факторів: лактоферин, комплемент, лізоцим тощо, а колонізаційна резистентність піхви та слизових оболонок – стабільністю природного мікробіоценозу, попереджуючи заселення патогенними мікроорганізмами і активне розмноження умовно-патогенної мікрофлори [3,8].

Тривалість захворювання, прогресуючий перебіг, схильність до рецидивів ендометріом та резистентність до терапії у випадку поєднання із запальними процесами органів малого таза характеризують актуальність наукового вивчення багатьох завдань з медичного та соціального боку даної патології.

Мета дослідження: пошук маркерів запального процесу, розроблення та впровадження методів фармакологічної корекції імунометаболічних порушень у пацієнток з ендометріомами на тлі хронічних запальних процесів органів малого таза.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Під спостереженням знаходилися 90 пацієнток із ендометріомами яєчників, яким проведено базове клініко-лабораторне обстеження (оцінювання сімейного, акушерсько-гінекологічного анамнезу), інфекційний скринінг (мікроскопічне дослідження мазків із піхви, каналу шийки матки та сечівника, ДНК, ПЛР-діагностика інфектів TORCH-комплексу та вірусних асоціацій), визначення антитіл класу IgG, IgM, IgA у сироватці крові та цервікальному слизі, УЗД органів малого таза. Для наукового оцінювання доцільності використання окремих маркерів запального процесу використано низку сучасних пошукових методик.

Серед відомих біомаркерів запального процесу найбільш вивченими і широко доступними є С-реактивний протеїн (С-РП) – важливий патогенетичний фактор системного та судинного запалення [6,7,8]. У літературних джерелах зазначено, що підвищення рівня високочутливого С-РП (вчС-РП) вище, ніж 15,5 мг/л, може бути критерієм нестабільності захисних сил організму [7]. Іншим маркером клітинного імунітету та моноцитарно-макрофагальної активації є неоптерин – низькомолекулярна гетероциклічна сполука, яка утворюється у клітинах крові з гуанозинтрифосфату під впливом інтерферону- γ [4].

Доведено, що рівень неоптерину у сироватці крові корелює з рівнями гомоцистеїну, фібриногену, ІЛ-6

тощо [3,8,11], а також встановлено прямий кореляційний зв'язок між рівнями неоптерину та високочутливого С-РП у сироватці крові та ступенями запального процесу, що робить перспективним використання його у пацієнток з поєднанням ендометріозу та ЗЗОМТ і дозволяє виділити як більш чутливий маркер запалення.

Рівні С-РП та неоптерину визначали за допомогою ELISA-TEST (enzyme-linked immunosorbent assay) із використанням стандартних наборів реактивів фірм «Biomerica», «IBL INTERNATIONAL» (Німеччина) і «DRG Diagnostics» відповідно. Зразки крові відбирали безпосередньо після верифікації діагнозу натще у ранкові години (8:00–9:00) до силіконових пробірок і центрифугували на швидкості 1,5 тис. об/хв протягом 20 хв, після чого сироватку безпосередньо заморожували та зберігали за температури не вище ніж -3°C .

Для імунологічного обстеження використовували загальноприйняті методи першого та другого рівня оцінювання локального імунного статусу, а саме: вивчення вмісту імуноглобулінів класів А, М та G у цервікальному слизі проводили за допомогою комерційних наборів фірми «АВБОТТ», до складу яких входили моноспецифічні антисироватки для зазначених класів імуноглобулінів, що при додаванні до зразків, які тестували, утворювали імунні комплекси.

Рівні низки цитокінів (ІЛ-1 β , ІЛ-4, ІЛ-10, TNF- α та ІFN- γ) у сироватці крові та цервікальному слизі визначали методом імуноферментного аналізу на аналізаторі «Stat Fax 303 Plus» (США) за допомогою наборів реагентів «ProCon ІЛ-1 β » (ООО «Протеиновый контур», Росія), «Accucyte Human ІЛ-8» (Cytimmune Sciences Inc., США), «Biotrak ІЛ-10 human ELISA system» (Amersham Pharmacia Biotech, Велика Британія).

Для оцінювання ефективності впливу оптимізованої лікувальної програми жінки були розподілені на дві групи залежно від методів фармакологічної корекції та моніторингу, у тому числі після операційного ендоскопічного втручання.

До групи порівняння увійшли 45 пацієнток з ендометріомами на тлі хронічного запального процесу малого таза, які отримували базову терапію – антибактеріальна (цефотаксим, метронідазол), вітамінотерапія (вітаміни групи В), комбіновані оральні контрацептиви з прогестинним компонентом з антипроліферативною дією (дієногест).

Пацієнтки основної групи (45 жінок) отримували протизапальну та антибіотикотерапію базового спрямування, яка була доповнена засобами, що покращують мікроциркуляцію та володіють системними та місцевими протизапальними і тромболітичними властивостями: тканинний антигіпоксант, депротейнізований гемодериват із крові телят (біологічний препарат) по 2 мл внутрішньом'язово через день №10 та місцевий двокомпонентний тромболітик у супозиторіях, який вміщує 15 000 МО стрептокінази та 1250 МО стрептодорнази, протягом 10 днів ректально по 1 супозиторію двічі на добу.

Пацієнткам обох груп на вихідному етапі визначали рівень 25-гідроксिवітаміну- D_3 (25(OH)D) методом мас-спектрометрії за стандартними методиками [22]. Із врахуванням отриманих результатів за необхідності (недостатність або дефіцит рівня 25(OH)D) пацієнт-

кам основної групи програму доповнили препаратами вітаміну D₃ 4000 ОД щоденно протягом трьох місяців [24]. Крім того, терапевтичні опції доповнили препаратами, спрямованими на зниження проявів домінуючого симптому – хронічного тазового болю, серед яких перевагу надавали використанню дієногесту протягом трьох місяців. Це дозволило проводити тривалу терапію, а також знизити імовірність рецидиву та зменшити частку побічних ефектів.

Контрольна група була сформована у той самий період часу із групи осіб, повністю здорових гінекологічно, що відвідували профілактично лікаря з метою щорічної диспансеризації, – 30 пацієнток.

Рандомізація проведена за віком, супутньою патологією, тривалістю захворювання.

Критеріями включення були:

- вік пацієнток від 18 до 40 років;
- верифікований діагноз ендометріому на тлі хронічного запального процесу або неефективне лікування ендометріому;
- наявність обтяженого акушерсько-гінекологічного анамнезу щодо хронічних запальних процесів органів малого таза;
- анамнез хвороби до 5 років;
- відсутність тяжкої екстрагенітальної патології;
- інформована згода пацієнтки щодо участі у дослідженні.

Критерії виключення: загальний стан пацієнтки, що не дозволяє участі у дослідженні; наявність верифікованої гострої специфічної інфекції, що передається статевим шляхом; некомпенсована соматична патологія; обтяжений алергоанамнез; пацієнтки, що відмовилися брати участь у дослідженні.

Статистичне та математичне оброблення результатів дослідження проводили за критеріями варіаційно-статистичного аналізу з вираховуванням середніх величин (M), помилкою середньої арифметичної (m) та із використанням пакета комп'ютерних програм Microsoft Excel. Для порівняння і статистичного оцінювання шансів було розраховано OR – «Відношення шансів» у досліджуваних групах і 95% довірчий інтервал (CI) OR.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Середній вік жінок в основній групі становив 34,9±3,2 року, у групі порівняння – 35,8±1,8 року, у контрольній групі – 29,0±3,4 року. Основними скаргами були порушення менструального циклу, синдром тазового болю, інфертильність та психоемоційна симптоматика. Установлено об'єктивні ознаки поєднання ендометріому яєчника з проявами перитонеального ендометріозу та аденоміозу: тяжкі прояви перитонеального ендометріозу були діагностовані у 28 осіб обох груп (31,1%), легкі та помірні прояви – у 35 (38,9%).

За даними УЗД у 17 (18,9%) спостереженнях виявили неоднорідність, нечіткість контурів ендометрія у поєднанні із множинними гіпо- та гіперехогенними включеннями у міометрії, що поширювалися на глибину 1/3, у 41 особи (45,6%) – патогномонічні ознаки аденоміозу займали більше 2/3 міометрія, що було підтверджено даними гістероскопічного дослідження у 82,8% випадків.

У процесі проведення проспективного сонографічного дослідження була виявлена наявність тубоваріальних утворень у 23 (25,6%), збільшені у розмірах яєчники візуалізувалися у 39 (43,3%) жінок (OR=6,89; 95% CI: 1,95–24,35; p<0,005). Зниження ехогенності строми яєчників визначали у 31 (34,4%) особи (OR=3,42; 95% CI: 1,09–10,67; p<0,005), наявність у потовщених яєчниках багаточисельних фолікулярних кіст (мультифолікулоз) спостерігалася у 43 (47,8%) випадках (OR=3,01; 95% CI: 1,17–7,71; p<0,005).

Дослідження верифікації визначених факторів запальної відповіді дозволило встановити у пацієнток з ендометріомами яєчників на системному рівні (у сироватці крові) на фоні хронічного інфекційно-запального процесу бактеріально-вірусної етіології підвищення рівня прозапальних цитокінів (TNF-α – у 16,1 раза, IL-1β – у 4,8 раза проти даних контролю; p<0,05), зниження рівня протизапальних (IL-4 – у 7,0 раза, IL-10 – у 5,5 раза проти даних контролю; p<0,05), а також підвищення рівня IFN-γ у 2,0 раза; p<0,05) (табл. 1). Також виявлено дисбаланс у вмісті рівня імуноглобулінів: деяке підвищення класу M (IgM) – в 1,3 раза та зниження концентрації IgG і IgA – в 1,6 раза.

Був проведений ініціальний скринінг пацієнток із ендометріомами, поєднаними із хронічними запальними процесами органів малого таза, із вивченням сироваткової концентрації С-РП та неоптерину. Що стосується зазначених маркерів запальної відповіді, то рівень С-РП наведеного параметра збільшувався у 8,2 раза проти даних контролю, а рівень неоптерину – у 2,7 раза відповідно (p<0,05).

Неоптерин є інтегральним маркером активації клітинного імунітету, тому його значення особливо важливо при запальних та системних захворюваннях, що супроводжуються активацією клітинного імунітету [4,8].

Під час проведення аналізу показників антимікробного протеїну (АМП) неоптерину відзначали достатнє статистично вірогідне підвищення зазначеної субстанції у сироватці крові жінок з ендометріомами, поєднаними із хронічними запальними процесами органів малого таза, тоді як у практично здорових жінок вище наведений пептид був у межах норми.

Отримані результати при кількісному порівнянні порушених лабораторних імунометаболічних параметрів продемонстрували у пацієнток з ендометріомами на тлі ЗЗОМТ достовірні відхилення від показників норми у сироватці крові – у 57,8% спостережень і у цервікальному слизі – у 76,7% досліджень, що вимагає профільної корекції (табл. 2).

Як демонструють дані табл. 2, запальний процес в органах малого таза супроводжується напруженням імунної системи, причому імунна ланка відреагувала зростанням концентрації IgM у відповідь на запальний процес. Крім того, аналіз отриманих результатів засвідчив зниження у 2,1 раза концентрації IgA у цервікальному слизі у пацієнток з ендометріомами, поєднаними із хронічними ЗЗОМТ.

Дослідження рівня IgG у цервікальному слизі продемонструвало, що при запальному ураженні органів малого таза, поєднаному із дисгормональними змінами при ендометріозі, особливо у випадку асоціації з опортуністичними інфектами, його концентрація була

Імунометаболічні порушення параметрів запальної відповіді у сироватці крові пацієнток з ендометріомами на тлі хронічного запального процесу органів малого таза у процесі фармакологічної корекції через місяць моніторингу, М±m

Параметри	Контрольна група, n=30	Основна група, n=45		Група порівняння, n=45	
		Показники до лікування	Показники після лікування	Показники до лікування	Показники після лікування
TNF-α, пг/мл	0,8±0,02	12,9±0,08*	3,12±0,09*	12,7±0,06*	9,6±0,11*
IL-1β, пг/мл	1,8±0,12	8,4±0,24*	2,6±0,12**	8,3±0,14*	7,9±0,16*
IL-4, пг/мл	0,4±0,02	2,8±0,12*	2,24±0,08*	2,9±0,10*	2,10±0,20*
IL-10, пг/мл	2,6±0,11	14,4±0,11*	6,8±2,23**	14,3±0,21*	12,16±3,12*
IFN-γ, пг/мл	10,2±0,24	14,8±2,12*	10,3±0,09°	14,7±1,10*	14,2±1,12*
IgM, мг/дл	74,6±3,28	96,7±4,18*	136,2±10,2**	96,9±3,14*	129,2±13,8**
IgG, мг/дл	1282,8±26,4	1140,9±10,2*	1298,9±11,6	1138,8±9,2*	1216,2±10,6
IgA, мг/дл	4,6±0,03	2,8±0,10*	3,9±0,21°	2,9±0,12*	3,0±0,12*
C-РП, мг/дл	2,4±0,2	19,8±0,24*	13,6±0,12**	19,9±0,12*	18,2±0,12
Неоптерин, пг/дл	6,04±0,22	16,1±0,16*	8,9±0,14°	15,9±0,14*	14,62±0,08*

Примітки: * – різниця достовірна проти параметрів групи контролю, p<0,05; ° – різниця достовірна проти показників до лікування, p<0,05.

Імунометаболічні порушення параметрів запальної відповіді у цервікальному слизі у пацієнток з ендометріомами на тлі хронічного запального процесу органів малого таза у процесі фармакологічної корекції, М±m

Параметри	Контрольна група, n=30	Основна група, n=45		Група порівняння, n=45	
		Показники до лікування	Показники після лікування	Показники до лікування	Показники після лікування
TNF-α, пг/мл	9,15±0,01	48,68±0,04*	24,28±0,02**	47,96±0,03*	39,49±2,03*
IL-1β, пг/мл	23,8±0,12	82,6±0,26*	36,2±0,12**	81,9±3,14*	74,8±4,32*
IL-4, пг/мл	51,2±0,02	24,62±0,03*	42,14±0,07**	25,32±0,02*	32,68±0,03**
IL-10, пг/мл	72,90±0,01	36,32±0,02*	65,92±0,04°	36,02±0,03*	42,64±0,02**
IFN-γ, пг/мл	19,4±0,32	48,2±2,12*	20,24±1,13°	47,8±3,10*	39,6±1,17*
IgM, мг/дл	82,9±4,6	122,6±3,24*	146,2±10,2**	121,9±1,14*	124,2±8,4*
IgG, мг/дл	1034,8±36,2	1448,4±14,2*	1138,6±32,6°	1446,8±12,2*	1366,2±20,2*
IgA, мг/дл	43,6±0,14	21,2±0,12*	32,6±0,08**	20,9±0,11*	23,9±0,06*
C-РП, мг/дл	2,7±0,3	8,2±0,34*	3,4±0,09**	8,4±0,14*	7,8±0,02*
Неоптерин, пг/дл	0,21±0,02	0,46±0,02*	0,29±0,02°	0,45±0,03*	0,39±0,03*
sIgA, мг/л	48,9±2,1	27,6±1,3*	47,4±2,5°	28,0±1,2*	39,2±1,2**

Примітки: * – різниця достовірна проти параметрів контролю, p<0,05; ° – різниця достовірна проти показників до лікування, p<0,05.

підвищена в 1,4 раза, при тому, що достовірність відмінностей щодо здорових жінок становила p<0,05.

Імунологічні аспекти оцінювання вагінальної екології включають в себе стан ланок локального імунітету. Поєднання асоціації певних груп умовно-патогенних мікроорганізмів з дисбіотичними процесами піхви у жінок з ендометріомами на тлі запальних процесів малого таза дозволяють припустити, що істотну роль у розвитку патологічного процесу відіграють особливості дисбалансу локального імунітету. Результати проведених досліджень свідчать про те, що при поєднанні ЗЗОМТ та ендометріозу яєчникової тканини в організмі таких пацієнток відбуваються складні процеси, які охоплюють всі рівні регуляції організму.

Прогресування запального процесу супроводжується розвитком дизрегуляторних розладів, що проявляється зростанням у цервікальному слизі рівнів С-РП у 3,0 раза, неоптерину – у 2,2 раза.

При порівнянні груп проспективного дослідження за експресією інтерферонів було відзначено незначне підвищення вмісту IFN-γ у сироватці крові у пацієнток з ендометріомами, поєднаними із хронічними ЗЗОМТ, проте вони не мали статистично вірогідної відмінності порівняно із показниками контрольної групи (p>0,05). Тоді як при порівнянні показників IFN-γ у цервікальному слизі у даної категорії пацієнток спостерігались результати, що свідчили про статистично достовірне підвищення (p<0,05) рівнів зазначеного інтерферону

порівняно з результатами контрольної групи (у 2,5 раза). Експресія TNF- α у цервікальному слизі таких жінок також мала статистичну відмінність – у 5,3 раза порівняно зі зразками, які були відібрані у практично здорових жінок з контрольної групи ($p < 0,05$).

Отримані дані вивчення локальної ланки імунітету (за змінами у цервікальному слизі) повністю узгоджуються з результатами проведених раніше досліджень інших авторів та свідчать про дисфункцію факторів місцевого протинфекційного захисту при запаленні [7,8].

Необхідно зазначити, що використання запропонованої програми дозволило протягом місяця, за результатами моніторингу, нормалізувати рівень IgG та параметри протизапальних цитокінів, хоча і не було досягнуто референтних значень. Більш значуще вдалося наблизити до норми концентрації прозапальних цитокінів. Рівень С-РП також достовірно знижувався в основній групі, як у сироватці крові, так і у цервікальному слизі, що засвідчило достовірне та адекватне зниження гострофазових показників, чого не спостерігалось за умови використання тільки базисної терапії.

Що стосується вихідного рівня неоптерину, параметри якого були підвищеними у 78,9% зразків – у 2,2 раза, то найбільш показовим було зниження даного показника в основній групі – в 1,8 раза. Це демонструє достатньо значущу ефективність включення до базової терапії тканинного антигіпоксанта депротеїнізованого гемодеривату із крові телят як засобу, найбільш ефективно стабілізуючого порушення на місцевому рівні.

Оцінювання показників гуморального імунітету та локального протинфекційного захисту дозволяє оптимізувати комплекс клініко-біохімічних та імунологічних маркерів. Це формує перелік маркерів визначення активності запального процесу в органах малого таза у випадку ендометріом яєчників. На підставі вивчення міжсистемних зв'язків обґрунтовано додаткові критерії діагностики перебігу запального процесу у пацієнток з ендометріомами.

Слід відзначити, що безсимптомний перебіг захворювання, перш за все у випадку ендометріом, що зумовлює труднощі під час діагностики (успішна верифікація можлива при ультразвуковому та ендоскопічному дослідженні), потребує оцінювання та дослідження, а нечисельність та суперечливість існуючих даних визначають доцільність детального вивчення зазначених патогенетичних аспектів [1,2,16,17,21]. Не можна відкинути той факт, що при хронічному запальному процесі органів малого таза, поєднаному із дисгормональними механізмами утворення та прогресування ендометріом, спостерігається висока частота утворення спайок. Це може стати провідним чинником порушення репродуктивного потенціалу [5,13,23].

Вирішення такої проблеми часто вимагає радикальних інвазивних хірургічних втручань, що знижує успіх відновлення репродуктивної функції, особливо при тяжких запальних спайкових станах, від 15 до 35%, а порушений імунний та метаболічний статус зумовлюють резистентність післяопераційної фармакологічної корекції та недостатню реабілітацію пацієнток [14,18,19,23].

Оцінювати ступінь тяжкості запального процесу тільки за загальноприйнятими клінічними критеріями

не завжди можливо [6]. Стерті форми клінічної симптоматики, пізня діагностика, недооцінювання поширеності процесу, а відповідно і неадекватна терапія призводять до хронізації процесу та порушенню репродуктивної функції жінки [14]. Тому пошук критеріїв діагностики, що ґрунтуються на об'єктивних показниках, є важливим науковим завданням.

На сьогодні патогенез поєднання ендометріозу та ЗЗОМТ розглядають з позицій системної запальної відповіді – так званої стадійної активності клітин (нейтрофілів, гранулоцитів, моноцитів, макрофагів, лімфоцитів, тромбоцитів), що продукують медіатори запалення, які формують «цитокіновий каскад» [7]. Власне цитокіни регулюють міжклітинні та міжсистемні взаємодії, що визначають життєвий цикл клітин, забезпечують їхню диференціацію, функціональну активність та апоптоз, а також забезпечують погодженість дії імунної, ендокринної та нервової систем на рівні клітини, як в нормальних умовах, так і у відповідь на патологічні зміни [4].

Серед медіаторів запалення в організації запальної відповіді в умовах ЗЗОМТ провідну роль відіграють прозапальні цитокіни, фактор некрозу пухлин, які демонструють достовірний рівень зростання у наших дослідженнях. Певний внесок у формування протинфекційного захисту в нормі та при запальних захворюваннях вносять гуморальні фактори. Оцінювання гуморальних факторів цервікального секрету проводили з вивченням вмісту IgA та IgG. У нормі наявність імуноглобулінів пов'язана як з локальним синтезом, так і надходженням з крові [2].

У здорових осіб на поверхні слизових оболонок відбувається постійна взаємодія антигенів та антитіл, IgA сприяє запобіганню розвитку запалення на поверхні слизових оболонок, у тому числі й урогенітального тракту [19]. Зниження секреції IgA може бути пов'язано з декількома причинами: з одного боку – умовно-патогенні мікроорганізми мають здатність руйнувати IgA, з іншого боку – тривале існування запального процесу на тлі імунологічних дисфункцій призводить до виснаження ресурсів макроорганізму та, як наслідок, до ослаблення антимікробного захисту слизової оболонки генітального тракту. Це своєю чергою спричинює колонізацію патогенними та умовно-патогенними мікроорганізмами піхви, каналу шийки матки та верхніх поверхів репродуктивного тракту [13].

Можливою причиною дисбалансу імуноглобулінів цервікального секрету у пацієнток з ендометріомами, поєднаними із хронічними запальними процесами органів малого таза, ймовірно, є напруження «функціонування» імунної системи, що також опосередковано свідчить про наявність хронічного запального вогнища. Це призводить до виснаження ресурсів та, у кінцевому підсумку, до деструктивних змін, що формують хибне коло патологічного запального процесу [7].

Повноцінна імунна відповідь можлива тільки у разі активної взаємодії між цитокінами, коли біологічний ефект одного цитокіну реалізується через взаємодію з іншим [7]. Тому концентрація окремих цитокінів відображає тільки обмежений погляд на взаємодію між ними та імунокомпетентними клітинами, що передбачає включення до системи маркерів біологічно більш інертного продукту – неоптерину – речовини, яка син-

тезується моноцитами та макрофагами під впливом інтерферону та деякою мірою – активними клітинами судинного ендотелію [6,8].

Крім викиду прозапальних цитокінів та дисбалансу гуморальних факторів імунної відповіді, надзвичайну цікавість викликає дослідження динаміки маркерів системного запалення та антимікробних пептидів. Антимікробні пептиди жіночих статевих шляхів відіграють ключову роль у захисті репродуктивного тракту жінки, причому дані аспекти вивчені недостатньо та представлені суперечливо у літературних джерелах [4, 9, 20]. Крім того, сьогодні важко визначити, що впливає на імунну відповідь у першу чергу – пряма бактеріцидна та протівірусна дія чи різноспрямований імунотулювальний вплив.

Біологічна роль неоптерину не до кінця вивчена, хоча встановлено, що його метаболіти є антиоксидантами. Крім того, сам неоптерин відіграє певну роль у реалізації механізмів цитотоксичного впливу активованих макрофагів. У літературі є повідомлення, які демонструють, що зниження рівнів неоптерину та С-РП, а також протизапального пулу цитокінів може бути свідченням виснаження імунної системи у тяжких випадках та ознакою нестабільності імунного захисту [4, 8]. Концентрація неоптерину відображає сумісний вплив різних цитокінів на популяцію клітин крові – моноцитів/макрофагів, стимульованих γ -інтерфероном. Біосинтез неоптерину тісно асоціюється з активацією клітинного імунітету, у зв'язку з чим він достовірно змінюється при тяжкості процесу [4].

Згідно з літературними даними, концентрація неоптерину відображає спільну дію різних типів цитокінів на популяцію моноцитів/макрофагів, стимульованих γ -інтерфероном. Системна активація та дегрануляція нейтрофільних гранулоцитів у кровоносному руслі є найважливішим елементом реакції системного запалення, різко погіршує перебіг та прогноз цих захворювань [2, 6].

Отже, одним з ключових моментів, що визначають результат перебігу поєднання ендометріом та запального захворювання придатків матки, є дисбаланс міжклітинної кооперації локальних факторів імунітету.

Порушення продукування про- та протизапальних медіаторів на місцевому рівні, опосередковане компонентами збудників та прогресивним зростанням вогнища цитопатологічних змін, буде супроводжуватися не ефективною активацією адаптивної імунної відповіді. Це неминуче призведе до подальшої конверсії інфекції та прогресування запального процесу [13].

Отримані результати відкривають перспективу розроблення систем імункорекції при терапії ендометріом, поєднаних із хронічними запальними процесами органів малого таза. Вони дозволять значно покращити результати лікування та попередити рецидиви.

ВИСНОВКИ

На підставі вивчення міжсистемних зв'язків обґрунтовано додаткові критерії діагностики перебігу запального процесу у пацієнток з ендометріомами. Дослідження верифікації визначених факторів запальної відповіді дозволило встановити у сироватці крові та у цервікальному слизі підвищення рівня прозапальних цитокінів (TNF- α , IL-1 β ; $p < 0,05$), зниження рівня протизапальних (IL-4, IL-10; $p < 0,05$), а також більш високі показники IFN- γ .

Згідно з результатами клінічного дослідження, у пацієнток з ендометріомами, поєднаними із хронічними запальними процесами органів малого таза, відзначалося достовірне зростання ($p < 0,05$) показників сигнальних пептидів системного запалення – С-РП та неоптерину, що вимагало оптимізації протизапальної програми, доповнення її засобами, які покращують мікроциркуляцію, у поєднанні з вітамінотерапією D₃.

Проведені дослідження дозволяють стверджувати, що запропонована терапія здійснює відповідну коригувальну дію на змінені параметри метаболічного та імунного статусу. Це пояснює важливість застосування у даній групі пацієнток разом із антибактеріальною терапією імунотулювальних, протівірусних та метаболічних препаратів.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Відомості про авторів

Бігун Руслана Василівна – Кафедра акушерства та гінекології ім. І.Д. Ланового Івано-Франківського національного медичного університету; тел.: (097) 155-90-38. *E-mail:* ruslana.gotsaniuk@gmail.com

ORCID: 0000-0002-4868-8874

Геник Наталія Іванівна – Кафедра акушерства та гінекології ім. І.Д. Ланового Івано-Франківського національного медичного університету. *E-mail:* n.i.henyk@gmail.com

ORCID: 0000-0001-5755-7537

Крижанівська Анна Євстахіївна – Кафедра онкології Івано-Франківського національного медичного університету. *E-mail:* anna.nivska@gmail.com

ORCID: 0000-0001-7720-7374

Дзьомбак Володимир Богданович – Кафедра акушерства та гінекології післядипломної освіти Івано-Франківського національного медичного університету

ORCID: 0000-0002-0546-5881

Гаврилук Галина Мирославівна – Кафедра акушерства та гінекології післядипломної освіти Івано-Франківського національного медичного університету

ORCID: 0000-0001-6093-0734

Островська Оксана Миколаївна – Кафедра акушерства та гінекології післядипломної освіти Івано-Франківського національного медичного університету

ORCID: 0000-0003-3467-3476

Information about the authors

Bihun Ruslana V. – Department of Obstetrics and Gynecology named after I.D. Lanovyi, Ivano-Frankivsk National Medical University; tel.: (097) 155-90-38. *E-mail: ruslana.gotsaniuk@gmail.com*

ORCID: 0000-0002-4868-8874

Henyk Nataliia I. – Department of Obstetrics and Gynecology named after I.D. Lanovyi, Ivano-Frankivsk National Medical University. *E-mail: n.i.henyk@gmail.com*

ORCID: 0000-0001-5755-7537

Kryzhanivska Anna Ye. – Department of Oncology Ivano-Frankivsk National Medical University. *E-mail: anna.nivska@gmail.com*

ORCID: 0000-0001-7720-7374

Dzombak Volodymyr B. – Department of Obstetrics and Gynecology of Postgraduate Education, Ivano-Frankivsk National Medical University

ORCID: 0000-0002-0546-5881

Havryliuk Halyna M. – Department of Obstetrics and Gynecology of Postgraduate Education, Ivano-Frankivsk National Medical University

ORCID: 0000-0001-6093-0734

Ostrovska Oksana M. – Department of Obstetrics and Gynecology of Postgraduate Education, Ivano-Frankivsk National Medical University

ORCID: 0000-0003-3467-3476

ПОСИЛАННЯ

- Annenkova YEI. Versii i kontraversii lecheniya patsiyentok s endometrioidnymi kistami yaichnikov i besplodiyem. *Akusherstvo i ginekol: novosti, mneniya, obucheniyе.* 2018;6(3):97-104.
- Gopchuk YEN, Gerasimova TV. Menstrualnyy tsikl i yego svyaz s sistemnym vospalenyem. *Zdorovye Zhenshchiny.* 2016;3(109):99-102.
- Hrek LP. Rol prozapalnykh mekhanizmiv u vynyknenni systemnykh porushen u patsiyentok z khronichnym tazovym bolem. *Zdorove Zhenshchyny.* 2019;1(137):105-9.
- Degtyarova OV. Markery immunogo vospaleniya i syvorotochnyy neopterin u bol'nykh s ostrym koronarnym sindromom. *Ukr Terapevt Zhurn.* 2007;3:25-8.
- Dubossarskaya ZM, Dubossarskaya YUA, Grek LP, Ushakova TB. Sovremennyy vzglyad na problemu vospalitelnykh zabolevaniy organov malogo taza. *Zdorovye Zhenshchiny.* 2017;6(122):57-65.
- Konoplya AA, Ivanova OYU, Bystrova NA, Telegina OV. Kliniko-laboratornaya effektivnost' standartov okazaniya meditsinskoj pomoshchi pri vnutrennem endometrioze. *Chelovek i yego zdorovye.* 2018;1:10-6. doi: 10.21626/vestnik/2018-1/02.
- Mykhaylovska NS, Kulnych TO. Vzaymozvyazok zmin markeriv systemnoho zapalenniya ta endotelial'noy dysfunktsiyi z klinichnym perebihom ishemichnoyi khvoroby sertsya pislya perenesenoyi nehospitalnoyi pnevmoniyi. *Patol.* 2015;3(35):30-4. doi: 10.14739/2310-1237.2015.3.56117.
- Novikova YEI, Novikov DG, Indutnyy AV. Rol neopterinu kak vozmozhnogo diagnosticheskogo markera rasprostranennosti naruzhnogo genitalnogo endometriozu. *Byulleten Sibirskoy Med.* 2015;6(14):54-60.
- Orazov MR, Radzinskiy VE, Khamoshina MB, Nosenko YEN, Dukhin AO, Tokayeva ES. Vitamin D3 (kholekalsiferol) i tazovaya bol, indutsirovannaya endometriozom yaichnikov. *Trudnyy Patsiyent.* 2018;4(16):34-9.
- Orlova YUA, Martynenko VB. Endometrioz yak hlobalna bahatorivneva problema, retrospektyvna kharakterystyka khvorykh. *Aktualni probl such med: Visnyk Ukrayinskoyi med stomatol akademiyi.* 2020;20(2):63-9. doi: 10.31718/2077-1096.20.2.63.
- Pasiyeshvili NM, Karpenko VH, Chernyak OL, Lazurenko W, Postolenko V.YU. Endotelialnyy ta tsytokinovyy profil u zhinkov z adenomiozom ta hipotyreo- zom. *Kharkivska Khirurgichna Shkola.* 2018;3(90):118-22.
- Khmil SV, Pidhayna IYA, Kulyk II, Koblosh ND. Edometrioz: dosyahennya ta pytannya v svitovykh doslidzhennyakh. *Visnyk sotsialnoyi hihiyeny ta orh- nizatstsiyi okhorony zdorovya Ukrainy.* 2019;4(82):84-93. doi: 10.11603/1681-2786.2019.4.10953.
- Chernukha GE. Endometrioz i khronicheskaya tazovaya bol': prichiny i posledstviya. *Probl Reprod.* 2011;5:83-89.
- Shemelko TL, Pedachenko NYU. Bezplidnist ta endometrioz . Retrospektyvnyy analiz. *Odeskyy Med Zhurn.* 2018;2(166):35-9.
- Aerts L, Grangier L, Streuli I, Dällenbach P, Marci R, Wenger J-M. Psychosocial impact of endometriosis: From comorbidity to intervention. *Best Practice. Res Clinical Obstetrics and Gynaecology.* 2018;50:2-10. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2018.01.008.
- Bedaiwy MA, Alfaraj SP, Yong R. Casper New developments in the medical treatment of endometriosis. *Fertil Steril.* 2017;107(3):555-65. doi: 10.1016/j.fertstert.2016.12.025.
- Becker CM, Gattrell WT, Gude K, Singh SS. Reevaluating response and failure of medical treatment of endometriosis: a systematic review. *Fertil Steril.* 2017;108(1):125-36. doi: 10.1016/j.fertstert.2017.05.004.
- Benagiano G. S.W.Guo, P.Bianchi Pharmacologic treatment of the ovarian endometrioma. *Expert Opin Pharmacother.* 2016;17(15):2019-031. doi: 10.1080/14656566.2016.1229305.
- Kranz J, Schmidt S, Lebert C, Schneidewind L, Mandraka F, Kunze M, et al. Guidelines EAU: guidelines on urological infections. *Urol Int.* 2018;100:271-8. doi: 10.1159/000487645.
- Grandi G, Mueller M, Bersinger NA, Cagnacci A, Volpe A, McKinnon B. Does dienogest influence the inflammatory response of endometriotic cells? A systematic review. *Inflamm Res.* 2016; 3:183-92. doi: 10.1007/s00011-015-0909-7.
- Exacoustos C, Zupi E, Piccione E. Ultrasound imaging for ovarian and deep infiltrating endometriosis. *Semin Reprod Med.* 2017;35:5-24. doi: 10.1055/s-0036-1597127.
- Ciavattini A, Serri M, Delli CG, Morini S, Clemente N. Ovarian endometriosis and vitamin D serum levels. *Gynecol Endocrinol.* 2017;33(2):164-7. doi: 10.1080/09513590.2016.1239254.
- Seo JW, Lee DY, Yoon BK. The age-related recurrence of endometrioma after conservative surgery. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2017;208:81-5. doi: 10.1016/j.ejogrb.2016.11.015.
- Qiu Y, Yuan S, Wang H. Vitamin D status in endometriosis: a systematic review and meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet.* 2020;302(1):141-52. doi: 10.1007/s00404-020-05576-5.
- Leonardo-Pinto JP, Benetti-Pinto CL, Cursino K. Dienogest and deep infiltrating endometriosis: the remission of symptoms is not related to endometriosis nodule remission. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2017;211:108-11. doi: 10.1016/j.ejogrb.2017.02.015.

Стаття надійшла до редакції 07.03.2022. – Дата першого рішення 11.03.2022. – Стаття подана до друку 14.04.2022

The optimization of abnormal uterine bleeding treatment in women with chronic psychogenic stress

K.V. Fedosiuk

Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv

The objective: to assess the effectiveness of the complex optimized treatment approach to abnormal uterine bleeding (AUB) in women with chronic psychogenic stress on the quality of life.

Materials and methods. We examined 100 women of reproductive age with AUB and chronic psychogenic stress, 50 patients of them consisted the I group and received the optimized treatment, and 50 persons (II group) received the standard AUB treatment. 30 women without AUB and chronic stress were included in the control group.

The examination of all persons included: anamnesis, clinical and gynecological examinations, ultrasound examination, general blood test, blood ferritin, vitamin D in serum blood. The quality of life was determined according to the 36-Item Short Form Health Survey before treatment and after three months. The standard approach included diagnostic and therapeutic measures according to the recommendations of Order N 353 dated 13.04.2016 of the Ministry of Health of Ukraine. The optimized treatment additionally included recommendations for lifestyle changes, melatonin, the use of vitamin D depending on its level, the medicament correction of iron deficiency without anemia.

Results. The results of the questionnaire 36-Item Survey scales indicate that in patients with AUB and chronic psychogenic stress there is a decrease in the scales relative to the values of healthy women, especially in psychological component. In the persons of the II group there was no significant dynamics of the scales "Bodily pain" and "Physical role functioning" relative to the indicators before treatment, while the scales "Physical function" ($p < 0,001$) and "General health perceptions" ($p = 0,01$) increased significantly.

The optimized treatment lead to a significant increase in all physical component scales compared till normal indices. In patients of the II group the indicators of psychological scales after treatment were significantly lower than the average values of healthy women. Thus, the value of the scale "Mental Health" was lower by 14,34% relative to the control group ($p = 0,18$), "Emotional role functioning" – 18,38% ($p = 0,007$), "Social role functioning" – 15,46% ($p = 0,003$), "Vitality" – 23,27% ($p = 0,005$). In the women of the I group there was a significant increase in the indicators of the psychological scales, which after treatment reached the values of healthy women.

Conclusions. In women with AUB and chronic psychogenic stress, there is an insufficient positive dynamics in improving the quality of life after the standard treatment, especially the scales of the psychological component. The optimized treatment approach leads to the improvement of all parameters of quality of life of the patients.

Keywords: abnormal uterine bleeding, reproductive age, chronic psychogenic stress, quality of life, treatment.

Оптимізація лікування аномальних маткових кровотеч у жінок з хронічним психоемоційним стресом

K.V. Федосюк

Мета дослідження: оцінювання ефективності комплексного оптимізованого підходу до лікування аномальних маткових кровотеч (АМК) у жінок з хронічним психоемоційним стресом з метою покращення якості життя.

Матеріали та методи. Обстежено 100 жінок репродуктивного віку з АМК та хронічним психоемоційним стресом, з них 50 пацієнток увійшли до I групи та отримали оптимізоване лікування, а 50 осіб (II група) – стандартне лікування АМК. До контрольної групи включено 30 жінок без АМК та хронічного стресу.

Обстеження всіх осіб включало: анамнез, клінічне та гінекологічне обстеження, ультразвукове дослідження, загальний аналіз крові, феритин крові, вітамін D у сироватці крові. Якість життя визначали відповідно до опитувальника SF-36 до та через три місяці лікування. Стандартний підхід передбачав проведення діагностичних та лікувальних заходів згідно з рекомендаціями Наказу МОЗ України № 353 від 13.04.2016. Оптимізоване лікування додатково включало рекомендації щодо зміни способу життя, застосування мелатоніну, вітаміну D залежно від його рівня, медикаментозної корекції дефіциту заліза без анемії.

Результати. Результати опитувальника SF-36 свідчать, що у пацієнтів з АМК в умовах хронічного психоемоційного стресу спостерігається зниження показників шкали щодо значень здорових жінок, особливо психологічного компонента. В осіб II групи не спостерігалось достовірної динаміки шкал «Біль» та «Рольове функціонування», зумовлене фізичним станом» щодо показників до лікування, тоді як значення шкал «Фізичне функціонування» ($p < 0,001$) та «Загальне здоров'я» ($p = 0,01$) значно зросли. Оптимізоване лікування сприяло значному зростанню показників всіх шкал фізичного компонента здоров'я до нормальних значень.

У пацієнтів II групи показники психологічних шкал після лікування були достовірно нижчими за середні величини здорових жінок. Так, значення шкали «Психічне здоров'я» було нижчим на 14,34% порівняно з контрольною групою

($p=0,018$), «Рольове функціонування, зумовлене емоційним станом» – на 18,38% ($p=0,007$), «Соціальне функціонування» – на 15,46% ($p=0,003$), «Життєва активність» – на 23,27% ($p=0,005$). У жінок I групи спостерігалось достовірне підвищення показників шкал психологічного компонента, які після лікування досягли значень здорових жінок.

Висновки. У жінок з АМК в умовах хронічного психоемоційного стресу відзначається недостатньо позитивна динаміка у покращенні якості життя після стандартного лікування, особливо за показниками шкал психологічного компонента здоров'я. Оптимізований підхід до лікування приводить до покращення всіх параметрів якості життя пацієнток.

Ключові слова: аномальна маткова кровотеча, репродуктивний вік, хронічний психоемоційний стрес, якість життя, лікування.

Оптимизация лечения аномальных маточных кровотечений у женщин с хроническим психоэмоциональным стрессом

Е.В. Федосюк

Цель исследования: оценка эффективности комплексного оптимизированного подхода к лечению аномальных маточных кровотечений (АМК) у женщин с хроническим психоэмоциональным стрессом с целью улучшения качества жизни.

Материалы и методы. Обследовано 100 женщин репродуктивного возраста с АМК и хроническим психоэмоциональным стрессом, из них 50 пациенток вошли в I группу и получали оптимизированное лечение, а 50 человек (II группа) – стандартное лечение АМК. В контрольную группу было включено 30 женщин без АМК и хронического стресса.

Обследование всех больных включало анамнез, клиническое, гинекологическое обследование, ультразвуковое исследование, общий анализ крови, ферритин крови, витамин D сыворотки крови. Качество жизни определяли в соответствии с опросником SF-36 до и через три месяца лечения. Стандартный подход предусматривал проведение диагностических и лечебных мероприятий согласно рекомендациям Приказа Минздрава Украины № 353 от 13.04.2016. Оптимизированное лечение дополнительно включало рекомендации по изменению образа жизни, применению мелатонина, витамина D в зависимости от его уровня, медикаментозной коррекции дефицита железа без анемии.

Результаты. Результаты опросника SF-36 свидетельствуют, что у пациентов с АМК в условиях хронического психоэмоционального стресса наблюдается снижение показателей шкал по отношению к значениям здоровых женщин, особенно психологического компонента. У лиц II группы не наблюдалось достоверной динамики шкал «Боль» и «Рольовое функционирование, обусловленное физическим состоянием» относительно показателей до лечения, в то время как величины шкал «Физическое функционирование» ($p<0,001$) и «Общее здоровье» ($p=0,01$) значительно увеличились. Оптимизированное лечение способствовало значительному росту показателей всех шкал физического компонента здоровья до нормальных значений.

У пациентов II группы показатели психологических шкал после лечения были достоверно ниже средних величин здоровых женщин. Так, значение шкалы «Психическое здоровье» было ниже на 14,34% по сравнению с контрольной группой ($p=0,018$), «Рольовое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием» – на 18,38% ($p=0,007$), «Социальное функционирование» – на 15,46% ($p=0,003$), «Жизненная активность» – на 23,27% ($p=0,005$). У женщин I группы наблюдалось достоверное повышение показателей шкал психологического компонента, которые после лечения достигли значений здоровых женщин.

Выводы. У женщин с АМК в условиях хронического психоэмоционального стресса отмечается недостаточная положительная динамика в улучшении качества жизни после стандартного лечения, особенно по показателям шкал психологического компонента здоровья. Оптимизированный подход к лечению приводит к улучшению всех параметров качества жизни пациенток.

Ключевые слова: аномальное маточное кровотечение, репродуктивный возраст, хронический психоэмоциональный стресс, качество жизни, лечение.

Abnormal uterine bleeding (AUB) occurs in women of all ages and requires timely diagnosis and treatment. 30% of women in reproductive age suffer from this pathology [1]. At the present stage, the problem of the AUB is considered not only as a medical one. The social side of the issue is the impact of the AUB on the quality of life of the patients. Therefore, an important aspect is the correction that includes not only the gynecological pathology, but also taking into account the impact of treatment on the quality of life of patients, which is especially important in women with chronic psychogenic stress.

The objective: to assess the effectiveness of the complex optimized treatment approach to abnormal uterine bleeding in women with chronic psychogenic stress on the quality of life.

MATERIALS AND METHODS

100 women of reproductive age with AUB and chronic psychogenic stress were examined. The I group included 50 patients who received the complex optimized treatment, the II group – 50 persons who received the standard treatment. 30 healthy women with normal parameters of the menstrual cycle and without AUB and chronic psychogenic

stress were included in the control group. AUB was diagnosed according to the recommendations of Order N 353 of the Ministry of Health of Ukraine dated 13.04.2016 [2]. The presence of chronic psychogenic stress was exposed on the basis of a clinical interview with a psychologist.

Inclusion criteria: AUB, age 18–45 years, satisfactory condition of the sample of the material from the uterine cavity for histological examination, chronic psychogenic stress, patient consent. Exclusion criteria: pregnancy, premenstrual dysphoric disorder, acute pelvic inflammatory disease, mental disorders, blood diseases associated with coagulation disorders, hypothyroidism, hyperthyroidism, hormonal adrenal tumors, chronic intestinal diseases, severe somatic pathology.

The examination of all observed persons included: anamnesis, clinical and gynecological examinations, ultrasound examination, general blood test (iron deficiency anemia (IDA)), blood ferritin (iron deficiency (ID) without anemia), vitamin D in blood. The quality of life was determined according to the 36-Item Short Form Health Survey (SF-36) before treatment and after three months. The concentration of vitamin D (25-hydroxycalciferol (25 (OH) D)) was detected in the blood serum by ELISA

method using a set of reagents DBS-Diagnostics Biochem Canada Inc. Optimal level of vitamin D was in the ranges of 30–50 ng/ml, suboptimal level – 21–29 ng/ml, vitamin D deficiency – less than 20 ng/ml [3]. The ID without anemia was diagnosed a decrease in ferritin level less than 30 µg/l, a decrease iron less than 50 µg/dL, and an increase in iron binding capacity in the blood serum using reagents “FERRITIN”, “IRON-FERROZINE” and “TOTAL IRON BINDING CAPACITY (TIBC)” (company BioSystems S.A., Spain).

The standard approach included diagnostic and therapeutic measures according to the recommendations of Order N 353 dated 13.04.2016 of the Ministry of Health of Ukraine: transvaginal ultrasound of the pelvis to determine the presence of structural pathology, hysteroscopy with biopsy or pipelle biopsy. The surgical treatment of the structural etiological factors of AUB (endometrial polyp, submucosal uterine leiomyoma) was performed. Material obtained from the uterine cavity was sent for histological examination. Non-hormonal (non-steroidal anti-inflammatory drugs, tranexanic acid) and hormonal methods (estradiol valerate and dienogest in dosing regimen, dydrogesterone, intrauterine device with levonorgestrel) were used taking into account the personal approach to the patient. In the presence of ID antianemic therapy was prescribed till normal hemoglobin level. Iron-fortified foods have been recommended to correct ID without anemia. The optimized treatment additionally included together with above mentioned methods the recommendations for lifestyle changes (adherence to work and rest, avoid stressful situations, moderate exercise), melatonin 3 mg orally 30 minutes before bedtime for one month, the use of vitamin D depending on its level according to recommendations of Endocrine Society [4], the correction of ID deficiency without anemia was performed with a drug containing 320 mg of anhydrous sulfate (corresponding to 100 mg of ferrous iron), 60 mg of ascorbic acid 1 tablet 1 time per day orally to normalize serum ferritin level.

The research was performed in “Kreminna Multidisciplinary Hospital of Kreminna District Council” and approved by the Ethics Commission of the Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education (protocol N1 dating 15.01.2018).

The program Statistica 10 was used to process the results. The Mann-Whitney and Wilcoxon tests were used to compare the data of the groups. The difference between the values was considered significant by $p \leq 0,05$.

RESULTS AND THEIR DISCUSSION

The average age of the patients in the I group was $31,26 \pm 0,88$ years, II group – $30,92 \pm 0,84$ years, control group – $26,33 \pm 0,87$ years. The I and II groups were representative according to the number of persons with IDA (IDA I degree was diagnosed in 17 (34,00%) individuals in the I group, 10 (20,00%) – II group and 3 (10,00%) – control one; II degree – 5 (10,00%) and 6 (12,00%) in the I and II groups, respectively), ID without anemia (40 (80,00%), 36 (72,00%) and 6 (20,00%), respectively) and vitamin D level (optimal level – 7 (14,00%), 9 (18,00%) and 11 (36,67%) persons, respectively, suboptimal level – 20 (20,00%), 23 (46,00%) and 16 (53,33%), vitamin D deficiency – 23 (46,00%), 18 (36,00%) and 3 (10,00%).

Analysis of the results of the questionnaire “The Medical Outcomes Study 36-Item Short-Form Health Survey” scales in patients with AUB and chronic psychogenic stress demonstrated a decrease in the scales relative to the values of healthy women. Among the scales of the physical component of health there was a significant decrease in the values of “Bodily pain”, “Physical functioning” and “General health perceptions”, relative to control group ($p < 0,001$) (table 1).

The mean indicators of the all psychological component scales were significantly lower in the women in the I and II groups compared to the controls (table 2).

There is the improvement in the quality of life in patients of both groups after the treatment. The indicators of the scales of the physical component after the treatment reached the values of healthy individuals. However, it should be noted that after the standard treatment approach there was no significant dynamics of the scales “Bodily pain” and “Physical role functioning” relative to the indicators before treatment, while the scales “Physical function” and “General health perceptions” increased significantly ($p < 0,001$ and $p = 0,01$, respectively). The optimized treatment contributed to a significant increase in all scales compared to the indices after treatment.

The dynamics of changes in the psychological component scales of health are noteworthy. In the I and II groups there was an increase in scale indicators. However, in patients after the standard therapy, the indicators after treatment were significantly lower than the average values of healthy women. Thus, the value of the scale “Mental Health” was lower by 14,34% relative to the control group ($p = 0,018$), “Emotional role functioning” – 18,38% ($p = 0,007$), “Social role functioning” – 15,46% ($p = 0,003$), “Vitality” – 23,27% ($p = 0,005$). It should be noted that in

Table 1

The scales of the health physical component of the SF-36 questionnaire before and after treatment, points

Scale	I group, n=50		II group, n=50		Control group, n=30
	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment	
Bodily pain	66,16±3,56*	76,86±3,47°	64,94±3,57*	73,76±3,52	83,93±3,88
Physical functioning	69,00±3,31*	85,80±2,20°	68,30±2,56*	83,20±2,45°	88,33±2,96
Physical role functioning	63,50±3,73	73,50±3,87°	66,00±4,39	70,50±3,69	75,00±4,92
General health perceptions	57,86±3,13*	72,64±3,32°	55,50±2,81*	67,24±3,02°	72,33±4,01

Notes: * – significant difference between indicators compared to the control group ($p < 0,05$);

° – significant difference between indicators before and after treatment ($p < 0,05$).

The scales of the health psychological component of the SF-36 questionnaire before and after treatment, points

Scale	I group, n=50		II group, n=50		Control group, n=30
	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment	
Mental health	58,10±2,72*	74,76±2,84*	57,40±3,23*	68,76±3,20*,°	80,27±3,67
Emotional role functioning	51,88±2,41*	72,78±4,12°	49,28±3,17*	64,56±3,14*,°	79,10±3,87
Social role functioning	50,80±2,91*	74,48±2,21°	48,60±2,84*	62,62±2,43*,°,•	74,07±3,00
Vitality	52,94±3,52*	71,70±2,76°	50,90±3,80*	57,80±3,88*,•	75,33±3,67

Notes: * – significant difference between indicators compared to the control group ($p < 0.05$);

° – significant difference between indicators before and after treatment ($p < 0,05$);

• – significant difference between indicators after treatment between the I and II groups.

patients of the II group there was no significant increase in the average value of the scale “Vitality” after the treatment. After the optimized therapy, there was a significant increase in the scales indicators, which reached the values of healthy women. In addition, the values of the scales “Vitality” and “Social role functioning” after the treatment in patients of the I group were significantly higher than the values of patients of the II group.

In millions of women around the world menstruations often and regularly violate their physical, psychological and social status and are associated with negative perceptions, restrictions on social and professional activity. This is especially pronounced in women with heavy menstrual bleeding [5]. Women with AUB believe that the question of their quality of life is extremely important during a doctor's visit [6]. According to the SF-36 questionnaire, the patients with heavy menstrual bleeding have worse quality of life parameters compared to women with normal blood loss [7]. According to the research result of S. Kocaoz et al., in women of reproductive age there is a decrease in qual-

ity of life parameters on the SF-36 scale, and significant reductions on the scales “Physical functioning”, “Physical role functioning” and “Bodily pain”. In these patients ferritin level and physical activity have been found to decrease significantly with increasing of menstrual duration [8]. When studying the quality of life on the SF-36 scale in women with chronic AUB, lower scales were found in relation to physical and, especially, mental states, as well as energy [9]. The results of our study are consistent with data on the deterioration of quality of life in patients with AUB and chronic psychogenic stress.

CONCLUSIONS

In women with abnormal uterine bleeding and chronic psycho-emotional stress, there is an insufficient positive dynamics in improving the quality of life after the standard treatment, especially the scales of the psychological component. The optimized treatment approach leads to the improvement of all parameters of quality of life of the patients.

Information about the author

FedosiuK Kateryna V. – Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv. E-mail: katya_fedosiuK@ukr.net
ORCID: 0000-0002-6159-862X

Відомості про автора

Федосюк Катерина Вікторівна – Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, м. Київ.
E-mail: katya_fedosiuK@ukr.net
ORCID: 0000-0002-6159-862X

REFERENCES

- 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 zdorovya Ukrainy. Pro zatverdzhennia ta vprovadzhenia medyko-tekhnologichnykh dokumentiv zi standartyzatsii medychnoi dopomohy pry anomalnykh matkovykh krvotechakh [Internet]. 2016. Nakaz № 353. 2016 Kvit 13. Available from: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0353282-16#Text>.
- Pludowski P, Karczmarewicz E, Bayer M, Carter G, Chlebna-Sokol D, Czech-Kowalska J, et al. Practical guidelines for the supplementation of vitamin D and the treatment of deficits in Central Europe – recommended vitamin D intakes in the general population and groups at risk of vitamin D deficiency. *Endokrynol Pol.* 2013;64(4):319-27. doi: 10.5603/ep.2013.0012.
- Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(7):1911-30. doi: 10.1210/jc.2011-0385.
- Matteson KA, Clark MA. Questioning our questions: do frequently asked questions adequately cover the aspects of women's lives most affected by abnormal uterine bleeding? Opinions of women with abnormal uterine bleeding participating in focus group discussions. *Women Health.* 2010;50(2):195-211. doi: 10.1080/03630241003705037.
- Matteson KA. Menstrual questionnaires for clinical and research use. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2017;40:44-54. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2016.09.009.
- Karlsson TS, Marions LB, Edlund MG. Heavy menstrual bleeding significantly affects quality of life. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2014;93(1):52-7. doi: 10.1111/aogs.12292.
- Kocaoz S, Cirpan R, Degirmencioglu AZ. The prevalence and impacts heavy menstrual bleeding on anemia, fatigue and quality of life in women of reproductive age. *Pak J Med Sci.* 2019;35(2):365-70. doi: 10.12669/pjms.35.2.644
- Pedachenko NY, Tutchenko TM, Tucharyan RA. Chronic abnormal uterine bleedings and quality of women's life. How to significantly improve the result? *Reproductive Endocrinology.* 2020;1(51):14-22.

Стаття надійшла до редакції 07.03.2022. – Дата першого рішення 15.03.2022. – Стаття подана до друку 19.04.2022

Вузлової лейоміома матки гігантських розмірів на фоні поєднаної екстрагенітальної патології (Випадок із практики)

О.В. Голяновський¹, І.В. Ключко², А.В. Абраменко², К.В. Супрунюк¹

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

²КНП КОР «Київська обласна клінічна лікарня»

У статті представлено клінічний випадок вузлової лейоміоми матки гігантських розмірів на фоні цукрового діабету 2-го типу, хронічної артеріальної гіпертензії й ожиріння з класичною картиною метаболічного синдрому і розвитком тяжкої судинної патології зі стенооклюзивним атеросклеротичним ураженням біфуркації черевної аорти (синдром Лериша) і гострим порушенням кровотоку у лівій нижній кінцівці з гангrenoю пальців лівої стопи.

Хвора була госпіталізована і комплексно обстежена у відділенні судинної хірургії Київської обласної клінічної лікарні (КОКЛ), що є клінічною базою кафедри акушерства і гінекології №1 Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика. У відділенні підтверджено діагноз і успішно проведено симультантне двоетапне хірургічне втручання гінекологами і судинними хірургами: I етап – проведення пангістеректомії з ревізією органів черевної порожнини і надання доступу до черевної аорти і виконання II етапу – тромбоендартеректомія біфуркації черевної аорти. У післяопераційний період відновлено периферійний кровотік, повний регрес ішемії, некроз пальців лівої стопи сухий, обмежений, з тенденцією до відмежування. Проведено ампутацію I, II пальців лівої стопи. Післяопераційний період без ускладнень – на 9-у добу виписана додому в задовільному стані для подальшого амбулаторного лікування.

Цукровий діабет 2-го типу, хронічна артеріальна гіпертензія й ожиріння з класичною клінічною картиною метаболічного синдрому призвели як до розвитку лейоміоми матки, так і до атеросклеротичних змін черевної аорти і магістральних судин нижніх кінцівок (синдром Лериша).

Успішне проведення лікування у даному клінічному випадку стало можливим завдяки злагодженій роботі мультидисциплінарної команди спеціалістів КОКЛ як на етапі комплексного обстеження і встановлення діагнозу, так і під час проведення симультантної операції.

Ключові слова: лейоміома матки, пангістеректомія, синдром Лериша, метаболічний синдром, цукровий діабет 2-го типу, хронічна артеріальна гіпертензія.

Nodular leiomyoma of the uterus of giant size on the background of combined extragenital pathology (Case study)

O.V. Golyanovskiy, I.V. Klyuzko, A.V. Abramenko, K.V. Supruniuk

The article presents a clinical case of nodular uterine leiomyoma of giant size on the background of type 2 diabetes mellitus, chronic hypertension and obesity with a classic picture of metabolic syndrome and the development of severe vascular pathology with steno-occlusive atherosclerotic lesions of the abdominal aorta bifurcation (Lerich's syndrome) and acute circulatory disorders in the left lower extremity with gangrene of the toes of the left foot.

The patient was hospitalized and comprehensively examined in the Department of Vascular Surgery of the Kyiv Regional Clinical Hospital (KRCH), which is the clinical base of the Department of Obstetrics and Gynecology №1 of the Shupyk National Healthcare University of Ukraine. The diagnosis was confirmed in the department and simultaneous two-stage surgery was successfully performed by gynecologists and vascular surgeons: first stage – pangysterectomy with revision of the abdominal organs and access to the abdominal aorta, second stage – thrombendarterectomy of the bifurcation of the abdominal aorta. In the postoperative period we restored peripheral blood flow, performed complete regression of ischemia, necrosis of the toes of the left foot dry, limited with a tendency to delimitation. Amputation of the first and second toes of the left foot was performed. Postoperative period was uneventful, on day 9 the patient was discharged home in satisfactory condition for further outpatient treatment.

Diabetes mellitus type 2, chronic hypertension and obesity with a classic clinical picture of metabolic syndrome have led to the development of uterine leiomyoma and atherosclerotic changes in the abdominal aorta and main vessels of the lower extremities (Lerich's syndrome).

The successful outcome of this clinical case was made possible by the coordinated work of a multidisciplinary team of KRCH specialists both at the stage of comprehensive examination and diagnosis, and during simultaneous surgery.

Keywords: uterine leiomyoma, pangysterectomy, Lerich's syndrome, metabolic syndrome, diabetes mellitus type 2, chronic hypertension.

Узловая лейомиома матки гигантских размеров на фоне сочетанной экстрагенитальной патологии (Случай из практики)

О.В. Голяновский, И.В. Ключко, А.В. Абраменко, Е.В. Супрунок

В статье представлено клинический случай узловой лейомиомы матки гигантских размеров на фоне сахарного диабета 2-го типа, хронической артериальной гипертензии и ожирения с классической картиной метаболического синдрома и развитием тяжелой сосудистой патологии со стеноокклюзивным атеросклеротическим поражением бифуркации брюшной аорты (синдром Лериша) и острым нарушением кровообращения в левой нижней конечности с гангреной пальцев левой стопы.

Больная была госпитализирована и комплексно обследована в отделении сосудистой хирургии Киевской областной клинической больницы (КОКБ), которая является клинической базой кафедры акушерства и гинекологии № 1 Национального университета охраны здоровья Украины имени П.Л. Шупика. В отделении подтвержден диагноз и успешно проведено симультантное двухэтапное хирургическое вмешательство гинекологами и сосудистыми хирургами: I этап – проведение пангистерэктомии с ревизией органов брюшной полости и создание доступа к брюшной аорте и выполнение II этапа – тромбозандротомии бифуркации брюшной аорты. В послеоперационный период восстановлен периферический кровоток, полный регресс ишемии, некроз пальцев левой стопы сухой, с тенденцией к отграничению. Проведено ампутацию I, II пальцев левой стопы. Послеоперационный период без осложнений – на 9-е сутки выписана домой в удовлетворительном состоянии для дальнейшего амбулаторного лечения.

Сахарный диабет 2-го типа, хроническая артериальная гипертензия и ожирение с классической клинической картиной метаболического синдрома привели как к развитию лейомиомы матки, так и к атеросклеротическим изменениям брюшной аорты и магистральных сосудов нижних конечностей (синдром Лериша). Успешное проведение лечения в данном клиническом случае стало возможным благодаря слаженной работе мультидисциплинарной команды специалистов КОКБ как на этапе комплексного обследования и установления диагноза, так и во время проведения симультантной операции.

Ключевые слова: лейомиома матки, пангистерэктомия, синдром Лериша, метаболический синдром, сахарный диабет 2-го типа, хроническая артериальная гипертензия.

Лейомиома матки – доброякісна пухлина, що походить з гладком'язових клітин тіла матки, яку на сучасному етапі визначають як одну з найпоширеніших доброякісних пухлин жіночої статеві сфери. За останніми даними ВООЗ, у понад 26 млн жінок переважно у пізній репродуктивний і перименопаузальний періоди (35–35 років) діагностують лейомиому матки [7]. І хоча цю патологію визначають як найпоширеніший гінекологічний стан у жінок, варіанти його лікування та фінансування медичних досліджень не відповідають кількості ураженої популяції.

У Міжнародну класифікацію хвороб 10-го перегляду дане захворювання увійшло під назвою «лейомиома», а не «міома» матки, хоча останній термін більш поширений у клінічній медицині як узагальнена назва доброякісних пухлин міометрія, а назву «лейомиома» довготривало вважали лише гістологічним терміном (для пухлин, де повністю відсутній стромальний фібропластичний компонент, на відміну від «міом», де він наявний, але незначною мірою, і «фіброміом», де останній суттєво виражений). Досягнення світової медичної генетики останніх двох десятиліть свідчать на користь визначення самого поняття «лейомиома» як доброякісної істинної пухлини матки, що розвивається не просто в міометрії, а із гладком'язової тканини міометрія незалежно від наявності чи відсутності фібропластичного компонента у вузлах пухлини і рівня гормонозалежності [14].

Якщо оцінити ключові фактори ризику розвитку лейомиоми матки, то можна простежити певну закономірність з такими патологічними станами, як цукровий діабет (ЦД),

метаболический синдром (МС) та ожиріння, хронічна артеріальна гіпертензія (ХАГ) – рис. 1 [2, 9, 16]. Наявність спільних чинників між цими захворюваннями визначає «хлибне коло» – асоціацію цих станів, можливість переходу з одного стану в інший та їхнє прогресування. Доведено, що кожні 10 кг зайвої маси тіла жінки збільшують імовірність появи лейомиоми на 20%.

Взаємозв'язок ожиріння на тлі ЦД, МС та лейомиоми матки не викликає сумнівів, оскільки на сучасному етапі загальновідомо, що жирова тканина – це ендокринний орган, який бере участь у процесах синтезу, накопичення і метаболізму гормонів. Відповідно у разі зміни кількості жирової тканини або типу її розподілення виникають ті чи інші гормональні розлади, які не завжди розглядаються у контексті суто ожиріння [30].

Дані сучасних досліджень свідчать, що окрім ожиріння у розвитку лейомиоми матки важливу роль відіграють також стан репродуктивної системи жінки, ліпідний обмін та рівень артеріального тиску. Так, ре-

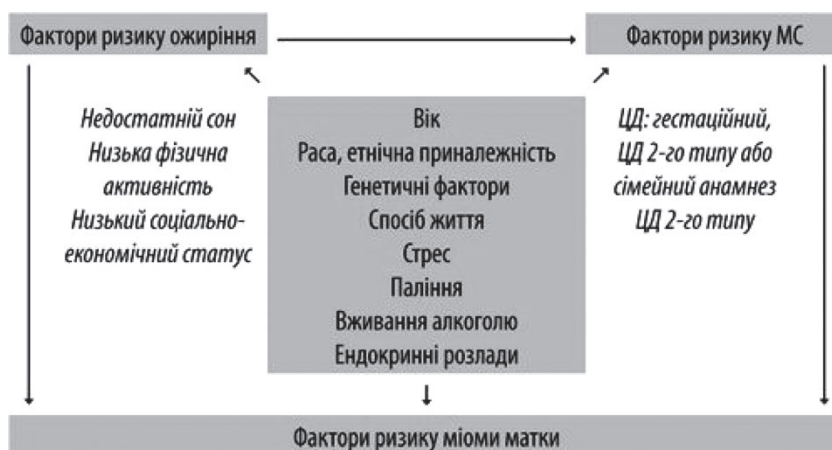


Рис. 1. Основні фактори ризику розвитку лейомиоми матки

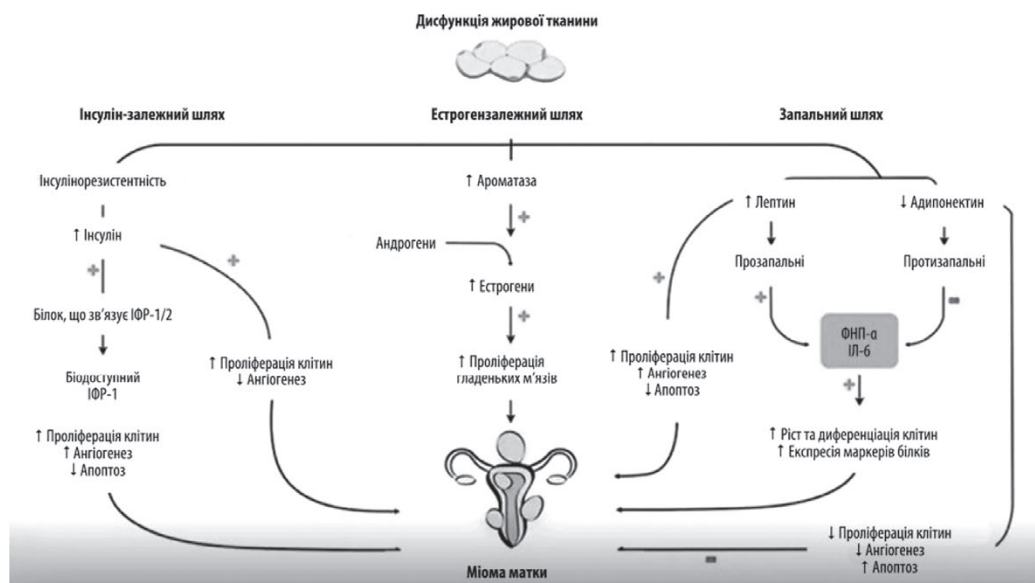


Рис. 2. Патогенетичні аспекти розвитку лейоміоми матки і поєднаної екстрагенітальної патології (ІФР – інсуліноподібний фактор росту; ФНП- α – фактор некрозу пухлин- α ; ІЛ – інтерлейкін)

зультати нещодавнього дослідження за участю 757 жінок віком 20–49 років, у якому оцінювали наявність фіброїдів за допомогою ультразвукового дослідження, продемонстрували, що жінки з міомою матки мали більш високий індекс маси тіла (ІМТ) і більш високий рівень артеріального тиску та тригліцеридів порівняно з пацієнтками без лейоміоми.

Ці результати свідчать, що, окрім ожиріння, лейоміома матки асоціюється також з МС, зокрема рівнем тригліцеридів і підвищеним артеріальним тиском, що на тлі ендокринних порушень призводить до розвитку судинної патології, атеросклеротичних і тромботичних ускладнень [2, 30].

Взаємозв'язок між вісцеральним жиром та ризиком розвитку лейоміоми також продемонстровано в інших дослідженнях. Зокрема, результати дослідження К. Sun та співавторів (2019) за участю 89 пацієнток з лейоміомою матки, які отримували лікування у 1-й лікарні Медичного університету Хебей з квітня 2016 р. по квітень 2019 р., продемонстрували, що окружність талії у жінок з лейоміомою матки була більшою, ніж у контрольній групі, і ці відмінності були статистично значущими порівняно з контрольною групою. Дані результати свідчать, що у більшості пацієнток з лейоміомою відзначають центральне ожиріння. Відповідно співвідношення окружностей талії та стегон у жінок у перименопаузальний період можна вважати індикатором для виявлення групи жінок з високим ризиком розвитку лейоміоми матки [3].

Дані літератури демонструють, що жінки з хронічною артеріальною гіпертензією мають більш високий ризик розвитку лейоміоми, особливо при встановленні діагнозу ХАГ після 35-річного віку, порівняно з жінками з нормальними показниками артеріального тиску [6, 32]. Зважаючи на ці дані, можна зробити висновок, що ризик лейоміоми матки підвищується відповідно до кількості факторів ризику МС (дисліпідемія, АГ, ЦД, ожиріння, пери-/пре-/менопауза та ін.), наявних у пацієнтки. Вона може розвиватися трьома

різними патогенетичними шляхами: естрогензалежним, запальним та інсулінзалежним (рис. 2).

Отже, модифікація способу життя та дотримання дієтичних рекомендацій, своєчасна терапія ендокринних порушень, ХАГ є важливими заходами для запобігання розвитку лейоміоми матки і профілактики тяжких ускладнень судинної патології з розвитком атеросклеротичних і тромботичних ускладнень.

Мега роботи: ознайомлення широкого загалу лікарів з клінічним випадком поєднаної гінекологічної і судинної патології на фоні тяжких екстрагенітальних захворювань (ЦД 2-го типу, ожиріння і ХАГ), який було проведено у КНП КОР «Київська обласна клінічна лікарня» (КОКЛ), що є клінічною базою кафедри акушерства і гінекології № 1 Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика.

Клінічний випадок

Пацієнтка К., 58 років, переведена до відділення судинної хірургії КОКЛ з Миронівської ЦРЛ 30.03.2022р. з діагнозом: гангрена пальців лівої стопи. Цукровий діабет 2-го типу. Ожиріння ІІІ ст. (маса тіла – 127 кг, ІМТ – 46,7). З анамнезу встановлено, що вважає себе хворою протягом останнього року, коли прогресивно зменшувалася дистанція безболісної ходи з 500 м до 5 м.

Некроз I пальця лівої стопи з'явився приблизно 2 міс тому – у кінці січня 2022 р. Лікувалася амбулаторно – без клінічного ефекту. Після чого звернулася по медичну допомогу до хірургічного відділення Миронівської ЦРЛ, де отримала курс консервативної терапії (корекція рівня глюкози у крові, антикоагулянтна, протизапальна, ангіопротекторна, антибактеріальна терапія, а також місцева терапія із застосуванням мазевих пов'язок). На фоні зазначеної терапії загальний стан хворої погіршувався, некротичні зміни поширилися на II палець лівої стопи, больовий синдром лівої нижньої кінцівки посилювався (з'явився біль у стані спокою).

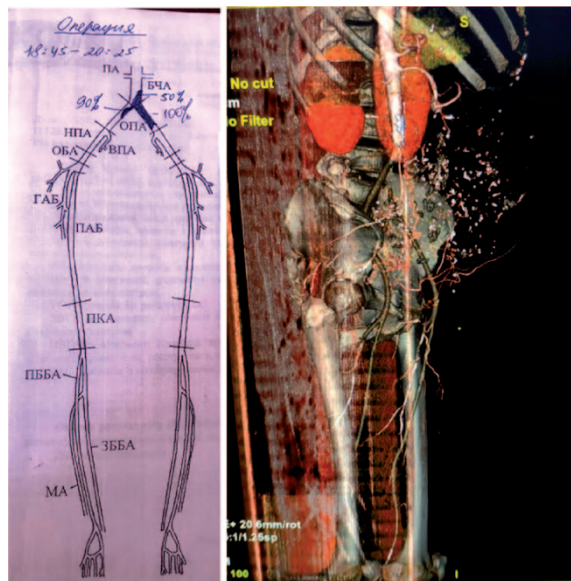


Рис. 3, 4. Дані діагностичного ангіографічного дослідження аорти, клубових артерій та артерій нижніх кінцівок

Для подальшого лікування переведена до КОКЛ. За даними анамнезу додатково встановлено, що за останні 30 років життя до лікарів не зверталася, гіпертонічну хворобу, ЦД протягом останніх 5 років лікує нерегулярно, не дотримуючись дієти, контролю глікемії та показників артеріального тиску. Для проведення планових профілактичних оглядів до гінеколога не зверталася більше 10 років.

Під час огляду: ліва нижня кінцівка бліда, холодна (порівняно з правою нижньою кінцівкою), чутливість та активні рухи на лівій стопі різко обмежені. Наявне гнійно-некротичне ураження I, II, III пальців лівої стопи без чітких меж з явищами дермлімфангоїту на гомілці. Артеріальна пульсація на всіх сегментах лівої нижньої кінцівки відсутня.

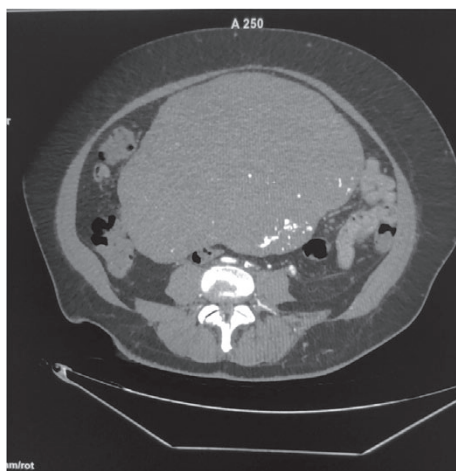


Рис. 5. Комп'ютерна томографія органів черевної порожнини і малого таза з підтвердженням діагнозу вузлової лейоміоми матки гігантських розмірів

У КОКЛ для встановлення остаточного діагнозу було виконано загальне клініко-лабораторне обстеження, рентгенографія органів грудної клітини, УЗД аорти і артерій нижніх кінцівок, аорто-артеріографія, мультиспіральна комп'ютерна томографія з контрастуванням в ангіорежимі, а також КТ органів черевної порожнини і малого таза.

Дані ангіографічного обстеження аорти, клубових артерій і магістральних артерій нижніх кінцівок від 30.03.2022 р. представлено на рис. 3, 4. За результатами цього дослідження було встановлено діагноз: облітеруючий атеросклероз судин нижніх кінцівок IV ст. Синдром Лериша (стенооклюзивне ураження біфуркації черевної аорти). Гангрена пальців лівої стопи.

Крім того, за результатами комп'ютерної томографії органів черевної порожнини і малого таза (рис. 5) було встановлено наявність вузлової лейоміоми матки гігантських розмірів (до 36 тиж вагітності), яка займає малий таз і черевну порожнину, відносно рухливу, без порушення функції суміжних органів і з помірним кровотоком за даними доплерометричного дослідження. У зв'язку з гігантськими розмірами пухлини матки оглянута онкогінекологом 1.04.2022 р. – підтверджено діагноз лейоміоми матки і Susp. Са corporis uteri, хоча за даними клініко-лабораторного та додаткових апаратно-інструментальних методів дослідження ознак малігнізації пухлини не виявлено.

Отже, після комплексного обстеження встановлено діагноз: облітеруючий атеросклероз судин нижніх кінцівок IV ст. Синдром Лериша (стенооклюзивне ураження біфуркації черевної аорти). Гангрена пальців лівої стопи. Вузлової лейоміоми матки гігантських розмірів. Дифузний кардіосклероз. Хронічна артеріальна гіпертензія II стадія, 2-й ст. тяжкості. Цукровий діабет 2-го типу в стадії субкомпенсації. Ризик тромбоемболічних ускладнень – вкрай високий.

Вирішено провести симультантне хірургічне втручання у два етапи: I етап – проведення пангістеректомії з ревізією органів черевної порожнини і надання доступу до черевної аорти і виконання II етапу – тромбоендартеріектомія біфуркації черевної аорти.

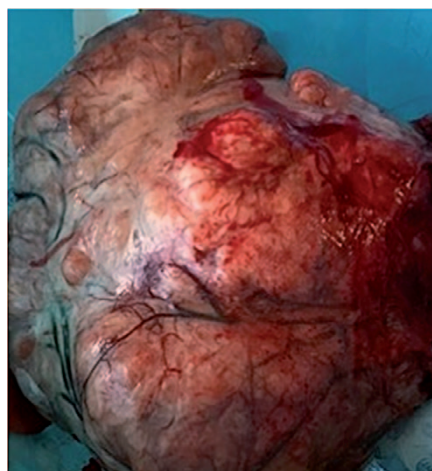


Рис. 6. Макропрепарат матки після проведеної пангістеректомії

4.04.2022 р. успішно проведено зазначене двоетапне хірургічне втручання серединним лапаротомічним доступом з ендотрахеальним знеболюванням. Під час проведення пангістеректомії підтверджено попередній діагноз вузлової лейоміоми матки гігантських розмірів (тип VI за FIGO) без ознак малігнізації, із загальною масою макропрепарату 5450,0 г (рис. 6). Загальна кровотрата – приблизно 150,0 мл (Hb – 116 г/л – до операції, Hb – 107 г/л – після операції).

Патогістологічне дослідження від 5.04.2022 р.:

1. Лейоміома матки з інтрамуральним вузлом діаметром 5,0 см, залозиста гіперплазія ендометрія, аденоміоз, наботові кісти шийки матки.

2. Лейоматозний вузол діаметром 33,0 см, на розрізі фіброзний з ділянками гіалінозу.

3. Атретичні тіла яєчника. Хронічний салпінгіт.

У післяопераційний період – відновлено периферійний кровотік, повний регрес ішемії, некроз пальців лівої стопи сухий, обмежений, з тенденцією до відмежування; 7.04.2022 р. – ампутація I, II пальців лівої стопи. Післяопераційний період без ускладнень, рани після ампутації загоюються.

На 9-у добу післяопераційного періоду виписана додому у задовільному стані для подальшого амбулаторного лікування.

Обговорення клінічного випадку. Якщо оцінити ключові фактори ризику розвитку лейоміоми матки (ЛМ), то можна простежити певну закономірність з такими патологічними станами, як ЦД, ожиріння та артеріальна гіпертензія, що входять до МС. Фактори ризику розвитку МС включають підвищений артеріальний тиск, дисліпідемію (гіпертригліцеридемія і знижений холестерин, ліпопротеїди високої щільності), підвищений рівень глюкози натще і центральне ожиріння [9].

Calcina Espinoza, Guido J. (Перу, 2018 р.) визначили, що ЦД є фактором ризику розвитку міоматозу матки з відношенням шансів 2,46 для ЦД 2-го типу (95% ДІ: 1,46–4,32; $p < 0,05$). Механізм, за допомогою якого при ЦД 2-го типу розвивається лейоміома матки, пов'язаний з проліферацією м'язових клітин та/або підвищеним рівнем циркулюючих гормонів яєчників, що спричинює гіперінсулінемію.

Було констатовано, що інсулін зумовлює мітоз клітин, проліферацію гладком'язових клітин судин та, зокрема, стимулює ріст клітин, що утворюють міоми матки. У свою чергу інсулін також може чинити специфічну гонадотропну дію, стимулюючи секрецію яєчників через рецептори інсуліну або рецептори фак-

торів росту [31]. Ці результати були аналогічними до результатів інших досліджень, таких, як дослідження F. Bandarchian et al. (2011) з OR=3,03; 95% ДІ: 1,33–6,90 ($p < 0,05$) [27] та N. Sivri et al. (2012) з OR=2,43; 95% ДІ: 1,23–4,79 ($p = 0,010$) [31, 32].

Зв'язок між артеріальною гіпертензією (АГ) і ЛМ може знаходитися у загальному патогенезі. Деякі автори припускають, що ті самі вазоактивні пептиди (наприклад трансформувальний фактор росту- β), які стимулюють проліферацію гладеньких м'язів і судинне ремоделювання в атеросклеротичних ураженнях, спричинених АГ, також можуть чинити таку саму дію на клітини гладеньких м'язів матки, отже, зумовлюючи появу ЛМ [32, 36]. З іншого боку, було також припущено, що АГ може бути наслідком ЛМ після маткової секреції ангіотензиногенази та обструкції сечових шляхів, спричиненої збільшенням матки [31, 34].

У даному конкретному випадку були наявні всі прояви МС, які сприяли проліферативним процесам міометрія і швидкому росту матки, що призвело до розвитку ЛМ гігантських розмірів, а також до виражених атеросклеротичних змін черевної аорти і магістральних судин нижніх кінцівок.

ВИСНОВКИ

1. Цукровий діабет 2-го типу, хронічна артеріальна гіпертензія й ожиріння з класичною клінічною картиною метаболічного синдрому призвели як до розвитку лейоміоми матки, так і до атеросклеротичних змін черевної аорти і магістральних судин нижніх кінцівок (синдром Лериша) у даному конкретному випадку.

2. Комплексне клініко-лабораторне і спеціальні інструментальні методи обстеження дозволили успішно провести у КОКЛ симультантне двоетапне хірургічне втручання (пангістеректомія і тромбоендартеріектомія біфуркації черевної аорти), що сприяло відновленню кровотоку у нижніх кінцівках і одужанню пацієнтки.

3. Успішне проведення лікування у даному клінічного випадку стало можливим завдяки злагодженій роботі мультидисциплінарної команди спеціалістів КОКЛ як на етапі комплексного обстеження і встановлення діагнозу, так і під час проведення симультантної операції.

4. Профілактика і своєчасна терапія метаболічного синдрому зменшує вірогідність виникнення атеросклеротичних змін судин і проліферативних процесів у матці й розвитку лейоміоми.

Відомості про авторів

Голяновський Олег Володимирович – Кафедра акушерства і гінекології № 1 Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, м. Київ; тел.: (044) 489-35-64. E-mail: obstet.gynec.1@gmail.com

ORCID: 0000-0002-5524-4411

Клюзко Іван В'ячеславович – КНП КОР «Київська обласна клінічна лікарня»; тел.: (067) 266-66-88. E-mail: Klyuzko_podol@ukr.net

Абраменко Артем Володимирович – Відділення судинної хірургії КНП КОР «Київська обласна клінічна лікарня»; тел.: (063) 109-62-21. E-mail: artem1984@ukr.net

Супрунок Катерина Вікторівна – Кафедра акушерства і гінекології № 1 Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, м. Київ; тел.: (044) 489-35-64. E-mail: katerynkaS93@gmail.com

ORCID: 0000-0002-1363-311X

Information about the authors

Golyanovskiy Oleg V. – Department of Obstetrics and Gynecology №1 Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv; tel.: (044) 489-35-64. *E-mail: obstet.gynec.1@gmail.com*

ORCID: 0000-0002-5524-4411

Klyuzko Ivan V. – CNO KCC «Kyiv Regional Clinical Hospital»; tel.: (067) 266-66-88. *E-mail: Klyuzko_podol@ukr.net*

Abramenko Artem V. – Department of Vascular Surgery, CNO KCC «Kyiv Regional Clinical Hospital»; tel.: (063) 109-62-21. *E-mail: artem1984@ukr.net*

Supruniuk Kateryna V. – Department of Obstetrics and Gynecology №1 Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv; tel.: (044) 489-35-64. *E-mail: katerynkaS93@gmail.com*

ORCID: 0000-0002-1363-311X

ПОСИЛАННЯ

- Soave I, Marci R. From obesity to uterine fibroids: an intricate network. *Curr Med Res Opin.* 2018;34(11):1877-9. doi: 10.1080/03007995.2018.1505606.
- Moon K-H, Ryu S-K, Kim K-K, Heu-Sun Suh, In Cheol Hwang, Department of the Family Medicine, Gachon University Gil Medical Center, Incheon, Korea. Relationship between Metabolic Syndrome and Uterine Fibroids in Premenopausal Korean Women. *Korean J Fam Pract.* 2013;3(4):437-41.
- Sun K, Xie Y, Zhao N, Zengning Li. A case-control study of the relationship between visceral fat and development of uterine fibroids. *Exp Ther Med.* 2019;18(1):404-10. doi: 10.3892/etm.2019.7575.
- Strzalkowska B, Dawidowicz M, Ochman B, Świętochowska E. The role of adipokines in leiomyomas development. *Exp Mol Pathol.* 2021;123:104693. doi: 10.1016/j.yexmp.2021.104693.
- Whiteman MK, Kuklina E, Jamieson DJ, Marchbanks PA. Inpatient hospitalization for gynecologic disorders in the United States. *Am J Obstet Gynecol.* 2010;202(6):541.e1-6. doi: 10.1016/j.ajog.2009.12.013.
- Wechter ME, Stewart EA, Myers ER, Kho RM, Wu JM, Leiomyoma-related hospitalization and surgery: prevalence and predicted growth based on population trends. *Am J Obstet Gynecol.* 2011;205(5):492.e1-5. doi: 10.1016/j.ajog.2011.07.008.
- Bulun SE. Uterine fibroids. *N Engl J Med.* 2013;369(14):1344-55. doi: 10.1056/NEJMr1209993.
- Soave I, Marci R. Uterine leiomyomata: the snowball effect. *Curr Med Res Opin.* 2017;33(11):1909-11. doi: 10.1080/03007995.2017.1372174.
- Shikora SA, Niloff JM, Bistran BR, Forse RA, Blackburn GL. Relationship between obesity and uterine leiomyomata. *Nutr.* 1991;7(4):251-5.
- Camanni M, Bonino L, Delpiano EM, Migliaretti G, Berchiappa P, Deltetto F. Laparoscopy and body mass index: feasibility and outcome in obese patients treated for gynecologic diseases. *J Minim Invasive Gynecol.* 2010;17(5):576-82. doi: 10.1016/j.jmig.2010.04.002.
- Maruo T, Ohara N, Wang J, et al. Sex steroidal regulation of uterine leiomyoma growth and apoptosis. *Hum Reprod Update.* 2004;10(3):207-20. doi: 10.1093/humupd/dmh019.
- Moravec MB, Yin P, Ono M, Coon 5th JS, Dyson M, Navarro A, et al. Ovarian steroids, stem cells and uterine leiomyoma: therapeutic implications. *Hum Reprod Update.* 2015;21(1):1-12. doi: 10.1093/humupd/dmu048.
- Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation.* 2009;120(16):1640-5. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192644.
- Wei JJ, Chiriboga L, Mittal K. Expression profile of the tumorigenic factors associated with tumor size and sex steroid hormone status in uterine leiomyomata. *Fertil Steril.* 2005;84(2):474-84. doi: 10.1016/j.fertnstert.2005.01.142.
- Hou ZM, Sun Q, Liu Y-Z, Chen T-F, Tang N. Effects of insulin resistance on myometrial growth. *Int J Clin Exp Med.* 2015;8(1):1552-7.
- Sadlonova J, Kostal M, Smahelova A, Hendl J, Starkova J, Nachtigal P. Selected metabolic parameters and the risk for uterine fibroids. *Int J Gynaecol Obstet.* 2008;102(1):50-4. doi: 10.1016/j.ijgo.2008.01.022.
- Arnold M, Arnold Y, Alfonso Y. Screening and prevention of type 2 diabetes mellitus in a population at risk. *Cuban J Hygiene Epidemiol.* 2012;50(3):380-91.
- Perez C. Epidemiological view of diabetes mellitus. situation in Venezuela. *Epidemiological registry and registry proposal. Early detection programs. Venezuelan J Endocrinol Metabol.* 2012;10(1):3.
- Li B, Takeda T, Tsujii K, Kondo A, Kitamura M, Wong TF, et al. The antidiabetic drug metformin inhibits uterine leiomyoma cell proliferation via an AMP-activated protein kinase signaling pathway. *Gynecol Endocrinol.* 2013;29(1):87-90. doi: 10.3109/09513590.2012.706668.
- Tadakawa M, Takeda T, Li B, Tsujii K, Yaegashi N. The anti-diabetic drug metformin inhibits vascular endothelial growth factor expression via the mammalian target of rapamycin complex 1/hypoxia-inducible factor-1 α signaling pathway in ELT-3 cells. *Mol Cell Endocrinol.* 2015; 399: 1-8. doi: 10.1016/j.mce.2014.08.012.
- Viollet B, Guigas B, Sanz Garcia N, Leclerc J, Foretz M, Andreelli F. Cellular and molecular mechanisms of metformin: an overview. *Clin Sci (Lond).* 2012;122(6):253-70. doi: 10.1042/CS20110386.
- Fändriks L. Roles of the gut in the metabolic syndrome: an overview. *J Intern Med.* 2017;281(4):319-36. doi: 10.1111/joim.12584.
- Hur, KY, Lee, MS. New mechanisms of metformin action: focusing on mitochondria and the gut. *J Diabetes Investig.* 2015;6(6):600-9. doi: 10.1111/jdi.12328.
- Islam MS, Ciavattini A, Petraglia F, Castellucci M, Ciarmela P. Extracellular matrix in uterine leiomyoma pathogenesis: a potential target for future therapeutics. *Hum Reprod Update.* 2018;24(1):59-85. doi: 10.1093/humupd/dmx032.
- Protic O, Toti P, Islam MS, Occhini R, Giannubilo SR, Catherino WH. Possible involvement of inflammatory/repair processes in the development of uterine fibroids. *Cell Tissue Res.* 2016;364:415-27.
- Park SB, Jee BC, Kim SH, Cho YJ, Han M. Cyclooxygenase-2 inhibitor, celecoxib, inhibits leiomyoma cell proliferation through the nuclear factor κ B pathway. *Reprod Sci.* 2014;21(9):1187-95. doi: 10.1177/1933719114542010.
- Wang Y, Feng G, Wang J, Zhou Yu, Liu Y, Shi Y, et al. Differential effects of tumor necrosis factor- α on matrix metalloproteinase-2 expression in human myometrial and uterine leiomyoma smooth muscle cells. *Hum Reprod.* 2015;30(1):61-70. doi: 10.1093/humrep/deu300.
- Saisho Y. Metformin and inflammation: its potential beyond glucose-lowering effect. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets.* 2015;15(3):196-205. doi: 10.2174/1871530315666150316124019.
- Lei, Y, Yi, Y, Liu, Y, Liu Xia, Keller ET, Qian C-N, et al. Metformin targets multiple signaling pathways in cancer. *Chin J Cancer.* 2017;36:17. doi: 10.1186/s40880-017-0184-9.
- Tak YJ, Lee SY, Park SK, Kim Yun Jin, Lee Jeong Gyu, Jeong DW, et al. Association between uterine leiomyoma and metabolic syndrome in parous premenopausal women: a case-control study. *Med (Baltimore).* 2016;95(46):e5325. doi: 10.1097/MD.0000000000005325.
- Bandarchian F. Risk factors of uterine fibroid among patients in Hospital Selayang Putra Jaya Malaysia. Malaysia: Universiti Putra Malaysia; 2010. 17 p.
- Sivri N, Yalta T, Sayin C. Evaluation of cardiovascular risk factors in women with uterine leiomyoma: is there a link with atherosclerosis. *Balkan Med J.* 2012;29(3):320-3. doi: 10.5152/balkanmedj.2012.002.
- Kong S, Hou J, Xia M. Association of Hyperglycemia, Hyperlipemia with the Risk of Uterine Leiomyomata: A Case-Control Study. *Cancer Cell Research.* 2014;2(5):37-41.
- Bizjak T, Beccic A, But I. Prevalence and Risk Factors of Uterine Fibroids in North-East Slovenia. *Gynecol Obstet (Sunnyvale).* 2016;6:1. doi: 10.4172/2161-0932.1000350.
- Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes.* 1988;37(12):1595-607. doi: 10.2337/diab.37.12.1595.
- Faerstein E, Szklo M, Rosenshein NB. Risk factors for uterine leiomyoma: a practice-based case-control study. II. Atherogenic risk factors and potential sources of uterine irritation. *Am J Epidemiol.* 2001;153(1):11-9. doi: 10.1093/aje/153.1.11.
- Shen M, Shi H. Sex hormones and their receptors regulate liver energy homeostasis. *Int J Endocrinol.* 2015;2015:29478. doi: 10.1155/2015/294278.

Стаття надійшла до редакції 10.03.2022. – Дата першого рішення 15.03.2022. – Стаття подана до друку 20.04.2022

Аномальні маткові кровотечі пубертатного періоду: до питань патогенезу і діагностики

О.А. Ковалишин

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

Мета дослідження: вивчення генетичних аспектів патогенезу аномальних маткових кровотеч пубертатного періоду (АМК ПП) та оцінювання ефективності діагностичних заходів з урахуванням наявності або відсутності мутації гена MTHFR C677T.

Матеріали та методи. Шістдесят дівчат з АМК ПП в анамнезі увійшли в основну групу та 30 здорових дівчат без АМК ПП – у контрольну. Основну групу розподілено на три підгрупи: 1-а підгрупа (n=20) – дівчата з АМК ПП, які народились від матерів з фізіологічним перебігом вагітності; 2-а підгрупа (n=20) – дівчата з АМК ПП, що народились від матерів, вагітність яких ускладнилась преєклампсією; 3-я підгрупа (n=20) – дівчата з АМК ПП, які народились від матерів з невиношуванням в анамнезі.

У всіх обстежуваних детально вивчено стан репродуктивної і менструальної функцій з оцінюванням особливостей гормонального статусу, проаналізовано сімейний і спадковий анамнез, виконано ультразвукове дослідження органів малого таза в динаміці менструального циклу. Залежно від тривалості кровотечі і ступеня тяжкості компенсаторних порушень, вираженості анемії у дівчат та їхніх матерів досліджували кров на наявність мутації гена MTHFR C677T і концентрацію гомоцистеїну, оцінено згортання менструальної крові та морфологічний стан ендометрія.

Результати. У матерів дівчат з АМК ПП достовірно частіше діагностували ускладнення вагітності (звичне невиношування – 28,0 %, преєклампсія – 25,8 %), ніж у матерів здорових дівчат (14,0 % і 12,2 % відповідно), при цьому у 55,0 % випадків виявляли мутацію гена MTHFR C677T, яка відсутня у матерів здорових дівчат. У більшості дівчат з АМК ПП, народжених від матерів зі звичним невиношуванням вагітності в анамнезі (70,0 %) або преєклампсією (60,0 %), у 7 та 6 разів частіше відповідно виявляли мутацію гена MTHFR C677T порівняно з дівчатами з АМК ПП, які народились від матерів з фізіологічною вагітністю без ускладнень (10,0 %). Мутацію гена MTHFR C677T встановлено у 3,3 % здорових дівчат.

Рівень гомоцистеїну у сироватці крові у дівчат та їхніх матерів з мутацією гена MTHFR C677T становив $6,0 \pm 1,2$ і $8,0 \pm 1,0$ мкмоль/л відповідно і достовірно не відрізнявся від показників у дівчат і матерів без даної мутації. Клінічна картина і стан системи гемостазу крові у дівчат з АМК ПП і наявністю мутації гена MTHFR C677T також не мала істотних відмінностей від клінічної картини АМК ПП у дівчат без даної мутації і здорових дівчат. Але у менструальній крові дівчат з АМК ПП і мутацією гена MTHFR C677T гіперфібриноліз був достовірно більш виражений, ніж у менструальній крові здорових дівчат і дівчат з АМК ПП без мутації гена.

Висновки. Проведений аналіз наявності мутації гена MTHFR C677T у дівчат з АМК ПП доводить, що мутація даного гена у 6 разів частіше спостерігається у пацієнок, народжених від вагітностей, ускладнених преєклампсією, і у 7 разів частіше у дівчат з АМК ПП, які народились від матерів з невиношуванням в анамнезі, порівняно з тими, які народжені від фізіологічно нормальної вагітності.

Ключові слова: аномальна маткова кровотеча, пубертатний вік, менструальний цикл, патогенез, діагностичні критерії, анемія, мутація гена MTHFR, гемостаз, гомоцистеїн.

Abnormal uterine bleeding during puberty: to the pathogenesis and diagnosis

O.A. Kovalishin

The objective: to study the genetic aspects of the pathogenesis of abnormal uterine bleeding during puberty (AUB PP) and to evaluate the effectiveness of diagnostic measures taking into account the presence or absence of mutations in the MTHFR C677T gene.

Materials and methods. Sixty girls with a history of AUB PP were included in the main group and 30 healthy girls without AUB consisted the control group. The main group is divided into three subgroups: the 1st subgroup (n=20) – the girls with AUB PP, born from the mothers with physiological pregnancy; the 2d subgroup 2 (n=20) – the girls with AUB PP, born from the mothers whose pregnancy was complicated by preeclampsia; the 3d subgroup (n=20) – the girls with AUB PP, born from the mothers with a history of miscarriage.

All persons were examined with the study of reproductive and menstrual functions, the assessment of hormonal status, family and hereditary anamnesis, ultrasound examination of the pelvic organs in the dynamics of the menstrual cycle. Depending on the duration of bleeding and the severity of compensatory disorders, the severity of anemia the mutations in the MTHFR C677T gene and homocysteine concentration were determined in girls and their mothers in the blood, the assessment of menstrual blood clotting and morphological status of the endometrium were performed.

Results. The mothers of girls with AUB PP had pregnancy complications significantly more often (recurrent miscarriages – 28.0 %, preeclampsia - 25.8 %) than mothers of healthy girls (14.0 % and 12.2 %, respectively), in 55.0 % of cases a mutation in the MTHFR C677T gene was detected, which is absent in mothers of healthy girls. The majority of girls with AUB PP born from the mothers with a history of miscarriage (70.0 %) or preeclampsia (60.0 %) was 7 and 6 times more likely to have mutations in the MTHFR C677T gene, respectively, than girls with AUB PP who were born from the mothers with physiological pregnancies without complications (10.0 %). Mutation of the MTHFR C677T gene was found in 3.3 % of healthy girls.

Serum homocysteine levels in girls and their mothers who had the MTHFR C677T gene mutation were 6.0 ± 1.2 and 8.0 ± 1.0 $\mu\text{mol/L}$, respectively, and did not differ significantly from those in girls and mothers without the mutation. The clinical picture and state of the hemostasis system in girls with AUB PP and the presence of mutations in the MTHFR C677T gene also did not differ significantly from the clinical picture of girls with AUB PP without this mutation and healthy girls. But in the menstrual blood of girls with AUB PP and mutations in the MTHFR C677T gene, hyperfibrinolysis was significantly more pronounced than in the menstrual blood of healthy girls and girls with AUB PP without gene mutations.

Conclusions. The analysis of the presence of mutations in the MTHFR C677T gene in girls with AUB PP demonstrates that mutation in this gene is 6 times more often in patients who were born from the pregnancies complicated by preeclampsia, and 7 times more often in girls with AUB PP who were born from the mothers with pregnancy loss in the anamnesis, in comparison with those who were born from physiologically normal pregnancy.

Key words: abnormal uterine bleeding, puberty, menstrual cycle, pathogenesis, diagnostic criteria, anemia, MTHFR gene mutation, hemostasis, homocysteine

Аномальные маточные кровотечения пубертатного периода: к вопросам патогенеза и диагностики О.А. Ковалишин

Цель исследования: изучение генетических аспектов патогенеза аномальных маточных кровотечений пубертатного периода (АМК ПП) и оценка эффективности диагностических мер с учетом наличия или отсутствия мутации гена MTHFR C677T.

Материалы и методы. Шестьдесят девушек с АМК ПП в анамнезе вошли в основную группу и 30 здоровых девушек без АМК ПП – в контрольную. Основная группа распределена на три подгруппы: 1-я подгруппа (n=20) – девушки с АМК ПП, которые родились от матерей с физиологическим течением беременности; 2-я подгруппа (n=20) – девушки с АМК ПП, родившиеся от матерей, беременность которых осложнилась преэклампсией; 3 подгруппа (n=20) – девушки с АМК ПП, родившиеся от матерей с невынашиванием в анамнезе. У всех обследуемых детально изучено состояние репродуктивной и менструальной функций с оценкой особенностей гормонального статуса, проанализирован семейный и наследственный анамнез, выполнено ультразвуковое исследование органов малого таза в динамике менструального цикла. В зависимости от длительности кровотечения и степени тяжести компенсаторных нарушений, выраженности анемии у девочек и их матерей исследовали кровь на наличие мутации гена MTHFR C677T и концентрации гомоцистеина, оценены свертываемость менструальной крови и морфологическое состояние эндометрия.

Результаты. У матерей девочек с АМК ПП достоверно чаще диагностировали осложнения беременности (привычное невынашивание – 28,0 %, преэклампсия – 25,8 %), чем у матерей здоровых девушек (14,0 % и 12,2 % соответственно), при этом в 55,0 % случаев выявляли мутацию гена MTHFR C677T, которую не обнаружено у матерей здоровых девушек. У большинства девушек с АМК ПП, рожденных от матерей с привычным невынашиванием беременности в анамнезе (70,0%) или преэклампсией (60,0%), в 7 и 6 раз чаще соответственно выявляли мутацию гена MTHFR C677T по сравнению с девушками с АМК ПП, которые родились от матерей с физиологической беременностью без осложнений (10,0%). Мутация гена MTHFR C677T установлена у 3,3 % здоровых девушек.

Уровень гомоцистеина в сыворотке крови у девочек и их матерей с мутацией гена MTHFR C677T составлял $6,0 \pm 1,2$ и $8,0 \pm 1,0$ мкмоль/л соответственно и достоверно не отличался от показателей у девочек и матерей без данной мутации. Клиническая картина и состояние системы гемостаза крови у девочек с АМК ПП и наличием мутации гена MTHFR C677T также не имела существенных отличий от клинической картины АМК ПП у девушек без данной мутации и здоровых девушек. Но в менструальной крови девушек с АМК ПП и мутацией гена MTHFR C677T гиперфибринолиз был достоверно более выражен, чем в менструальной крови здоровых девушек и девушек из АМК ПП без мутации гена.

Выводы. Проведенный анализ наличия мутации гена MTHFR C677T у девушек с АМК ПП доказывает, что мутация данного гена в 6 раз чаще наблюдается у пациенток, которые родились от беременностей, осложненных преэклампсией, и в 7 раз чаще у девушек с АМК ПП, родившихся от матерей с невынашиванием в анамнезе, по сравнению с теми, которые рождены от физиологически нормальной беременности.

Ключевые слова: аномальное маточное кровотечение, пубертатный возраст, менструальный цикл, патогенез, диагностические критерии, анемия, мутация гена MTHFR, гемостаз, гомоцистеин.

Аномальні маткові кровотечі (АМК) є однією з поширених гінекологічних патологій серед підлітків у пубертатний період (ПП) і становлять у цій віковій групі 20–37% від усіх гінекологічних захворювань, будучи основною причиною (понад 50%) звернень дівчат-підлітків до гінеколога [1–4]. За деякими даними, у хворих з ювенільними кровотечениями у подальшому спостерігається порушення менструальної і репродуктивної функцій – від 5 до 15%, рецидив кровотечі виникає у 38% випадків; можливі ускладнення під час вагітності і пологів, розвиток гормонозалежних пухлин (міома матки, гіперплазія ендометрія, передракові стани та ін.) [2, 4].

АМК ПП – це кровотечі в період статевого дозрівання, зумовлені порушенням відторгнення ендометрія [1]. Етіологія АМК ПП пов'язана з віковою нестійкістю

регуляторних механізмів ендокринної системи та її високою чутливістю до несприятливих впливів у період статевого дозрівання [5]. Фактори, які можуть спричинити ювенільні кровотечі: генітальні та екстрагенітальні захворювання матері, патологічний перебіг антенатального періоду, інфекційні та хронічні соматичні захворювання дівчинки, стрес, ендокринопатії [1, 5, 6]. Несприятливий перебіг антенатального періоду може призвести до внутрішньоутробно розвиненої недостатності як самих гонад, так і неспроможності центральних регуляторних ланцюгів репродуктивної системи [7].

Оскільки дівчатка-підлітки належать до найбільш уразливої категорії жіночого населення, для вибору раціональної терапії в цьому віці особливу увагу необхідно приділяти питанням діагностики цього захво-

рювання. Діагностика АМК ПП ґрунтується на даних анамнезу, який включає:

- симптоми, що свідчать про наявність анемії (запаморочення, задишка при фізичному навантаженні);
- сексуальний та репродуктивний анамнез; симптоми, пов'язані з системними причинами кровотечі (ендокринопатії, порушення згортання крові та ін.);
- супутні симптоми – виділення з піхви та/або запах, тазовий біль, підвищений артеріальний тиск [8].

Також слід з'ясувати сімейний анамнез: наявність спадкових порушень згортання крові, гормонозалежних пухлин, тромбоемболічних захворювань або серцево-судинних порушень, що має важливе значення під час вибору тактики лікування АМК ПП [2, 6, 9].

Оцінка фізичного розвитку ґрунтується на даних антропометрії та визначенні конституційного типу. Статевий розвиток оцінюють за ступенем вираженості вторинних статевих ознак, результатами гінекологічного та ректального досліджень, гормонограми, УЗД. Методом ехографії органів малого таза визначають форму, розміри і структуру матки, товщину, рівномірність та ехогенність ендометрія, структуру, розміри, об'єм і товщину капсули яєчників. Обов'язково слід виключити наявність вагітності [10].

Наявність анемії і стан згортальної системи крові визначають при лабораторному дослідженні (клінічний і біохімічний аналізи крові, коагулограма). Дифдіагноз АМК ПП залежить від передбачуваної причини та проводиться на підставі анамнестичних висновків та результатів фізикального обстеження [3, 9].

За даними літератури, присвяченої дитячій та підлітковій гінекології, в основі патогенезу ювенільних кровотеч – порушення гормонального гомеостазу, пов'язані з віковою незрілістю й надчутливістю гіпоталамо-гіпофізарно-яєчничкової системи в період статевого дозрівання до різних несприятливих впливів [1, 3, 7]. Первинним ланцюгом цих порушень є зміни функції гіпоталамічних структур з подальшим порушенням функції яєчників, що призводить за механізми зворотних зв'язків до порушень секреції гонадотропінів. Незалежно від першопричини змінюється нормальний ритм секреції гіпоталамічних, гіпофізарних і яєчничкових гормонів.

Також при АМК ПП спостерігаються неспроможність нервово-рецепторного апарату матки через його вікову незрілість, низька контрактильна активність міометрія і знижена чутливість до власних статевих гормонів [5]. Пусковим механізмом кровотечі є коливання рівня гормонів, що призводить до порушення кровопостачання ендометрія, появі вогнищ застійного повнокров'я, ішемії, гіпоксії, некрозу; починається нерівномірне відторгнення ендометрія, яке клінічно проявляється кровотечею [11].

Інфекційні (насамперед вірусні), соматичні та генітальні захворювання також впливають на чутливість ендометрія до гормонів. Запальні процеси супроводжуються погіршенням мікроциркуляції, що порушує рецептивність ендометрія [1]. Відсутність овуляції, недостатність гестагенів порушують розвиток і процеси відшарування функціонального шару ендометрія: регенерація та проліферація уповільнюються або при-

скорюються, трансформація відсутня або недостатня. Пласти відшарованого ендометрія не поділяються на фрагменти, затримуються в порожнині матки, що активує внутрішньоматковий фібриноліз, уповільнює тромбоутворення в маткових судинах і спричиняє патологічні кровотечі [1, 8, 12].

Гемостаз в ендометрії – це складний збалансований процес між агрегацією тромбоцитів, утворенням фібрину, вазоконстрикцією, регенерацією тканин, з одного боку, що сприяє спиненню кровотечі, і пригніченням тромбоцитів простагландінами, вазодилатацією та фібринолізом – з іншого, що зумовлює продовження геморагії. Кровотеча припиняється в разі переваги першого процесу над другим [1, 13].

За даними досліджень, частота міоми матки, аденоміозу, дисфункції яєчників, гіперплазії ендометрія, маткових кровотеч, а також первинного і вторинного безпліддя у матерів дівчат з АМК ПП дещо перевищує ці показники матерів дівчат без АМК ПП та загальнопопуляційні норми з урахуванням віку роділь [14–17]. Такий факт свідчить про можливу генетичну схильність до виникнення маткової кровотечі у дівчаток, народжених від матерів зі звичним невиношуванням в анамнезі або вагітностями, ускладненими гестозом (прееклампсією) [18, 19].

У пацієнок зі схильністю до маткових кровотеч часто виявляють один або декілька маркерів тромбофілії, наявність якої пов'язана з підвищеним ризиком розвитку ускладнень вагітності і збільшенням числа кровотеч у післяпологовий період [20]. До генних маркерів спадкових тромбофілії належить мутація метилентетрагідрофолатредуктази (MTHFR). Найбільш вивченою мутацією гена MTHFR є варіант C677T, за якого у пацієнтів, гомозиготних за цією мутацією, відзначають порушення розподілення фолатів в еритроцитах, що супроводжується підвищенням рівня гомоцистеїну у крові з можливим розвитком тромбофілії [21].

Гомоцистеїн чинить виражену токсичну дію на клітину, для її захисту існують спеціальні механізми виведення цієї речовини з клітини у кров. Тому у разі появи надлишку гомоцистеїну в організмі він накопичується у крові, й основним місцем його ушкоджувальної дії стає внутрішня поверхня судин [9]. У носіїв мутації гена MTHFR C677T відзначають зниження активності ферменту MTHFR до 35% від середнього значення, що пов'язують з акушерською патологією: звичні викидні, гестози, плацентарна дисфункція, затримка внутрішньоутробного розвитку плода, вроджені вади розвитку, дефекти нервової трубки плода та ін. [16, 19].

Ураховуючи складні взаємодії, необхідні для модуляції тромбоцитарних і антитромботичних процесів, для функціонального контролю згортання має значення генетичний поліморфізм MTHFR, який здатний змінити структуру білків ключових рецепторів, ферментів і кофакторів [22]. Порушується взаємодія між антитромботичним комплексом і факторами каскаду згортання, що призводить до нерегульованої прогресії каскаду згортання і надмірному тромбоутворенню з наступною активацією фібринолізу. Це зумовлює розвиток ендотеліальної дисфункції і може бути однією з причин розвитку АМК ПП [11, 23, 24].

Базуючись на даних вітчизняної і зарубіжної літератури, роль мутації гена MTHFR C677T у розвитку невиношування вагітності і преєклампсії на сьогодні можна вважати доведеною [15, 16, 19–21, 24]. З одного боку, дана мутація формує схильність до тромбозів, з іншого – порушує взаємодії між антитромботичним комплексом і чинниками каскаду згортання, що врешті респт може бути пусковим механізмом для розвитку кровотечі. Аналізуючи ці дані, можна припустити спорідненість патогенезу розвитку ендотеліальної дисфункції як при патології вагітності і пологів, так і при ювенільній матковій кровотечі [25].

Ураховуючи наведені факти, було припущено, що наявність мутації C677T гена MTHFR є можливим генетичним фактором, що спричиняє розвиток маткової кровотечі. Оскільки публікацій щодо ролі мутації гена MTHFR C677T у розвитку ювенільних кровотеч на сьогодні у доступній літературі дуже мало, детальне вивчення цього аспекту патогенезу АМК ПП є важливим для практикуючих лікарів для вибору раціонального методу лікування і профілактики рецидивів даного захворювання.

Мета дослідження: вивчення деяких аспектів патогенезу АМК ПП і оцінювання діагностичних заходів з урахуванням наявності або відсутності мутації гена MTHFR C677T.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Для виконання поставленої мети було обстежено 60 пацієнток (n=60) з АМК ПП (основна група) і 30 здорових дівчат (n=30) без АМК ПП (контрольна група). Вік обстежуваних коливався від 11 до 17,5 року (середній вік – $13,8 \pm 1,2$ року).

Основну групу дівчат було розподілено на три підгрупи:

- 1-а підгрупа (n=20) – дівчата з АМК ПП від матерів, вагітності яких мали неускладнений перебіг;
- 2-а підгрупа (n=20) – дівчата з АМК ПП, які народились від вагітностей, ускладнених преєклампсією;
- 3-я підгрупа (n=20) – дівчата з АМК ПП, які народились від матерів з невиношуванням в анамнезі.

Дівчата з групи контролю були здорові, не мали порушень менструальної функції і народились від вагітностей без ускладнень.

Головний критерій включення до основної групи – вік дівчат менше 18 років, а також АМК ПП в анамнезі або на момент обстеження.

Критерії виключення з усіх груп: онкологічні захворювання, тяжкі екстрагенітальні порушення, системні хвороби крові, відмова пацієнток від участі у дослідженні.

У всіх випадках було отримано згоду пацієнток для проведення клініко-лабораторних досліджень.

У пацієнток основної і контрольної груп, а також їхніх матерів для проведення надалі порівняльних характеристик детально вивчено стан репродуктивної і менструальної функцій. Особливу увагу приділяли періоду становлення менструацій, віку менархе, тривалості і регулярності менструального циклу, тривалості і кількості менструальних виділень, гінекологічним і соматичним захворюванням.

Загальний і гінекологічний огляд проводили відповідно до специфіки традиційного обстеження дітей, оцінювання менструальної кровотрати – візуально-аналоговим методом за допомогою піктограми [9]. За загальноприйнятими методиками оцінювали стан матки і яєчників (УЗД в динаміці менструального циклу), сексуально активним дівчатам проводили бактеріоскопічне і цитологічне дослідження мазків із статевих шляхів, оцінювання фолікулогенезу, овуляції і функції жовтого тіла – за тестами функціональної діагностики. Гормональний статус визначали методом імуноферментного аналізу (ІФА) за концентрацією у сироватці крові основних статевих гормонів.

Під час вивчення скарг і збору анамнезу особливу увагу приділяли наявності або відсутності в анамнезі у матерів дівчат АМК ПП, а також ускладнень вагітностей (преєклампсія або невиношування). Залежно від тривалості кровотечі і ступеня тяжкості компенсаторних порушень, вираженості анемії, у всіх дівчат і їхніх матерів досліджували кров на наявність мутації гена MTHFR C677T і концентрацію гомоцистеїну, оцінено згортання менструальної крові та морфологічний стан ендометрія.

Наявність або відсутність мутації гена MTHFR C677T визначали методом алейлспецифічної ПЛР зі стандартними праймерами і наступним аналізом, що дозволило виявити поліморфізм цього гена, який опосередковано призводить до аномального синтезу деяких факторів згортання крові. Це дозволило оцінити ризик розвитку ендотеліальної дисфункції в обстежуваних групах дівчат та їхніх матерів. У носіїв мутації гена MTHFR C677T відзначено зниження активності ферменту MTHFR майже на третину від середнього значення.

Математичне і статистичне оброблення отриманих даних проводили за допомогою пакета статистичних програм Microsoft Office Excel і Statistica, оцінювання статистичної значущості відмінностей – із застосуванням методів параметричного і непараметричного аналізів.

При порівнянні двох вибірок використовували параметричний критерій Стьюдента (t) для незалежних вибірок ($M \pm \sigma$) і двобічний варіант точного критерію Фішера (P). При так званому невірному розподіленні застосовували коефіцієнт кореляції Пірсона (r) для відносних величин. Відмінності між вибірками вважали достовірними при $r > 0,5$ і $p > 0,95$.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Мутація гена MTHFR C677T була виявлена у 28 (46,7%) дівчат з АМК ПП в основній групі: у 1-й підгрупі – у 2 (10%) пацієнток, у 2-й підгрупі – у 12 (60%) і в 3-й підгрупі – у 14 (70%); відповідно у 32 дівчат з 60 цієї мутації не виявлено. Дану мутацію у матерів дівчат з АМК ПП і ускладненим перебігом вагітності (преєклампсія) виявлено у 4,8 раза частіше, ніж у матерів дівчат, народжених від вагітностей без ускладнень, у матерів дівчат з АМК ПП і звичним невиношуванням в анамнезі – у 5,2 раза частіше. У жінок, що народили дівчат без АМК ПП в анамнезі або на момент до-

Мутація С677Т гена МТНFR у дівчат з АМК ПП і без даної патології та їхніх матерів

Мутація гена МТНFR С677Т	1-а підгрупа, n/n ₂ =20	2-а підгрупа, n/n ₂ =20	3-я підгрупа, n/n ₂ =20	Контрольна група, n/n ₂ =30
Гомозиготна мутація (+/+)	1/1	4/6	8/6	0/0
Гетерозиготна мутація (+/-)	1/2	8/8	6/10	1/0
Відсутність мутації (-/-)	18/17	8/6	6/4	29/30

Примітка. n – Кількість дівчат, n₂ – кількість жінок (матерів дівчат).

слідження, мутації С677Т гена МТНFR не виявлено в жодному спостереженні і лише в одній (3,3%) дівчинки з групи контролю підтверджено наявність даної мутації (табл. 1).

Аналіз наявності мутації С677Т гена МТНFR у дівчат з АМК ПП доводить, що дана патологія у 6 разів частіше спостерігається у пацієнок, народжених від вагітностей, ускладнених прееклампсією, і у 7 разів частіше у дівчат з АМК ПП від матерів, які в анамнезі мали невиношування, порівняно з тими, які народжені від фізіологічно нормальної вагітності.

Дослідження крові на визначення рівня гомоцистеїну проводили також в усіх групах дівчат і їхніх матерів. Фізіологічна норма цього показника дорівнює для дітей 5–7 мкмоль/л, для дорослих – 9–11 мкмоль/л. Достовірних відмінностей у концентрації гомоцистеїну у сироватці крові дівчат і матерів з наявністю мутації гена МТНFR С677Т і без цієї мутації не виявлено; p<0,95 (табл. 2).

Згідно з даними табл. 2, також не виявлено достовірних відмінностей у концентрації гомоцистеїну у дівчат з АМК ПП, народжених від матерів зі звичним невиношуванням в анамнезі або прееклампсією, та їхніх матерів від концентрації гомоцистеїну у дівчат з АМК ПП, народжених від вагітностей без ускладнень, або здорових дівчат та їхніх матерів. Відсутність достовірних відмінностей у даних показників крові свідчить про те, що, можливо, рівень гомоцистеїну в них зберігається у межах норми за рахунок відсутності декомпенсації у «фолатному» шляху метаболізму. Можливо, рівень гомоцистеїну підвищується в момент настання вагітності або ж, навпаки, не має тенденції до зниження під час вагітності, як повинно бути у нормі.

Ураховуючи отримані дані, вважаємо, що наявність мутації С677Т гена МТНFR є можливим генетичним фактором, що призводить до розвитку маткової кровотечі. Обговорюваний стан доводить ще й той факт, що у 26 (92,9%) дівчат з АМК ПП і мутацією С677Т гена МТНFR по першій лінії спорідненості спадковість була обтяжена звичним невиношуванням вагітності в анамнезі у матерів або вагітностями, ускладненими

прееклампсією. Тільки 2 (7,1%) обстежувані дівчинки з мутацією С677Т гена МТНFR не мали обтяжливих спадкових факторів першої лінії спорідненості.

Особливості клінічної картини АМК ПП у дівчат з мутацією гена МТНFR С677Т оцінювали з урахуванням тривалості та ясності маткової кровотечі. Порівняльну характеристику клініки маткової кровотечі у дівчат з мутацією гена МТНFR С677Т (n=28) проводили з дівчатами з АМК ПП, але без даної мутації (n=32).

Пацієнтки з АМК ПП та мутацією С677Т гена МТНFR достовірно не відрізнялися за стадіями статевого розвитку за Таннером, а також за розвитком вторинних статевих ознак від дівчат з АМК ПП без цієї мутації та від дівчат контрольної групи. Майже у всіх пацієнок статевий розвиток за Таннером відповідав переважно I–IV стадії, вторинні статеві ознаки та естрогенізація слизових оболонок були добре виражені.

Вік настання менархе у дівчат з АМК ПП та наявністю мутації С677Т гена МТНFR (12,6±0,8 року) суттєво не відрізнявся від загальнопопуляційного віку настання першої менструації, що свідчить, можливо, про відсутність різниці у віковому піку гормональної активності у здорових дівчат та дівчат з ювенільними кровотечами і мутацією С677Т гена МТНFR. У дівчат як із наявністю даної мутації, так і без неї АМК ПП частіше виникали через 1–2 роки після менархе – у 20 (71,4%) та 25 (78,1%) випадках відповідно.

Найчастіше у 22 (78,6%) дівчат із мутацією С677Т гена МТНFR і у 28 (87,5%) дівчат без даної мутації АМК ПП маніфестувало у віці 12–14 років, що збігається з віком появи маткової кровотечі у дівчат за даними літератури [6, 11, 16].

Пубертатні циклічні кровотечі (менорагії) спостерігалися у пацієнок із мутацією С677Т гена МТНFR і у дівчат без даної мутації приблизно з однаковою частотою – у 15 (53,6%) і 17 (53,1%) випадках відповідно, пубертатні ациклічні кровотечі (метрорагії) також спостерігалися приблизно з однаковою частотою – у 17,9% та 15,6% відповідно.

Таблиця 2

Середні показники концентрації гомоцистеїну у сироватці крові у дівчат і їхніх матерів з наявністю і без мутації гена МТНFR С677Т, мкмоль/л

Рівень гомоцистеїну у сироватці крові	1-а підгрупа, n/n ₂ =20	2-а підгрупа, n/n ₂ =20	3-я підгрупа, n/n ₂ =20	Контрольна група, n/n ₂ =30
У дівчат	5,9±1,2	6,2±0,9	5,6±1,4	5,4±0,8
У їхніх матерів	7,8±1,2	8,1±1,6	7,9±0,6	8,4±0,8

Примітка. n – Кількість дівчат, n₂ – кількість жінок (матерів дівчат).

Середня тривалість АМК ПП у дівчат із мутацією С677Т гена МТНFR становила $9,6 \pm 4,8$ доби, у дівчат із кровотечею та без мутації – $10,4 \pm 7,2$ доби. Отже, достовірних відмінностей щодо середньої тривалості затримки менструації до початку маткової кровотечі між дівчатами з наявністю або відсутністю мутації С677Т гена МТНFR не виявлено ($p < 0,95$).

Під час оцінювання середнього обсягу крові, що втрачається при матковій кровотечі, у дівчат з наявністю або відсутністю мутації С677Т гена МТНFR достовірних відмінностей також не виявлено ($p < 0,95$): $110,0 \pm 10,0$ мл і $112,0 \pm 20,0$ мл відповідно. Оцінюючи клінічну картину АМК ПП у дівчат із мутацією С677Т гена МТНFR, достовірних відмінностей у тривалості та рясності маткової кровотечі порівняно з дівчатами з АМК ПП без даної мутації не виявлено.

Дослідження щодо рівня статевих гормонів у дівчат із мутацією гена МТНFR С677Т порівняно з дівчатами з АМК ПП без даної мутації не виявили істотних відмінностей ($p < 0,95$). Майже всі показники гормонального статусу обстежуваних перебували у межах вікової норми.

При проведенні УЗД органів малого таза у дівчат з АМК ПП і наявністю мутації гена МТНFR С677Т на 5–7-у добу менструального циклу розміри матки відповідали загальноприйнятим віковим нормам. У 22 (78,6%) дівчат з АМК ПП та наявністю мутації С677Т гена МТНFR виявлено потовщення ендометрія (М-ехо = $16,2 \pm 0,6$ мм): у дівчат з АМК ПП переважала поліпозна форма гіперплазії ендометрія (50,0%), вогнищева гіперплазія ендометрія виявлена у 31,3% випадків, дифузна форма – у 18,7%. Отримані дані достовірно не відрізнялися від частоти гіперплазії ендометрія у дівчат з АМК ПП без даної мутації і співпадали з даними деяких вітчизняних та зарубіжних авторів про частоту гіперплазії ендометрія у дівчат з АМК ПП [6, 14, 24].

Зважаючи на отримані результати, можна констатувати, що достовірних відмінностей у клінічній картині маткової кровотечі у дівчат з наявністю або відсутністю мутації гена МТНFR С677Т не виявлено. Отже, можливо, дана мутація може лише зумовлювати виникнення маткової кровотечі при певних фенотипових факторах, але не впливати на клінічну картину захворювання.

На сьогодні відомо, що тривалі та рясні крововтрати у деяких хворих спричиняють розвиток вторинних порушень системи згортання крові (підвищення рівня вільного гепарину, фібринолітичної активності крові, зниження агрегаційних властивостей тромбоцитів та ін.), що сприяє посиленню кровотечі [7, 23]. Було оцінено стан згортання та протизгортання крові, у тому числі і менструальної, у дівчат з АМК ПП (основна група, $n=60$) і без даної патології (контрольна група, $n=30$). Порівняльне оцінювання проводили з урахуванням наявності ($n=28$) або відсутності ($n=32$) мутації гена МТНFR С677Т. Для чистоти аналізу одна дівчинка з контрольної групи з гетерогенною мутацією гена МТНFR С677Т була замінена на дівчинку без даної мутації.

Характеристики клінічного аналізу периферійної і менструальної крові в обстежуваних групах дівчат представлені у табл. 3 і 4.

Під час порівняння показників клінічного аналізу периферійної та менструальної крові у дівчат з АМК ПП та наявністю або відсутністю мутації гена МТНFR С677Т, а також здорових дівчат контрольної групи привертають увагу достовірні відмінності у кількості лейкоцитів і показниках ШОЕ ($p > 0,95$). Отримані дані про більш високий вміст лейкоцитів та підвищений рівень ШОЕ у менструальній крові дівчаток свідчать про те, що у порожнині матки відбувається міс-

Таблиця 3

Середні показники клінічного аналізу периферійної крові у дівчат з АМК ПП і без даної патології, $M \pm m$

Показник	Дівчата з мутацією С677Т гена МТНFR, $n=28$	Дівчата без мутації С677Т гена МТНFR, $n=32$	Контрольна група, $n=30$	p
Гемоглобін, г/л	$122,4 \pm 2,6$	$124,2 \pm 1,9$	$123,2 \pm 1,5$	0,1306
Гематокрит, %	$31,4 \pm 0,5$	$32,9 \pm 0,8$	$33,6 \pm 0,7$	0,1207
Лейкоцити, $\times 10^9$ /л	$9,5 \pm 0,5$	$8,9 \pm 0,5$	$9,1 \pm 0,4$	0,4624
Тромбоцити, $\times 10^9$ /л	$285,4 \pm 12,1$	$292,6 \pm 15,3$	$315,7 \pm 5,3$	0,7230
ШОЕ, мм/г	$16,2 \pm 2,3$	$16,6 \pm 1,9$	$15,6 \pm 1,1$	0,1082

Примітка. При порівнянні обстежуваних груп між собою $p < 0,95$.

Таблиця 4

Середні показники клінічного аналізу менструальної крові у дівчат з АМК ПП і без даної патології, $M \pm m$

Показник	Дівчата з мутацією С677Т гена МТНFR, $n=28$	Дівчата без мутації С677Т гена МТНFR, $n=32$	Контрольна група, $n=30$	p
Гемоглобін, г/л	$120,4 \pm 0,6$	$121,8 \pm 1,4$	$120,2 \pm 1,0$	0,1482
Гематокрит, %	$32,2 \pm 0,4$	$32,6 \pm 0,5$	$31,6 \pm 0,8$	0,1346
Лейкоцити, $\times 10^9$ /л	$12,5 \pm 1,5$	$13,2 \pm 0,8$	$12,9 \pm 0,6$	0,1862
Тромбоцити, $\times 10^9$ /л	$225,2 \pm 14,1$	$222,6 \pm 12,4$	$228,5 \pm 9,3$	0,4286
ШОЕ, мм/г	$26,4 \pm 6,2$	$24,8 \pm 2,6$	$24,2 \pm 3,1$	0,1654

Примітка. При порівнянні обстежуваних груп між собою $p < 0,95$.

Середні показники тромбоеластограми менструальної крові у дівчат з АМК ПП і без даної патології

Параметр	Дівчата з мутацією С677Т гена МТНFR, n=28	Дівчата без мутації С677Т гена МТНFR, n=32	Контрольна група, n=30
R (латентний час реакції), мм (норма 37–51)	42,4±1,6	44,0±1,2	43,6±0,8
K (час формування згустку), мм (норма 44–74)	40,2±6,4	47,8±2,2	48,6±4,6
Ma (максимальна амплітуда), мм (норма 61–71)	62,6±3,2	64,0±2,7	64,2±4,2
ІТП, ум.од. (норма 60–130)	45,6±4,8	56,2±2,4	58,0±1,6

Примітка. Жирним шрифтом виділені значення, за яких $p > 0,95$ при порівнянні обстежуваних груп між собою.

цевий запальний процес. Наявність місцевої запальної реакції в ендометрії при АМК ПП, що проявляється у вираженій лейкоцитарній інфільтрації стромы, підтверджено низкою вітчизняних та зарубіжних публікацій [12, 14, 23].

Під час визначення стану системи згортання та протизгортання периферійної і менструальної крові у дівчат усіх груп урахували кількість тромбоцитів, лабораторні показники, що характеризують властивості та функції тромбоцитів, протромбіновий індекс, АЧТЧ, протромбіновий час, рівень фібриногену у плазмі крові, також проводили тромбоеластографію (ТЕГ) для отримання характеристики системи гемостазу у цілому (оцінювали процес утворення згустку, його механічну характеристику, щільність, стабільність та процес фібринолізу).

Ключова відмінність тромбоеластограми від коагулограми полягає у тому, що ТЕГ дає можливість клініцистам отримати інтегральну оцінку системи згортання крові пацієнта швидко (на сучасних тромбоеластографах – протягом 3 хв). Для аналізу потрібна значно менша кількість крові для зразка, а результат у вигляді кривої виводиться на дисплей аналізатора у режимі реального часу.

Основні показники тромбоцитарної ланки (коагулограма) периферійної і менструальної крові у дівчат з АМК ПП і наявністю або відсутністю мутації гена МТНFR С677Т порівняні між собою, а також з показниками дівчат контрольної групи, були також стабільними та зіставними, що свідчить про відсутність достовірно значущих відмінностей цих показників у дівчат як з АМК ПП так і без кровотеч ($p < 0,95$).

Під час аналізу тромбоеластограм менструальної крові у всіх обстежуваних дівчат були виявлені ознаки структурної гіпокоагуляції. Деякі показники тромбоеластограм дівчат з АМК ПП та наявністю мутації гена МТНFR С677Т були достовірно нижчими за такі у дівчат з АМК ПП без мутації гена і контрольної групи, тобто гіперфібриноліз у них був більш виражений.

Так, параметр, який характеризує час формування згустку (К), і умовна одиниця (ІТП), яка характеризує час лізису тромбу (розрахункова величина сили згустку, обчислюється на основі максимальної амплітуди), достовірно відрізнялися від цих показників у групі дівчат з АМК ПП та відсутністю мутації гена МТНFR С677Т, а також від цих показників дівчат контрольної групи (табл. 5).

Аналіз даних тромбоеластограм пацієнток не виявив порушень у згортальній і протизгортальній системі периферійної крові обстежуваних дівчаток, але

спостерігається схильність до гіперфібринолізу їхньої менструальної крові, при цьому гіперфібриноліз достовірно більш виражений у дівчат з АМК ПП.

Отримані дані свідчать про відсутність достовірних відмінностей у показниках клінічного аналізу крові, тромбоцитарної ланки гемостазу, середніх показниках стану системи згортання та протизгортання периферійної крові у дівчат з АМК ПП та наявністю або відсутністю мутації гена МТНFR С677Т і дівчаток контрольної групи, але провести порівняльне оцінювання отриманих результатів з даними інших дослідників неможливо у зв'язку з відсутністю таких у доступній літературі.

Ураховуючи спорідненість патогенезу розвитку ендотеліальної дисфункції як при патології вагітності і пологів, так і при ювенільній матковій кровотечі, можна припустити, що наявність мутації С677Т гена МТНFR є можливим генетичним фактором, що спричинює розвиток АМК ПП. Тому обстеження дівчат з даною патологією, народжених від матерів зі звичним невиношуванням вагітності в анамнезі або ускладненнями вагітності (пreekлампсія), повинно включати генетичне обстеження на наявність мутації С677Т гена МТНFR.

ВИСНОВКИ

1. Основою патогенезу аномальних маткових кровотеч пубертатного періоду (АМК ПП) у більшості випадків є порушення нейроендокринної регуляції менструального циклу, найпоширенішими причинами яких можуть бути: стреси, метаболічні порушення, інфекційні захворювання, психічні травми, фізичні та розумові навантаження, спадкові фактори.

2. У матерів дівчат з АМК ПП достовірно частіше діагностували ускладнення вагітності (звичне невиношування, пreekлампсія), ніж у матерів здорових дівчат, тому обстеження таких дівчат повинно включати генетичне дослідження на наявність мутації гена МТНFR С677Т.

3. Клінічна картина і стан системи гемостазу крові у дівчат з АМК ПП і наявністю мутації гена МТНFR С677Т не відрізняється від клінічної картини АМК ПП у дівчат без даної мутації і здорових дівчат. Але в менструальній крові дівчат з АМК ПП і мутацією гена МТНFR С677Т гіперфібриноліз достовірно більш виражений, ніж в менструальній крові здорових і дівчат з АМК ПП без мутації гена.

4. Детальне вивчення основних аспектів патогенезу АМК ПП є важливим для практикуючих лікарів для своєчасного призначення діагностичних заходів, вибору раціонального методу лікування і профілактики рецидивів даного захворювання.

Відомості про автора

Ковалишин Орія Анастолівна – Кафедра акушерства, гінекології та перинатології Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика; тел.: (044) 205-49-46
ORCID: 0000-0002-97-10-0694

Information about the authors

Kovalishin Orysia A. – Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology Shupyk National Healthcare University of Ukraine; tel.: (044) 205-49-46
ORCID: 0000-0002-97-10-0694

ПОСИЛАННЯ

- Gerasimova TV. Abnormal uterine bleeding during puberty (clinical lecture). Med aspects Women's Health. 2017;6(111):9-18.
- Mozheiko LF, Guzey IA. Uterine bleeding in puberty: diagnosis, treatment, rehabilitation: study method. Allowance. Minsk: BSMU; 2016. p. 24.
- Ababkova GM, Andriyets OA, Ivanov II, Popova-Petrosyan OV, Kosolapova NV. Gynecology of children and adolescents: a textbook. Kyiv: VSV Medicine; 2011. p. 424.
- Makarchuk OM, Dzombak WB. Impaired menstrual function and its impact on a woman's reproductive potential. Galician Med Bull. 2017;3:36-8. doi: 10.21802/gmj.2017.3.9.
- Uvarova EV. Abnormal uterine bleeding during puberty. Reprod Health Children Adolesce. 2013;3:73-87.
- Adamyan LV, Sibirskaia EV, Koltunova IE, Osipova GT. Abnormal uterine bleeding during puberty: diagnosis and treatment tactics (literature review). Reprod probl. 2016;6:89-97. doi: 10.17116/repro20192503199.
- Vovk IB, Yuzko OM, Vdovychenko YUP. Gynecology of children and adolescents: a textbook. Kyiv: VSV Medicine; 2011. p. 424.
- Tuchkina IA, Gnatenko OV, Tuchkina MJ. Diagnosis and treatment of adolescents and young women with abnormal uterine bleeding and retention ovarian cysts against the background of extra-genital pathology. Collection Scientific Practices Association Obstetricians-gynecologists Ukraine. 2018;2(42):191-7.
- Ministry of Health of Ukraine. On approval and implementation of medical and technological documents for standardization of medical care for abnormal uterine bleeding (Unified clinical protocol of primary, secondary (specialized) and tertiary (highly specialized) medical care «Abnormal uterine bleeding» [Internet]. 2016. Order № 353. 2016 Apr 13. Available from: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0353282-16#Text>.
- Tatarchuk TF, Kosei NV, Tutchenko TN, Kapshuk IN. Modern diagnosis and treatment of abnormal uterine bleeding. Reprod Endocrinology. 2012;1(3):74-8.
- Mirzakhmetova DD, Shakaralieva EM, Abdikarimova RB. Analysis of risk factors for juvenile uterine bleeding and treatment efficacy. Med. 2015;4(154):38-42.
- Petelitsky OO, Cisar YuV. Pathophysiological aspects of the development of pubertal uterine bleeding in girls with concomitant pathology. Med Forum. 2019;8(18):30-2.
- Adamyan LV, Bogdanova EA, Glybina TM, Sibirskaia EV, Kaznacheeva TV, Osipova GT. Etiology, pathogenesis and clinic of uterine bleeding in puberty (literature review). Reprod probl. 2011;17(5):33-7.
- Agarwal A, Aponte-Mellado A, Premkumar BJ, Shaman A, Gupta S. The effects of oxidative stress on female reproduction: a review. Reprod Biol Endocrinol. 2012;10(1):49-50. doi: 10.1186/1477-7827-10-49.
- Rozen R, Fraser FC, Shaw G. Decreased proportion of female newborn infants homozygous for the 677C-T mutation in methylenetetrahydrofolate reductase. Am J Med Genet. 1999;83(2):142-3. doi: 10.1002/(sici)1096-8628(19990312)83:2<142::aid-ajmg12>3.0.co;2-y.
- Chorna LB, Makuh GV, Hakobyan GR, Zastavna DV, Prokopchuk NM. Analysis of polymorphic variants of MTHFR, MTR, MTRR genes and mutations in FV and FII coagulation genes among women with habitual miscarriage. Kharkiv: Bulletin of VNKarazin KhNU. 2011;13(947):118-24.
- Lysyak DS. The role of placental angiogenesis factors in the formation of placental insufficiency in pregnant women with a history of uterine bleeding during puberty. Bulletin Physiol Pathol Respiration. 2013;49:92-6.
- Bagatskaya NV, Demenkova IG, Nachotova TA. Burdened family history – a risk factor for the formation of menstrual disorders in adolescent girls. Kharkiv: Bulletin Karazina Kharkiv National University. 2016;27: 39-45.
- Grechanina YeYa, Gusar VA. Prevalence of C677T MTHFR and A66G MTRR polymorphisms of folate cycle system genes in the population of Eastern Ukraine. Current issues of obstetrics and gynecology, clinical immunology and medical genetics: Coll Science Work. 2010;19:91-8.
- Ogino S, Wilson RB. Genotype and haplotype distributions of MTHFR 677C-T and 1298A-C single nucleotide polymorphisms: a meta-analysis. J Hum Genet. 2003;48(1):1-7. doi: 10.1007/s100380300000.
- Dubossary ZM. Mutation of the MTHFR C677T gene: the effect of genotype on the frequency of reproductive losses and pregnancy complications. Woman's Doctor. 2012;4:35-6.
- Khrouf M, Terras K. Diagnosis and Management of Formerly Called Dysfunctional Uterine Bleeding According to PALM-COEN FIGO Classification and the New Guidelines. J Obstet Gynecol India. 2014;64(6):388-93. doi: 10.1007/s13224-014-0641-1. doi: 10.1007/s13224-014-0641-1
- Maybin JA, Critchley HO. Menstrual physiology: implications for endometrial pathology and beyond. Hum Reprod. Update. 2015;21(6):748-61. doi: 10.1093/humupd/dmv038.
- Sibirskaia EV, Adamyan LV, Loginova ON, Arslanyan KN, Sonova MM. Genetic aspects of uterine bleeding during puberty. Reprod probl. 2016;22(5):86-92. doi: 10.17116/repro201622586-92.
- Wilkinson J, Kadir R. Management of Abnormal Uterine Bleeding in Adolescents. J Pediatr Adolesce Gynecol. 2010;23(6):22-30.

Стаття надійшла до редакції 12.01.2022. – Дата першого рішення 19.01.2022. – Стаття подана до друку 22.02.2022

Проблема тонкого эндометрія. Нові можливості інгібіторів ФДЕ-5

О.М. Гопчук, В.П. Саманів

ДЗ «Прикарпатський центр репродукції людини», м. Івано-Франківськ

Стаття присвячена огляду літератури, яка висвітлює питання тонкого эндометрія та його корекції на сучасному етапі. Проблема тонкого эндометрія має суттєве значення у випадках неуспішних імплантацій ембріонів. У літературі відсутній загальноприйнятий підхід до визначення поняття «тонкий эндометрій» та шляхів його корекції.

Вважається, що інгібітори фосфодіестерази 5-го типу (ФДЕ-5) відіграють певну роль у збільшенні товщини эндометрія та покращенні результатів настання вагітності. Їхня дія полягає у різних механізмах, зокрема таких, як індукція судинорозширювального ефекту через вплив на передачу сигналів на гладенькі м'язи судин, через регуляцію проліферації клітин та індукцію ангиогенезу шляхом збільшення експресії фактора супресії пухлин (p53) та судинного ендотеліального фактора росту А, пригнічуючи запалення шляхом зниження регуляції прозапальних цитокінів.

Хоча інгібітори ФДЕ-5 збільшують товщину эндометрія за допомогою різних механізмів, особливо у жінок з тонким эндометрієм, це не обов'язково означає, що вони справляють позитивний ефект у всіх ситуаціях. Між тим на успішний результат може вплинути час вживання препарату, тип лікування безпліддя, основні захворювання, такі, як тазові розлади та запалення. Тож залишаються неоднозначні питання, які потребують подальших досліджень у цій галузі.

Пероральні інгібітори ФДЕ-5 використовують також як терапію першої лінії для лікування еректильної дисфункції (ЕД), вони мають підтверджену ефективність, переносимість, їхня дія зумовлює задоволеність пари. Аванafil є єдиним селективним інгібітором ізоферменту ФДЕ-5 із низькою частотою побічних ефектів порівняно з іншими препаратами цієї групи. Висока переносимість цих препаратів зробила їх привабливим інструментом для дослідження подальших фізіологічних функцій за межами ЕД із перевагами для багатьох несексуальних наслідків.

Ключові слова: інгібітори фосфодіестерази 5-го типу, аванafil, ендометрій, безпліддя.

Problems of the thin endometrium. New possibilities of FDE-5 inhibitors

O.M. Gopchuk, P.V. Samaniv

The article is devoted to a review of the literature about the thin endometrium and its correction today. The problem of thin endometrium is very significant in cases of unsuccessful embryo implantation. There is no generally accepted approach to the definition of "thin endometrium" and ways of its correction in the literature.

Phosphodiesterase type 5 (PDE5) inhibitors are considered to play a role in increasing endometrial thickness and improving pregnancy outcomes. Their action consists of various mechanisms, in particular, such as the induction of vasodilating effect through the effect on signaling to vascular smooth muscle, through the regulation of cell proliferation and induction of angiogenesis by increasing the expression of tumor suppressor factor (p53) and vascular endothelial growth factor A, the inhibition of inflammation by reducing the regulation of proinflammatory cytokines.

Although PDE5 inhibitors increase the endometrial thickness through the various mechanisms, especially in women with thin endometrium, it does not necessarily mean that they have a positive effect in all clinical situations. Meanwhile, the successful outcome may be affected by the time of use of the drug, the type of infertility treatment, the main diseases such as pelvic disorders and inflammation. Therefore, there are ambiguous issues that need further research in this problem.

Oral PDE5 inhibitors are also used as first-line therapy for the treatment of erectile dysfunction (ED), they have proven effectiveness, tolerability, action and couple satisfaction. Avanafil is the only selective inhibitor of the PDE5 isoenzyme with a low frequency of side effects compared to other drugs in this group. The high tolerability of these drugs has made them an attractive tool for the study of further physiological functions outside the ED with benefits for many non-sexual consequences.

Keywords: phosphodiesterase type 5 inhibitors, avanafil, endometrium, infertility.

Проблема тонкого эндометрия. Новые возможности ингибиторов ФДЭ-5

Е.Н. Гопчук, В.П. Саманив

Статья посвящена обзору литературы, которая освещает вопросы тонкого эндометрия и его коррекции на современном этапе. Проблема тонкого эндометрия имеет важное значение в случаях неуспешных имплантаций эмбрионов. В литературе отсутствует общепринятый подход к определению понятия «тонкий эндометрий» и путям его коррекции.

Считается, что ингибиторы фосфодиэстеразы 5-го типа (ФДЭ-5) играют определенную роль в увеличении толщины эндометрия и улучшении результатов наступления беременности. Их действие заключается в различных механизмах, в частности, таких, как индукция сосудорасширяющего эффекта через влияние на передачу сигналов на гладкие мышцы сосудов, через регуляцию пролиферации клеток и индукцию ангиогенеза путем увеличения экспрессии фактора супрессии опухолей (p53) и сосудистого эндотелиального фактора роста А, угнетая воспаление путем снижения регуляции провоспалительных цитокинов.

Хотя ингибиторы ФДЭ-5 увеличивают толщину эндометрия с помощью различных механизмов, особенно у женщин с тонким эндометрием, это не обязательно означает, что они оказывают положительный эффект во всех ситуациях. Между тем на успешный результат может повлиять время приема препарата, тип лечения бесплодия, основные заболевания, такие, как тазовые расстройства и воспаления. Поэтому остаются неоднозначные вопросы, требующие дальнейших исследований в данной области.

Пероральные ингибиторы ФДЭ-5 используют также как терапию первой линии для лечения эректильной дисфункции (ЭД), они обладают подтвержденной эффективностью, переносимостью, их действие обуславливает удовлетворенность пары. Аванафил является единственным селективным ингибитором изофермента ФДЕ-5 с низкой частотой побочных эффектов по сравнению с другими препаратами этой группы. Высокая переносимость этих препаратов сделала их привлекательным инструментом для исследования дальнейших физиологических функций вне ЭД с преимуществами для многих несексуальных последствий.

Ключевые слова: ингибиторы фосфодиэстеразы 5-го типа, аванафил, эндометрий, бесплодие.

Тенденція до підвищення частоти ризиків розвитку еректильної дисфункції (ЕД) у молодому віці диктує високий попит на якісні продукти фармацевтичного ринку. Методи лікування ЕД варіюються від пероральної фармакотерапії різних за ефективністю та хімічною формулою речовин до інтракавернозних ін'єкцій, внутрішньоуретральних гелів, вакуумних еректильних пристроїв, а також хірургічного варіанта встановлення протеза статевого члена. Глобальна модифікація терапії ЕД, що відбулася протягом останніх 25 років, пов'язана із застосуванням інгібітора фосфодіестерази-5 (ФДЕ-5), який став здійсненою мрією чоловіків та революційною технологією, що дозволила отримати ерекцію навіть у вкрай безнадійних випадках. Накопичені за ці роки знання свідчать про високу ефективність інгібіторів ФДЕ-5, їхню комплаентність, легку доступність та відносну безпеку [1]. Ураховуючи накопичений світовий досвід терапії інгібіторами ФДЕ-5, у науковій літературі описано низку небажаних ефектів, що виникають після його вживання.

Подальше вдосконалення фармацевтичних технологій виробництва дозволило виділити більш селективні молекули, ніж представники I покоління інгібіторів ФДЕ-5. Аванафил – один із нових продуктів II покоління інгібіторів ФДЕ-5, що використовується в країнах Європи та Америки, у нашій країні лише впроваджується. Аванафил є єдиним селективним інгібітором ізоферменту ФДЕ-5 з більш низькою частотою побічних ефектів порівняно з іншими препаратами цієї групи, з розвитком ефективності протягом приблизно 15 хв після вживання внутрішньо [6].

Управлінням з контролю за продуктами і ліками (FDA) було схвалено чотири пероральних інгібітори ФДЕ-5, а саме – силденафил, варденафил, тадалафил та аванафил. Висока переносимість інгібіторів ФДЕ-5 зробила їх привабливим інструментом для дослідження подальших фізіологічних функцій за межами ЕД із побічними перевагами для багатьох несексуальних наслідків [28–32].

Цей огляд має на меті висвітлити потенційні несексуальні наслідки використання інгібіторів ФДЕ-5 у жінок.

Безпліддя є достатньо поширеною проблемою репродуктивного здоров'я, яка кидає виклик парам у всьому світі. Безпліддя має багато наслідків, таких, як тривожність, депресія, сексуальна дисфункція, емоційно-психологічні проблеми, які також здійснюють руйнівний вплив на якість життя [2, 34]. На додаток до соціоциальних проблем, безпліддя накладає на

подружжя в країнах, що розвиваються, ще й високі витрати [41]. До безпліддя, особливо у жінок, може привести кілька факторів. Синдром полікістозних яєчників (СПКЯ) і захворювання органів малого таза є основними причинами жіночого безпліддя.

Для успішної імплантації при використанні допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ) важливу роль відіграє товщина ендометрія [9]. Так, у випадку товщини ендометрія менше 6 мм ймовірність настання вагітності менша. Слід зазначити, що товщину слизової оболонки матки необхідно враховувати у різних фазах циклу [21, 23].

Кілька методів лікування, таких, як гормональна терапія, гонадотропін-рилізінг-гормон (GnRH), низькі дози ацетилсаліцилової кислоти, вітаміну Е, плазма, багата тромбоцитами, нітроглицерин, L-аргінін та інгібітори ФДЕ-5, застосовуються для посилення кровотоку до базального шару ендометрія та індукування проліферації його тканини, що у кінцевому підсумку приводить до збільшення товщини ендометрія [14].

За даними літератури, низка клінічних та обсерваційних досліджень свідчать про те, що інгібітори ФДЕ-5 можуть впливати на слизову оболонку ендометрія за допомогою різних механізмів.

Судинорозширювальний механізм дії інгібіторів ФДЕ-5 на тканину. Тонкий ендометрій (менше 6 мм) призводить до зниження частоти настання вагітності, рівня імплантації та погіршення рецептивності ендометрія. Вазодилататори, такі, як інгібітори ФДЕ-5, покращують сприйнятливості ендометрія, сприяють розслабленню матки та збільшують товщину ендометрія, чим можуть збільшити шанси на успішну вагітність при використанні ДРТ [22].

Інгібітори ФДЕ-5 демонструють свою дію, блокуючи розпад циклічного гуанозинмонофосфату (цГМФ) та інгібуючи ФДЕ-5. Ці препарати справляють інгібуючий ефект на ФДЕ-5, що приводить до зупинки розпаду цГМФ і посилює індукований оксидом азоту (NO) цГМФ, регулюючи тонус гладком'язових тканин. Отже, ці препарати блокують ФДЕ-5, наявну у клітинах гладеньких м'язів судин, які є основними клітинами у середньому шарі артерій [22, 25].

Регуляція проліферації клітин та індуція ангіогенезу. Успішна імплантація потребує складної взаємодії між бластоцистою та ендометрієм, що регулюється багатьма факторами, включаючи гормони, молекули адгезії, простагландини, розчинні фактори росту та позаклітинний матрикс (ПКМ). Успіх ембріональної імплантації та рецептивності ендометрія залежить від здатності бластоцисти проникати у слизову оболонку

ендометрія та створювати кровотік, що потребує експресії певних факторів [27]. Інгібітори ФДЕ-5 сприяють ангіогенезу, підвищуючи експресію судинного ендотеліального фактора росту А (СЕФР-А) та фактора супресії пухлини (р53) [13, 20].

Пригнічувальна регуляція запальних цитокінів.

Згідно з даними літератури, більшість досліджень демонструють, що жінки з ідіопатичним звичним невиношуванням вагітності (ЗНВ) мають значно нижчі рівні прозапальних цитокінів, включаючи ІЛ-2, ІЛ-12р40, ІЛ-4, ІЛ-10, ІЛ-6, ІЛ-17, ІЛ-21, TGF- β , TNF- α та IFN- γ , порівняно з фертильними жінками. Це може бути результатом виснаження імунної системи. Уведення ІЛ-10 підшкірно частково пояснює зниження цитотоксичності НК-клітин у пацієнтів із ЗНВ. Через імуномодульовальну дію ФДЕ-5 його можна використовувати у протизапальній терапії, що може допомогти при позитивних наслідках вагітності у жінок з репродуктивною недостатністю [17].

Наш огляд літератури було проведено для визначення впливу інгібіторів ФДЕ-5 на безплідних жінок із тонким ендометрієм та їхньої дії на настання вагітності. У більшості досліджень повідомлялося про позитивний вплив ФДЕ-5 на збільшення товщини ендометрія у жінок, у яких застосовано програми ДРТ, але в той самий час ці результати були більш суперечливими з погляду результатів вагітності [4, 5, 8, 36, 38].

Оскільки інгібітори ФДЕ-5 належать до вазоактивних засобів для лікування тонкого ендометрія, їх можна призначати окремо або у комплексі з іншими препаратами цієї групи (гормоном росту, ацетилсаліциловою кислотою, нітрогліцерином), ураховуючи індивідуальні потреби пацієнтки. Інгібітори ФДЕ-5 протипоказані людям, які страждають на головний біль, гіпотензію і припливи крові [24].

Одним із недоліків аналізованих літературних даних є відсутність урахування побічних ефектів інгібіторів ФДЕ-5 у деяких дослідженнях, а також відсутність оцінки їхніх результатів на різних етапах використання ДРТ. У переважній більшості досліджень оцінювали товщину ендометрія у тригерний день, або напередодні (початок використання ХГЛ) у випадку перенесення свіжих ембріонів, або наприкінці естрогенової фази у випадку перенесення заморожених ембріонів. Декілька згадок є про лютеїнову фазу або власне під час ембріотрансферу. Проте, всупереч спостереженням за фолікулами/естрогенами, у дослідженнях лютеїнової фази не спостерігалось значущого зв'язку між товщиною ендометрія та результатами вагітності [42].

У деяких повідомленнях передбачається, що зменшення товщини ендометрія (не менше 7 мм наприкінці фази естрогену) значно впливає на частоту настання вагітності, а різниця між збільшенням товщини ендометрія та початком вживання прогестерону і днем перенесення ембріонів обернено пропорційна результату настання вагітності [14, 42].

Однак ефективність доступних методів лікування у збільшенні товщини ендометрія все ще є дискусійною. Вони можуть бути неідеальними у жінок, які проходять лікування методом внутрішньоматкової інсемінації (ВМІ) та запліднення *in vitro* [7, 16, 23, 26, 40].

В умовах державного закладу «Прикарпатський центр репродукції людини» ми проспективно вивчили вплив препарату аванафіл на ріст ендометрія у 48 безплідних жінок з тонким ендометрієм (товщина менше 6 мм) за даними ультразвукових досліджень, які проходили лікування та підготовку шляхом використання ДРТ. Пацієнтки віком 18–42 роки були під спостереженням до моменту настання успішної вагітності.

Критеріями включення були:

- відсутність попередніх операцій на ендометрії,
- відсутність паління в анамнезі,
- наявність обох яєчників без морфологічних відхилень,
- регулярні менструальні цикли тривалістю від 27 до 32 днів,
- відсутність поточних або в анамнезі захворювань, що впливають на яєчники або секрецію гонадотропінів чи статевих стероїдів,
- відсутність артеріальної гіпертензії,
- індекс маси тіла (ІМТ) від 18 до 25 кг/м²,
- відсутність поточної гормональної терапії,
- адекватна візуалізація обох яєчників і ендометрія при трансвагінальному ультразвуковому скануванні.

Пацієнтки вживали аванафіл (Аваналав, виробництво АТ «Київський вітамінний завод») у дозі 50 мг з 9-го по 14-й день менструального циклу. Аванафіл був обраний через його більш тривалий період напіввиведення, що може сприяти більш тривалому ефекту з меншою кількістю побічних дій. Серед усіх пацієнок, у яких проводили дослідження, у 29 осіб ендометрії збільшився на 3–4 мм. У 17 жінок товщина ендометрія не змінилася. Пацієнтки, яких відбирали для дослідження, не об'єднували у вузькі групи, а залучали загалом.

При проведенні досліджень ми також виявили взаємозв'язок між ростом ендометрія та підвищенням лібідо, а у пацієнок, у яких росту ендометрія не відзначено, рівень лібідо не змінився.

Отримані нами результати узгоджуються з попередніми дослідженнями, які продемонстрували, що посилення фолікулярного судинного кровотоку забезпечує значну користь для овофолікулярної репродуктивної компетентності.

Клінічний випадок №1

Пацієнтка В., 34 роки. Безпліддя протягом 4 років, обстежена згідно з алгоритмами (АМГ – 1,6; маткові труби прохідні; овуляція відбувається на 13-й день циклу; товщина ендометрія – 5,8 мм на фоні вживання Прогінови). Протягом двох місяців назначено додаткову терапію Аваналавом по 50 мг 1 раз на день з 9-го по 14-й день циклу (ендометрій – 8,2). У другому циклі настала маткова вагітність.

Клінічний випадок №2

Пацієнтка І., 41 рік. Безпліддя протягом 7 років. Обстежена згідно з алгоритмами (АМГ – 0,9; маткові труби непрохідні на рівні усть маткових труб). Пацієнтка направлена у відділення ДРТ для проведення програми ЗІВ і ПЕ. На момент перенесення ембріонів ендометрій становив 5,2 мм. До вживання стандартних препаратів естрогенового ряду додано препарат Аваналав у дозі 50 мг – також з 9-го по 14-й день циклу (ріст ендометрія

8,4 мм). Проведено ембріотрансфер двох бластоцист. Отримано біхоріальну біамніотичну двійню. На даний момент пацієнтка готується до пологів.

Хоча інгібітори ФДЕ-5 збільшують товщину ендометрія у безплідних жінок або у жінок з малою товщиною ендометрія, це не обов'язково означає, що вони можуть позитивно впливати на результати фертильності у жінок, які перенесли ВМІ та ЕКЗ. Інгібітори ФДЕ-5, мабуть, допомагають бластоцисті проникати в ендометрій, а також підвищують частоту настання вагітності, особливо після 7-го дня циклу, за рахунок збільшення припливу крові до ендометрія, а

також усунення запальних та імунних проблем в ендометрії.

Подальші клінічні дослідження із суворю методологією мають чітко визначити обґрунтованість втручань. Виявивши механізми дії інгібіторів ФДЕ-5 на результати настання вагітності у жінок з безплідням, фахівці можуть зробити нові висновки та уточнити їхній вплив на тканини ендометрія, а також запровадити відповідні методи лікування. У нашому дослідженні призначення лікарського засобу **Аваналав (виробництво АТ «Київський вітамінний завод»)** продемонструвало позитивний вплив на ріст тонкого ендометрія та покращило прогноз щодо настання вагітності.

Відомості про авторів

Гопчук Олена Миколаївна – Компанія «Sensonica», Кіпр. *E-mail: gopchuk@gmail.com*

Саманів Валентина Павлівна – «Прикарпатський центр репродукції людини», м. Івано-Франківськ; тел.: (050) 934-75-58. *E-mail: samanivvalentyna@ukr.net*
ORCID: 0000-0002-7925-3507

Information about the authors

Gopchuk Olena M. – Company «Sensonica», Cyprus. *E-mail: gopchuk@gmail.com*

Samaniv Valentyna P. – Precarpatian center of human reproduction, Ivano-Frankivsk; tel.: (050) 934-75-58. *E-mail: samanivvalentyna@ukr.net*
ORCID: 0000-0002-7925-3507

ПОСИЛАННЯ

- Hurzhenko YUM. Klinichnyy dosvid zastosuvannya preparatu Zydena u terapiyi erektyl noyi dysfunktsiyi. *Zdorove muzhchyny*. 2017;4(63):54-61.
- Abebe MS, Afework M, Abaynew Y. Primary and secondary infertility in Africa: systematic review with meta-analysis. *Fertil Res Pract*. 2020;6(1):20. doi: 10.1186/s40738-020-00090-3.
- Ataalla WM, Elhamid TA, Elhalwagy AE. Adjuvant sildenafil therapy in poor responders undergoing in vitro fertilization: A prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Middle East Fertil Soc J*. 2016;21(3):175-9. doi: 10.1016/j.mefs.2015.12.004.
- Ali Abo El-Asbaa O, Sarhan AM, Soliman BS, Ali Shaaban MR, Abo El-Asbaa OA. Effect of vaginal sildenafil versus oral estradiol valerate on endometrial thickness and pregnancy rate in infertile women undergoing induction of ovulation by clomiphene citrate. *ZUMJ*. 2021;0:56. doi: 10.21608/zumj.2021.48.959.2004.
- Ammar IMM, Salem MAA. Effect of oral tadalafil on endometrial thickness in patients receiving clomiphene citrate for ovulation induction. *Middle East Fertil Soc J*. 2018;23(2):121-5. doi: 10.1016/j.mefs.2017.09.001.
- No authors listed. Avanafil for erectile dysfunction. *Aust Prescr*. 2019;42(3):113-4. doi: 10.18773/aust-prescr.2019.043.
- Davar R, Dashti S, Omid M. Endometrial preparation using gonadotropin-releasing hormone agonist prior to frozen-thawed embryo transfer in women with repeated implantation failure: an RCT. *Int J Reprod Med*. 2020;18:319-26. doi: 10.18502/ijrm.v13i5.7150.
- Dehghani FR, Davar R, Hojjat F, Mahdavi M. Effect of sildenafil citrate on endometrial preparation and outcome of frozen-thawed embryo transfer cycles: a randomized clinical trial. *Iran J Reprod Med*. 2013;11(12):151-8.
- Deshpande PS, Gupta AS. Causes and prevalence of factors causing infertility in a public health facility. *J Hum Reprod Sci*. 2019;12(4):287-93. doi: 10.4103/jhrs.jhrs.140_18.
- Evans JD, Hill SR. A comparison of the available phosphodiesterase-5 inhibitors in the treatment of erectile dysfunction: a focus on avanafil. *Patient Prefer Adherence*. 2015;9:1159-64. doi: 10.2147/PPA.S56002.
- Ferreira RDDS, Negrini R, Bernardo WM, Bernardo WM, Sim es R, Piato S. The effects of sildenafil in maternal and fetal outcomes in pregnancy: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2019;14:e0219732. doi: 10.1371/journal.pone.0219732.
- Garcia-Velasco JA, Acevedo B, Alvarez C, Alvarez M, Bellver J, Fonteset J, et al. Strategies to manage refractory endometrium: state of the art in 2016. *Reprod Biomed Online*. 2016;32(5):474-89. doi: 10.1016/j.rbmo.2016.02.001.
- Guo X, Yi H, Li TC, Yu Wang, Wang H, Chen X. Role of vascular endothelial growth factor (VEGF) in human embryo implantation: Clinical implications. *Biomolecules*. 2021;11(2):253. doi: 10.3390/biom11020253.
- Haas J, Smith R, Zilberberg E, Nayot D, Meriano J, Barzilay E. Endometrial compaction (decreased thickness) in response to progesterone results in optimal pregnancy outcome in frozen-thawed embryo transfers. *Fertil Steril*. 2019;112(3):503-9.e1. doi: 10.1016/j.fertnstert.2019.05.001.
- Jirge PR, Patil RS. Comparison of endocrine and ultrasound profiles during ovulation induction with clomiphene citrate and letrozole in ovulatory volunteer women. *Fertil Steril*. 2010;93:174-83. doi: 10.1016/j.fertnstert.2008.10.009.
- Kansouh AM, El-Naggar MA. Value of vaginal sildenafil citrate for endometrial preparation and outcome in frozen thawed embryo transfer cycles. *Med J Cairo Univ*. 2017;85:2057-63.
- Kniotek M, Zych M, Roszczyk A, Szafarowska M, Jerzak MM. Decreased production of TNF- α and IL-6 inflammatory cytokines in non-pregnant idiopathic RPL women immunomodulatory effect of sildenafil citrate on the cellular response of idiopathic RPL Women. *J Clin Med*. 2021;10(14):3115. doi: 10.3390/jcm10143115.
- Laxmi V, Gupta R, Bhattacharya SK, Ray A, Gulati K. Inhibitory effects of sildenafil and tadalafil on inflammation, oxidative stress and nitrosative stress in animal model of bronchial asthma. *Pharmacol Rep*. 2019;71:517-21. doi: 10.1016/j.pharep.2019.02.008.
- Lebovitz O, Orvieto R. Treating patients with «thin» endometrium – an ongoing challenge. *Gynecol Endocrinol*. 2014;30(6):406-14. doi: 10.3109/09513590.2014.906571.
- Li X, Luan T, Zhao C, Zhang M, Dong L, Suet Y, et al. Effect of sildenafil citrate on treatment of infertility in women with a thin endometrium: a systematic review and meta-analysis. *J Int Med Res*. 2020;48(11):30006052 0969584. doi: 10.1177/0300060520969584.
- Liu KE, Hartman M, Hartman A. Management of thin endometrium in assisted reproduction: a clinical practice guideline from the Canadian Fertility and Andrology Society. *Reprod Biomed Online*. 2019;39(1):49-62. doi: 10.1016/j.rbmo.2019.02.013.
- Mahajan N. Endometrial receptivity array: Clinical application. *J Hum Reprod Sci*. 2015;8(3):121-9. doi: 10.4103/0974-1208.165153.
- Mahajan N, Sharma S. The endometrium in assisted reproductive technology: How thin is thin? *J Hum Reprod Sci*. 2016;9(1):3-8. doi: 10.4103/0974-1208.178632.
- Ma J, Zhan H, Li W, Zhang L, Yun F, Ruijin Wu, et al. Recent trends in therapeutic strategies for repairing endometrial tissue in intrauterine adhesion. *Biomater Res* 2021;25(1):40. doi: 10.1186/s40824-021-00242-6.
- Makrigiannakis A, Makrygiannakis F, Vrekoussis T. Approaches to improve endometrial receptivity in case of repeated implantation failures. *Front Cell Dev Biol*. 2021;9:613277. doi: 10.3389/fcell.2021.613277.
- Marin L, Andrisani A, Bordin L, Dessole F, Noventa M, Vitagliano A, et al. Sildenafil supplementation for women undergoing infertility treatments: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Med*. 2021;10(19):4346. doi: 10.3390/jcm10194346.

Нові можливості...



Інформація для медичних і фармацевтичних працівників, а також для поширення в рамках спеціалізованих заходів з медичної тематики.
Реєстраційне посвідчення МОЗ України
№UA/17653/01/01 №UA/17653/01/02 від 13.09.2019.



КИЇВСЬКИЙ ВІТАМІННИЙ ЗАВОД
Якість без компромісів!

27. Massimiani M, Lacconi V, La Civita F, Ticconi Carlo, Rago R, and Luisa Campagnolo. Molecular signaling regulating endometrium-blastocyst crosstalk. *Int J Mol Sci.* 2020;21(1):23. doi: 10.3390/ijms21010023.
28. Mostafa T. Oral phosphodiesterase type 5 inhibitors: nonrectogenic beneficial uses. *J Sex Med.* 2008;5(11):2502-18. doi: 10.1111/j.1743-6109.2008.00983.x.
29. Mostafa T. Useful implications of low-dose long-term use of PDE-5 inhibitors. *Sex Med Rev.* 2016;4(3):270-84. doi: 10.1016/j.sxmr.2015.12.005.
30. Mostafa T. Non-sexual implications of phosphodiesterase type 5 inhibitors. *Sex Med Rev.* 2017;5(2):170-99. doi: 10.1016/j.sxmr.2016.02.004.
31. Mostafa T. In vitro sildenafil citrate use as a sperm motility stimulant. *Fertil Steril.* 2007; 88:994-6. doi: 10.1016/j.fertnstert.2006.11.182.
32. Mostafa T. Tadalafil as an in vitro sperm motility stimulant. *Androl.* 2007;39(1):12-5. doi: 10.1111/j.1439-0272.2006.00752.x.
33. Patel M. The socioeconomic impact of infertility on women in developing countries. *Facts Views Vis Obgyn.* 2016;8(1):59-61.
34. Saei Ghare NM, Ozgoli G, Sayehmiri K. Prevalence of infertility in Iran: A systematic review and meta-analysis. *Urol J.* 2020;17:338-45. doi: 10.22037/uj.v0i0.5610.
35. Senturk LM, Erel CT. Thin endometrium in assisted reproductive technology. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2008;20:221-8. doi: 10.1097/GCO.0b013e328302143c.
36. Shah J, Gangadharan A. Effect of intrauterine instillation of granulocyte colony-stimulating factor on endometrial thickness and clinical pregnancy rate in women undergoing in vitro fertilization cycles: an observational cohort study. *Int J Infertil Fetal Med.* 2014;5:100-06. doi: 10.4103/jhrs.JHRS_20_18.
37. Sher G, Fisch JD. Effect of vaginal sildenafil on the outcome of in vitro fertilization (IVF) after multiple IVF failures attributed to poor endometrial development. *Fertil Steril.* 2002;78(5):1073-6. doi: 10.1016/s0015-0282(02)03375-7.
38. Takasaki A, Tamura H, Miwa I, Taketani T, Shimamura K, Sugino N. Endometrial growth and uterine blood flow: a pilot study for improving endometrial thickness in the patients with a thin endometrium. *Fertil Steril.* 2010;93(6):1851-8. doi: 10.1016/j.fertnstert.2008.12.062.
39. Vardhan S, Yadav P, Agarwal R, Garg R, Verma U, Pengoria M. Effect of sildenafil citrate and estradiol valerate on endometrial characteristics in ovulation-induced cycle in women with dysovulatory infertility. *J SAFOG.* 2019;11(3):164-6. doi: 10.5005/jp-journals-10006-1687.
40. Yavangi M, Rabiee S, Nazari S, Farimani-Sanoee M, Amiri I, Bahmanzadeh M, et al. Comparison of the effect of oestrogen plus *Foeniculum vulgare* seed and oestrogen alone on increase in endometrial thickness in infertile women. *J Clin Diagn Res.* 2018;12(1):QC01-QC04. doi: 10.7860/JCDR/2018/30164.11020.
41. Zarif Golbar YH, Aghamohammadian SH, Kareshki H, Amirian M, et al. Infertility and psychological and social health of Iranian infertile women: A systematic review. *Iran J Psychiatr.* 2020;15(1):67-79.
42. Zilberberg E, Smith R, Nayot D, Haas J, Merian J, Barzilay E, et al. Endometrial compaction before frozen euploid embryo transfer improves ongoing pregnancy rates. *Fertil Steril.* 2020;113(5):990-5. doi: 10.1016/j.fertnstert.2019.12.030.

Стаття надійшла до редакції 10.03.2022. – Дата першого рішення 15.03.2022. – Стаття подана до друку 20.04.2022

Терапевтичні можливості прегравідарної підготовки у жінок з поєднаною безплідністю 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: обґрунтування та оцінювання удосконалення прегравідарної підготовки у жінок із поєднаними факторами безплідності в анамнезі.

Матеріали та методи. Обстежено 102 жінки, у яких діагностовано одночасно два фактори безплідності – безплідності трубного походження та безплідності, пов'язаної з ановуляцією, спричиненою гіперпролактинемією та синдромом полікістозних яєчників. Усі пацієнтки були розподілені на групи залежно від схеми прегравідарної підготовки, яку отримували протягом трьох місяців: 1-а група (52 жінки) отримувала базову прегравідарну підготовку (дидрогестерон, фолієва кислота, метформін) у поєднанні з дієтою; 2-а група (50 пацієнток) – удосконалену схему прегравідарної підготовки (дидрогестерон, метилтетрагідрофолат, йодид калію, вітамін D₃, комплекс із міо-інозитолу та D-хіро-інозитолу) у поєднанні з дієтою. Достовірність для відносних величин оцінювали за методом кутового перетворення Фішера.

Результати. У жінок 1-ї групи кількість випадків гестаційного діабету (30,8%) була дещо більшою, ніж у пацієнток 2-ї групи (20,0%), частота фетальної макросомії – достовірно вищою (19,2% та 10,0% осіб відповідно). Частота загрози раннього викидня в осіб 2-ї групи була значно нижчою (40,0%), ніж 1-ї групи (69,2%), загрози пізнього викидня – вдвічі нижчою (14,0% та 26,9% відповідно).

Висновки. Запропонований комплекс прегравідарної підготовки у жінок із поєднаною формою безплідності (трубна безплідність та безплідність, пов'язана з ановуляцією), до якого входять інозитолі, сприяє більш значному зниженню частоти акушерських та перинатальних ускладнень.

Ключові слова: прегравідарна підготовка, безплідність, інозитолі, метформін.

Therapeutic options for pre-gravidary training in women with a history of combined infertility

L.E. Tumanova, O.V. Kolomiets

The objective: to substantiate and evaluate the improvement of pre-gravida preparation in women with a history of combined infertility factors.

Materials and methods. We examined 102 women who were diagnosed with two factors of infertility simultaneously – infertility of tubal origin and infertility associated with anovulation caused by hyperprolactinemia and polycystic ovary syndrome. All patients were divided into groups according to the three-month pre-gravida preparation regimen: the 1st group (52 women) received basic pre-gravida preparation (dydrogesterone, folic acid, metformin) in combination with diet; the 2^d group 2 (50 patients) – an improved scheme of pre-gravida preparation (dydrogesterone, methyl tetrahydrofolate, potassium iodide, vitamin D₃, a complex of myo-inositol and D-chiro-inositol) in combination with diet.

The reliability of relative values was evaluated by the Fisher angular transformation method.

Results. In women of the 1st group the number of cases of gestational diabetes (30.8 %) was slightly higher than in patients of the 2nd group (20.0 %), the frequency of fetal macrosomia was significantly higher (19.2 % and 10.0 % persons, respectively). The incidence of early miscarriage in persons of the 2^d group was significantly lower (40.0 %) than in the 1st group (69.2 %), the risk of late miscarriage was twice lower (14.0 % and 26.9 %, respectively).

Conclusions. The proposed complex of pre-gravida preparation in the women with a combined form of infertility (tubal infertility and infertility associated with anovulation), which includes inositol, contributes to a greater reduction in the incidence of obstetric and perinatal complications.

Keywords: pre-gravida preparation, infertility, inositol, metformin.

Терапевтические возможности прегравидарной подготовки у женщин с сочетанным бесплодием в анамнезе

Л.Е. Туманова, Е.В. Коломиец

Цель исследования: обоснование и оценка усовершенствования прегравидарной подготовки у женщин с сочетанными факторами бесплодия в анамнезе.

Материалы и методы. Обследовано 102 женщины, у которых диагностированы одновременно два фактора бесплодия – бесплодие трубного происхождения и бесплодие, связанное с ановуляцией, вызванной гиперпролактинемией и синдромом поликистозных яичников. Все пациентки были распределены на группы в зависимости от схемы преграви-

дарної підготовки, получасою в течение трех месяцев: 1-я группа (52 женщины) получала базовую прегравидарную подготовку (дидрогестерон, фолиевую кислоту, метформин) в сочетании с диетой; 2-я группа (50 пациенток) – усовершенствованную схему прегравидарной подготовки (дидрогестерон, метилтетрагидрофолат, йодид калия, витамин D₃, комплекс из мио-инозитола и D-хиро-инозитола) в сочетании с диетой.

Достоверность для относительных величин оценивали методом углового преобразования Фишера.

Результаты. У женщин 1-й группы количество случаев гестационного диабета (30,8%) было несколько большим, чем у пациенток 2-й группы (20,0%), частота фетальной макросомии – достоверно выше (19,2% и 10,0% соответственно). Частота угрозы раннего выкидыша у лиц 2-й группы была значительно ниже (40,0%), чем 1-й группы (69,2%), угрозы позднего выкидыша – вдвое ниже (14,0% и 26,9% соответственно).

Выводы. Предложенный комплекс прегравидарной подготовки у женщин с сочетанной формой бесплодия (тубное бесплодие и бесплодие, связанное с ановуляцией), в который входят инозитолы, способствует более значительному снижению частоты акушерских и перинатальных осложнений.

Ключевые слова: *прегравидарная подготовка, бесплодие, инозитолы, метформин.*

Проблема безплідності та невиношування вагітності не втрачає своєї актуальності. На сьогодні важливим завданням лікарів є збільшення вірогідності зачаття у природному циклі або з використанням ДРТ та покращення шансів на виношування здорової дитини. Керуючись принципами доказової медицини, спираючись на багаторічний досвід застосування певних протоколів, схем та препаратів, лікарі роблять неможливе [1, 41].

Сьогодні продовжується пошук фармакологічних субстанцій для патогенетичної терапії синдрому полікістозних яєчників (СПКЯ). Сучасні підходи у лікуванні СПКЯ, спрямовані на корекцію інсулінорезистентності (метформін, піоглітазон), відновлення менструального циклу (комбіновані оральні контрацептиви, прогестероновмісні препарати) і овуляції (кломіфену цитрат, летрозол), зменшення проявів гіперандрогенії (спіронолактон, флутамід, хлормадинону ацетат, ципротерону ацетат), представляють собою симптоматичну терапію. Саме на корекцію метаболічних порушень зорієнтовані рекомендації щодо модифікації способу життя, які передбачають раціональне харчування, дозовані фізичні навантаження, а також додаткове вживання вітамінно-мінеральних комплексів, оскільки СПКЯ – це нейроендокринний розлад, який потребує постійної терапії супроводу [2, 40].

Як причина більше половини випадків безплідності ендокринного та поєднаного генезу (50–75%), СПКЯ підвищує ризик невиношування вагітності, а також таких пренатальних ускладнень, як гестаційний діабет, фетальна макросомія, гестаційна гіпертензія та прееклампсія. Унаслідок метаболічних, гормональних порушень пацієнтки з СПКЯ мають підвищений ризик ановуляторних циклів і входять до основної групи жінок, які змушені звертатись по допомогу у клініки з ДРТ [3, 39].

Поширеність метаболічного синдрому у хворих із СПКЯ у два рази вище, ніж у популяції: близько 22% жінок – у віці до 20 років і 53% жінок – від 30 до 39 років. Відомо, що ключову роль у патогенезі СПКЯ відіграють інсулінорезистентність (ІР) та гіперандрогенія (ГА). Створюється замкнене коло, при якому високий рівень андрогенів зумовлює формування абдомінального ожиріння та ІР. Остання у свою чергу призводить до компенсаторної гіперінсулінемії і знову зумовлює утворення андрогенів у яєчниках та корі надниркових залоз. При цьому тяжкі порушення чутливості до інсуліну у стані компенсаторної ГА діагностують не тільки у пацієнток з СПКЯ та ожирінням, але й у жінок з нормальною масою тіла. Це свідчить про те, що розвиток ІР не залежить від маси тіла [4, 38].

У той самий час наявність тубно-перитонеального чинника, разом із ендокринним, у генезі поєднаної безплідності також ускладнює перебіг вагітності за рахунок невиношування, що супроводжується передчасним розривом плодових оболонок, внутрішньоутробним інфікуванням плода. Тому поєднання обох цих факторів безплідності значно погіршує прогноз завершення вагітності.

Виходячи з викладеного вище, було вирішено удосконалити схему прегравидарної підготовки пацієнток, які мали поєднання ендокринного та тубно-перитонеального чинників безплідності.

Мета дослідження: обґрунтування та оцінювання удосконалення прегравидарної підготовки у жінок із поєднаними факторами безплідності в анамнезі.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Були призначені курси прегравидарної підготовки 102 жінкам віком від 23 до 40 років, які мали поєднану безплідність, тобто поєднання гормонального (СПКЯ та гіперпролактинемія – ГП) і тубно-перитонеального факторів безплідності перед цією вагітністю. Як відомо, причиною безплідності ендокринного генезу найчастіше був СПКЯ або у поєднанні із ГП. СПКЯ у 75% супроводжувався метаболічним синдромом, ожирінням, ІР [5, 37].

Пацієнтки із поєднаною безплідністю були розподілені на дві групи залежно від того, яку схему прегравидарної підготовки вони отримували:

- 1-а група – 52 жінки з поєднаною безплідністю, які отримували базову прегравидарну підготовку (дидрогестерон, фолієва кислота, метформін) у поєднанні з дієтою (контрольна група);
- 2-а група – 50 пацієнток з поєднаною безплідністю, які отримували для підготовки до вагітності розроблену нами схему (дидрогестерон, метилтетрагидрофолат, йодид калію, вітамін D₃, комплекс із міо-інозитола – 500 мг, D-хиро-інозитола) у поєднанні з дієтою та стандартним лікуванням (основна група).

Курс допологової підготовки тривав не менше трьох місяців.

Далі протягом періоду гестації у вагітних обох груп оцінювали частоту виявлення гестаційного діабету, фетальної макросомії та частоту загрози раннього та пізнього викиднів.

Обидві групи пацієнток з поєднаною безплідністю отримували прегравидарну підготовку за різними схемами.

Контрольна група отримувала стандартну базову прегравидарну підготовку, основна група була підготовлена до вагітності за удосконаленою нами схемою з

урахуванням попередніх клініко-лабораторних даних пацієнток та направлена на профілактику можливих гестаційних ускладнень [6, 36].

Стандартна базова тримісячна прегравідарна підготовка включала:

- 1) дидрогестерон 10 мг 2 рази на день з 16-го до 27-го дня циклу,
- 2) фолієву кислоту 400 мкг на добу щоденно,
- 3) метформін по 1 таблетці (500 мг) тричі на день після їди.

І також рекомендовано було дотримуватись паралельно збалансованої дієти зі зниженою енергетичною цінністю.

Склад базової схеми прегравідарної терапії рекомендований багатьма міжнародними та вітчизняними клінічними протоколами та пояснювався багатьма факторами:

- 1) Усі пацієнтки з СПКЯ мають недостатність лютеїнової фази циклу (НЛФ), тому є необхідність у превентивній підготовці ендометрія з обов'язковим призначенням препаратів прогестерону у II фазу циклу. Такі жінки є цільовою групою для пролонгованої терапії прогестероном і потім – після отримання позитивного тесту на вагітність з метою профілактики ранніх та пізніх викиднів, а також передчасних пологів [7, 35].
- 2) Дефіцит фолієвої кислоти та асоційована з ним гіпергомістемія під час вагітності є фактором ризику вроджених вад розвитку та дефектів нервової трубки плода, невиношування вагітності, плацентарної дисфункції, передчасного відшарування нормально розташованої плаценти, гіпертонічних розладів, спонтанного абортів або мертвородження, а також фолієводефіцитної анемії. Саме тому для всіх без винятку жінок обов'язковим є застосування фолатів із профілактичною метою, як на етапі прегравідарної підготовки, так і під час вагітності [6, 34]. В основну прегравідарну схему було включено стандартну фолієву кислоту у протокоальній дозі – 400 мкг.
- 3) Вагітним 1-ї групи призначали в основній базовій схемі ще метформін, тому що всі вони мали у поєднанні із трубно-перитонеальним фактором безплідності ще і СПКЯ. Метформін – бігуанід з антигіперглікемічним ефектом. Знижує рівень глюкози у плазмі крові як натще, так і після споживання їжі. Не стимулює секреції інсуліну і не справляє гіпоглікемічного ефекту, опосередкованого цим механізмом.

Метформін діє трьома шляхами:

- приводить до зниження продукування глюкози у печінці за рахунок інгібування глюконеогенезу та глікогенолізу;
- покращує чутливість до інсуліну у м'язах, що сприяє поліпшенню периферійного захоплення та утилізації глюкози;
- затримує всмоктування глюкози у кишечнику.

Метформін стимулює внутрішньоклітинний синтез глікогену, впливаючи на глікогенсинтетазу. Збільшує транспортну здібність усіх відомих типів мембранних переносників глюкози (GLUT) [7, 33].

Незалежно від своєї дії на глікемію, метформін справляє позитивний ефект на метаболізм ліпідів. Він

знижує вміст загального холестерину, ліпопротеїдів низької щільності та тригліцеридів.

Було приділено особливу увагу вивченню дії ефектів метформіну на попередження розвитку гестаційного діабету і фетальної макросомії у комплексі зі стандартною прегравідарною підготовкою у пацієнток з поєднаною безплідністю.

Основна (2-а) група жінок, яка мала поєднану безплідність в анамнезі, отримувала удосконалену нами схему прегравідарної підготовки, а саме:

- 1) 5-метилтетрагідрофолат – 600 мкг 1 раз на добу щоденно,
- 2) йодид калію – 200 мкг 1 раз на добу щоденно,
- 3) вітамін D₃ – 100 мкг (4000 МО) 1 раз на добу щоденно,
- 4) дидрогестерон 10 мг – 2 рази на день з 16-го до 27-го дня циклу,
- 5) комплекс із міо-інозитулу – 500 мг, D-хіро-інозитулу – 12,5 мг застосовували по 4 капсули на добу (2 – уранці і 2 – увечері).

І також рекомендовано було дотримуватись паралельно збалансованої дієти зі зниженою енергетичною цінністю.

1) Було вирішено призначити жінкам із поєднаною безплідністю 5-метилтетрагідрофолат (5-МТГФ) – сучасну активну форму фолієвої кислоти. Згідно з результатами наших досліджень, ця категорія пацієнток має великий відсоток вроджених тромбофілій високого ризику та генетичних порушень фолатного циклу. Так, гетерозиготи мутантного гена MTHFR 677 виявляли у 66,7% вагітних, які мали поєднану безплідність в анамнезі.

5-МТГФ сприяє нормалізації фолатного обміну, репродуктивної функції у жінок. Ця форма відрізняється 100% біодоступністю незалежно від наявності мутації гена MTHFR (поліморфізм C677T), через яку засвоєння фолатів із їжі неможливо. Ця активна форма надзвичайно важлива саме для пацієнток із СПКЯ, у яких цей генний поліморфізм спостерігається у 4 рази частіше, ніж у цілому в популяції [8, 20, 32].

2) Було враховано те, що у 30% пацієнток із СПКЯ та ГП діагностовано гіпотиреоз, а маніфестний гіпотиреоз не тільки знижує фертильність жінки, але й негативно впливає на перебіг вагітності та здоров'я плода. Для профілактики гіпотиреозу жінкам, які планують вагітність, рекомендували вживати препарати йоду по 150–200 мкг щоденно не менш ніж за три місяці до вагітності.

Не слід призначати препарати йоду при гіпотиреозі, причиною якого є аутоімунний тиреоїдит. У такому разі необхідно використовувати препарати гормонів щитоподібної залози. При ТТГ \geq 4 мМО/л незалежно від наявності або відсутності антитіл показана терапія левотироксином.

3) На сьогодні існує достатньо доказів того, що порушення D-вітамінного статусу в організмі жінки призводить до порушень менструальної функції, статевого дозрівання, безплідності, передчасного виснаження яєчників, патології вагітності. Установлено, що дефіцит вітаміну D підвищує ризик виникнення системних інфекцій та погіршує імунну відповідь організму.

Дефіцит вітаміну D особливо часто виявляють 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 IP ще більше погіршує прогноз у таких пацієток [10, 22, 30]. Проведені дослідження також свідчать, що у вагітних із поєднаною безплідністю в анамнезі, які не вживали вітаміну D під час вагітності, у 40% випадків діагностували D-недостатність, а у 60% жінок – D-дефіцит. Рекомендована доза вітаміну D₃ для пацієток з СПКЯ у 2 рази вище, ніж середньотерапевтична і становить 4000 МО.

4) Для підтримки II фази циклу та підготовки ендометрія до імплантації обов'язковим є призначення препаратів прогестерону.

5) На сьогодні перспективним напрямком у профілактиці і лікуванні симптомів СПКЯ, а також зумовленої цим синдромом безплідності, вважається застосування інозитолів. При цьому найбільш цікавим напрямком можна вважати включення цього мікронутрієнта у програму прегравідарної підготовки і підтримки вагітності у таких пацієток [11, 19, 29].

Проведені дослідження встановили, що 33,3% вагітних із поєднаною безплідністю в анамнезі мали гестаційний діабет, тому пацієткам 2-ї групи у схему прегравідарної підготовки було включено ще інозитолі для того, щоб профілакувати у них такі гестаційні ускладнення, як гестаційний діабет і фетальна макросомія.

D-хіро-інозитол (ДХІ) та міо-інозитол (МІ) – два з дев'яти ізомерів інозитолу, які входять до складу інозитолових фосфогліканів та є медіаторами дії інсуліну [12, 23, 28].

В організмі людини більше 95% інозитолів знаходиться у формі МІ, який є депо інозитолів. Із МІ відбувається синтез інозитолових похідних, які беруть участь у сигнальних каскадах, у тому числі і ДХІ. Останній синтезується із МІ за допомогою спеціального ферменту епімерази і бере участь у передачі внутрішньоклітинного сигналу від рецептора інсуліну.

Співвідношення МІ/ДХІ є тканинносPECIFIC. У яєчниках (фолікулярній рідині) у здорових жінок воно становить 100:1, у той самий час як у пацієток з СПКЯ -0,2-1. При цьому у репродуктивних органах, таких, як яєчник, МІ регулює поглинання глюкози і бере участь у сигналізації ФСГ, у той самий час як ДХІ – у процесі інсулін-опосередкованого синтезу андрогенів. Важливою відмінністю ДХІ від МІ є те, що, входячи до складу інозитолових фосфогліканів, він опосередковує дію інсуліну на клітини, а також бере участь у реалізації терапевтичних ефектів метформіну [13, 18, 27].

МІ разом з іонами кальцію і магнію здійснює передачу сигналу від інсулінового рецептора усередину клітин різних тканин. Ці внутрішньоклітинні процеси приводять до підвищення експресії транспортера глюкози, ініціюють процеси адсорбції рецептора інсуліну, тим самим стимулюючи перероблення вуглеводів і жирів для підтримки енергетичного метаболізму клітини і необхідних для зниження ризику виникнення IP, цукрового діабету, надмірної маси тіла і ожиріння [14, 24, 26].

Обмін ДХІ і МІ порушується на фоні IP, у тому числі у пацієток з СПКЯ. Описано комплекс взаємодії між порушеннями обміну ДХІ і МІ, СПКЯ, порушеннями овуляції, ожирінням, асоційованими з багаточисельними порушеннями гормональної активності. Додаткове вживання ДХІ та МІ сприяє підвищенню чутливості клітин до інсуліну та нормалізації метаболізму андрогенів. Це підтримує нормальний гормональний баланс у жінок, нормалізує овуляцію і покращує стан статевих клітин [15, 17, 25].

Використання комбінації МІ+ДХІ дозволяє досягнути позитивної динаміки у зниженні надмірної маси тіла, нормалізації рівнів ліпідів, глюкози і інсуліну у крові, відновленні овуляторного менструального циклу, підвищенні якості ооцитів, сприяє профілактиці гестаційного діабету у вагітних і макросомії у плода. ДХІ більш ефективний, ніж МІ, у зниженні ризику виникнення фолат-резистентних дефектів нервової трубки [16, 26].

Жінкам обох груп, які мали поєднану безплідність в анамнезі, на етапі прегравідарної підготовки проводили санацію сечових шляхів і/або інших вогнищ хронічної інфекції (антибактеріальна терапія, фітотерапія тощо).

Достовірність для відносних величин оцінювали за методом кутового перетворення Фішера.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Аналіз даних щодо метаболічних гестаційних ускладнень у жінок з поєднаною безплідністю в анамнезі по групах зафіксував, що пацієтки, які отримували удосконалену нами схему з інозитолами (2-а група), порівняно з жінками, у яких застосовували стандартний терапевтичний комплекс з метформіном (1-а група), мали кращі показники.

Так, частота виявлення гестаційного діабету (ГД) у 1-й групі була на третину вища (30,8%), ніж у 2-й групі (20,0%) (таблиця).

Фетальну макросомію плода діагностували у жінок 1-ї групи вдвічі частіше (19,2%), ніж у 2-й групі (10,0%).

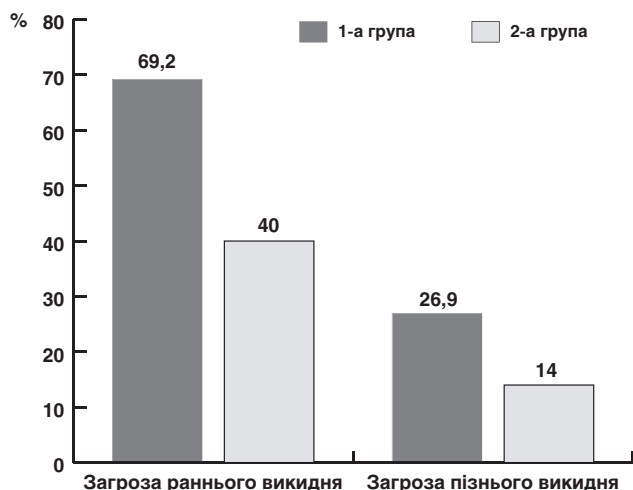
Отже, застосування інозитолів у схемі прегравідарної підготовки справляє кращий клінічний ефект щодо профілактики метаболічних гестаційних ускладнень, ніж призначення стандартних схем.

За оцінюванням даних щодо невиношування у першій половині вагітності у жінок з поєднаною безплідністю в анамнезі по групах, встановлено, що пацієтки, які отримували удосконалену нами схему з інозитолами (2-а група), порівняно з жінками, у яких

Метаболічні гестаційні ускладнення у вагітних з поєднаною безплідністю в анамнезі по групах, абс. число (%)

Група	Кількість вагітних, n=102	Гестаційний діабет	Фетальна макросомія
1-а	52	16(30,8)	10 (19,2)
2-а	50	10 (20) *	5(10) *

Примітка. * – Різниця достовірна щодо показників 1-ї групи, p<0,05.



Гестаційні ускладнення, пов'язані із невиношуванням у першій половині вагітності, у жінок з поєднаною безплідністю в анамнезі по групах, %

застосовували стандартний терапевтичний комплекс з метформіном (1-а група), мали кращі показники. Це пояснюється індивідуальним ретельним підходом до кожної ланки удосконаленої прегравідарної підготовки у жінок із поєднаною безплідністю.

Слід відзначити, що з часу настання вагітності (з позитивного сечового тесту) жінки обох груп відновлювали вживання дидрогестерону 10 мг у профілактичній дозі 2 рази на день до 24 тиж вагітності.

Отже, загроза раннього викидня у 2-й групі була значно меншою (40,0%), ніж у 1-й групі (69,2%) (рисунк). І частота загрози пізнього викидня у жінок 2-ї групи була майже вдвічі нижчою (14,0%), ніж у 1-й групі (26,9%). Зниження частоти загрози раннього та пізнього викиднів у пацієток основної групи можна пояснити як застосуванням удосконаленої схеми прегравідарної підготовки, так і подальшим призначенням розробленої нами схеми індивідуальної підтримки вагітності у цих жінок.

Отже, все це дає можливість профілакувати гестаційні ускладнення щодо невиношування у жінок із поєднаною безплідністю при багатофакторному підході до комплексної терапії прегравідарної підготовки.

ВИСНОВКИ

1. Застосування удосконаленої схеми прегравідарної підготовки дозволило позитивно вплинути на перебіг вагітності у жінок із поєднаною безплідністю в анамнезі. Так, частота гестаційного діабету у вагітних основної групи була на третину нижчою (20,0%), ніж у контрольній групі (30,8%), у якій застосовано стандартну схему прегравідарної підготовки. Фетальну макросомію плода виявляли у жінок основної групи вдвічі рідше (10 % проти 19,2 %).

2. Загрозу раннього викидня у жінок основної групи фіксували значно менше (40 %), ніж у жінок контрольної групи (69,2 %), а загрозу пізнього викидня у жінок основної групи – майже вдвічі рідше (14,0%), ніж у контрольній групі (26,9%).

Відомості про авторів

Туманова Лариса Євгенівна – Відділення профілактики та лікування гнійно-запальних захворювань у акушерстві ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України», м. Київ
ORCID: 0000-0002-4202-943X

Коломієць Олена Володимирівна – Відділення профілактики та лікування гнійно-запальних захворювань у акушерстві ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України», м. Київ; 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 after Academician O.M. Lukyanova of NAMS of Ukraine», Kyiv
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 after Academician O.M. Lukyanova of NAMS of Ukraine», Kyiv; tel.: (044) 483-22-31. E-mail: doct_helen@ukr.net
ORCID: 0000-0003-4511-1663

ПОСИЛАННЯ

- Bizzarri M, Fuso A, Dinicola S, Cucina A, Bevilacqua A. Pharmacodynamics and pharmacokinetics of inositol(s) in health and disease. *Expert Opin Drug Metabol Toxicol.* 2016;12(10):1181-96. doi: 10.1080/17425255.2016.1206887
- Paul C, Laganà AS, Maniglio P, Triolo O, Brady DM. Inositol's and other nutraceuticals' synergistic actions counteract insulin resistance in polycystic ovarian syndrome and metabolic syndrome: state-of-the-art and future perspectives. *Gynecol Endocrinol.* 2016;32(6):431-8. doi: 10.3109/09513590.2016.1144741
- Santamaria A, Giordano D, Corrado F, Pintaudi B, Interdonato ML, Di Vieste G, et al. One-year effects of myo-inositol supplementation in postmenopausal women with metabolic syndrome. *Climacteric.* 2012;15(5):490-5. doi: 10.3109/13697137.2011.631063
- Celentano C, Matarrelli B, Mattei PA, Pavone G, Vitacolonna E, Liberati M. Myo-inositol supplementation to prevent gestational diabetes mellitus. *Current Diabetes Reports.* 2016;16(3):30. doi: 10.1007/s11892-016-0726-6
- D'Anna R, Di Benedetto A, Scilipoti A, Santamaria A, Interdonato ML, Petrella E, et al. Myo-inositol supplementation for prevention of gestational diabetes in obese pregnant women: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol.* 2015;126(2):310-5. doi: 10.1097/aog.0000000000000958
- D'Anna R, Scilipoti A, Giordano D, Caruso C, Cannata ML, Interdonato ML, et al. Myo-inositol supplementation and onset of gestational diabetes mellitus in pregnant women with a family history of type 2 diabetes: a prospective, randomized, placebo-controlled study. *Diabetes Care.* 2013;36(4):854-7. doi: 10.2337/dc12-1371
- Santamaria A, Di Benedetto A, Petrella E, Pintaudi B, Corrado F, D'Anna R, et al. Myo-inositol may prevent gestational diabetes onset in overweight women: a randomized, controlled trial. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2015;29(19):1-4. doi: 10.3109/14767058.2015.1121478
- Zheng X, Liu Z, Zhang Y, Lin Y, Song

- J, Zheng L, Lin S. Relationship between myo-inositol supplementary and gestational diabetes mellitus: a meta-analysis. *Med*. 2015;94(42):e1604. doi: 10.1097/MD.0000000000001604
9. Genazzani AD. Inositol as putative integrative treatment for PCOS. *Reprod BioMed Online*. 2016;33(6):770-80. doi: 10.1016/j.rbmo.2016.08.024
10. Unfer V, Carlomagno G, Dante G, Facchinetti F. Effects of myo-inositol in women with PCOS: a systematic review of randomized controlled trials. *Gynecol Endocrinol*. 2012;28(7):509-15. doi: 10.3109/09513590.2011.650660
11. Unfer V, Nestler JE, Kamenov ZA, Prapas N, Facchinetti F. Effects of inositol(s) in women with PCOS: a systematic review of randomized controlled trials. *Int J Endocrinol*. 2016;2016:1-12. doi: 10.1155/2016/1849162
12. Lim SS, Davies MJ, Norman RJ, Moran LJ. Overweight, obesity and central obesity in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Human Reprod Update*. 2012;18(6):618-37. doi: 10.1093/humupd/dms030
13. Palomba S, Santagni S, Falbo A, Battista G, Sala L. Complications and challenges associated with polycystic ovary syndrome: current perspectives. *Int J Women's Health*. 2015;7:745-63. doi: 10.2147/IJWH.S70314
14. Qin JZ, Pang LH, Li MJ, Fan XJ, Huang RD, Chen HY. Obstetric complications in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Reprod Biol Endocrinol*. 2013;11:56 doi: 10.1186/1477-7827-11-56
15. Hadjicostantinou M, Mani H, Patel N, Levy M, Davies M, Khunti K, et al. Understanding and supporting women with polycystic ovary syndrome: a qualitative study in an ethnically diverse UK sample. *Endocrine Connections*. 2017;6(5):323-30. doi: 10.1530/EC-17-0053
16. Dokras A, Clifton S, Futterweit W, Wild R. Increased prevalence of anxiety symptoms in women with polycystic ovary syndrome: systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril*. 2012;97(1):225-30. doi: 10.1016/j.fertnstert.2011.10.022
17. Nestler JE, Unfer V. Reflections on inositol(s) for PCOS therapy: steps toward success. *Gynecol Endocrinol*. 2015;31(7):501-5. doi: 10.3109/09513590.2015.1054802
18. Facchinetti F, Bizzarri M, Benvenega S, D'Anna R, Lanzone A, Soulage C, et al. Results from the international consensus conference on myo-inositol and d-chiro-inositol in obstetrics and gynecology: the link between metabolic syndrome and PCOS. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2015;195:72-6. doi: 10.1016/j.ejogrb.2015.09.024
19. Muscogiuri G, Palomba S, Lagan AS, Orio F. Current insights into inositol isoforms, mediterranean and ketogenic diets for polycystic ovary syndrome: from bench to bedside. *Curr Pharm Des*. 2016;22(36):5554-7. doi: 10.2174/1381612822666160720160634
20. Showell MG, Mackenzie-Proctor R, Jordan V, Hodgson R, Brown J, Farquhar C. Inositol for subfertile women with polycystic ovary syndrome (Protocol). *Cochrane Database of Syst Rev*. 2016;9:CD012378. doi: 10.1002/14651858.CD012378
21. Fruzzetti F, Perini D, Russo M, Bucci F, Gadducci A. Comparison of two insulin sensitizers, metformin and myo-inositol, in women with polycystic ovary syndrome (PCOS). *Gynecol Endocrinol*. 2016;33(1):39-42. doi: 10.1080/09513590.2016.1236078
22. Genazzani AD, Santagni S, Ricchieri F, Campedelli A, Rattighieri E, Chierchia E, et al. Myo-inositol modulates insulin and luteinizing hormone secretion in normal weight patients with polycystic ovary syndrome. *J Obstet Gynaecol Res*. 2014;40(5):1353-60. doi: 10.1111/jog.12319
23. Genazzani AD, Prati A, Santagni S, Ricchieri F, Chierchia E, Rattighieri E, et al. Differential insulin response to myo-inositol administration in obese polycystic ovary syndrome patients. *Gynecol Endocrinol*. 2012;28(12):969-73. doi: 10.3109/09513590.2012.685205
24. Artini PG, Di Berardino OM, Papini F, Genazzani AD, Simi G, Ruggiero M, et al. Endocrine and clinical effects of myo-inositol administration in polycystic ovary syndrome. A randomized study. *Gynecol Endocrinol*. 2013;29(4):375-9. doi: 10.3109/09513590.2012.743020
25. Pizzo A, Laganà AS, Barbaro L. Comparison between effects of myo-inositol and d-chiro-inositol on ovarian function and metabolic factors in women with PCOS. *Gynecol Endocrinol*. 2014;30(3):205-8. doi: 10.3109/09513590.2013.860120
26. Nordio M, Proietti E. The combined therapy with myo-inositol and d-chiro-inositol reduces the risk of metabolic disease in PCOS overweight patients compared to myo-inositol supplementation alone. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2012;16(5):575-81.
27. Benelli E, Del Ghianda S, Cosmo C, Di Tonacchera M. A combined therapy with myo-inositol and d-chiro-inositol improves endocrine parameters and insulin resistance in PCOS young overweight women. *Int J Endocrinol*. 2016;2016:3204083. doi: 10.1155/2016/3204083
28. Pkhaladze L, Barbakadze L, Kvashilava N. Myo-inositol in the treatment of teenagers affected by PCOS. *Int J Endocrinol*. 2016;2016:1473612. doi: 10.1155/2016/1473612
29. Ozay AC, Emekci OO, Okyay RE, Cagliyan E, Kume T, Gulekli B. Different effects of myo-inositol plus folic acid versus combined oral treatment on androgen levels in PCOS women. *Int J Endocrinol*. 2016;2016:3206872. doi: 10.1155/2016/1473612
30. Unfer V, Carlomagno G, Papaleo E, Vailati S, Candiani M, Baillargeon JP. Hyperinsulinemia alters myo-inositol to d-chiroinositol ratio in the follicular fluid of patients with PCOS. *Reprod Sci*. 2014;21(7):854-8. doi: 10.1177/1933719113518985
31. Heimark D, McAllister J, Lerner J. Decreased myo-inositol to chiro-inositol (M/C) ratios and increased M/C epimerase activity in PCOS theca cells demonstrate increased insulin sensitivity compared to controls. *Endocrine*. 2014;61(2):111-7. doi: 10.1507/endocrj.EJ13-0423
32. Lagan AS, Barbaro L, Pizzo A. Evaluation of ovarian function and metabolic factors in women affected by polycystic ovary syndrome after treatment with d-chiro-inositol. *Arch Gynecol Obst*. 2015;291(5):1181-6. doi: 10.1007/s00404-014-3552-6
33. Muscogiuri G, Palomba S, Lagan AS, Orio F. Inositols in the treatment of insulin-mediated diseases. *Int J Endocrinol*. 2016;2016:3058393. doi: 10.1155/2016/3058393
34. Isabella R, Raffone E. Does ovary need d-chiro-inositol? *J Ovarian Research*. 2012;5(1):14 doi: 10.1186/1757-2215-5-14
35. Laganà AS, Sapia F, La Rosa VL, Vitale SG. Comment on 'inositols: from physiology to rational therapy in gynecological clinical practice'. *Exp Opin on Drug Metabol Toxicol*. 2016;12:1527. doi: 10.1080/17425255.2016.1248598
36. Marshall JCAD. All women with PCOS should be treated for insulin resistance. *Fertil Steril*. 2012;97:18-22. doi: 10.1055/s-2007-4141016294
37. Cassar S, Misso ML, Hopkins WG, Shaw CS, Teede HJ, Stepto NK. Insulin resistance in polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis of euglycaemic-hyperinsulinaemic clamp studies. *Hum Reprod*. 2016;31(11):2619-31. doi: 10.1093/humrep/dev243
38. Johnson NP. Metformin use in women with polycystic ovary syndrome. *Ann of Transl Med*. 2014;2(6):56. doi: 10.3978/j.issn.2305-5839.2014.04.15
39. Naderpoor N, Shorakae S, Courten B De, Misso ML, Moran LJ, Teede HJ. Metformin and lifestyle modification in polycystic ovary syndrome: systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2015;21(5):560-74. doi: 10.1093/humupd/dmv025
40. Misso ML, Costello MF, Garrubba M, Wong J, Hart R, Rombauts L, et al. Metformin versus clomiphene citrate for infertility in non-obese women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2013;19(1):2-11. doi: 10.1093/humupd/dms036
41. Pundir J, Psaroudakis D, Savnur P, Bhide P, Sabatini L, Teede H, et al. Inositol treatment of anovulation in women with polycystic ovary syndrome: a meta-analysis of randomised trials. *British J Obst Gynaecol*. 2018;125(3):299-308. doi: 10.1111/1471-0528.14754

Стаття надійшла до редакції 16.03.2022. – Дата першого рішення 21.03.2022. – Стаття подана до друку 18.04.2022

Особливості акушерської та перинатальної патології у вагітних, які мали ускладнення із групи великих акушерських синдромів

Н.Ю. Леміш

ДВНЗ «Ужгородський національний університет»

Мета дослідження: аналіз акушерських та перинатальних наслідків розродження вагітних, які мали ускладнення із групи великих акушерських синдромів.

Матеріали та методи. Проведено ретроспективний статистичний аналіз акушерських та перинатальних наслідків розродження 239 вагітних (I група – основна), які мали ускладнення із групи великих акушерських синдромів (ВАС). Вони були розподілені на три підгрупи: до Ia підгрупи увійшли 103 вагітні з тяжкою преєклампсією (ПЕ), до Ib підгрупи – 67 вагітних з плацентарною недостатністю, клінічно верифікованою затримкою росту плода (ЗРП), до Ic підгрупи – 69 вагітних зі спонтанними передчасними пологами у терміні гестації 22–36 тиж. До контрольної групи (КГ) включено 56 практично здорових вагітних з необтяженим репродуктивним анамнезом і неускладненим перебігом даної вагітності.

Статистичне оброблення результатів дослідження проводили з використанням стандартних програм Microsoft Excel 5.0 та Statistica 6.0.

Результати. Частота гестаційного цукрового діабету у пацієток I групи (28 (11,7%) жінок) була вищою, ніж у КГ (2 (3,6%) особи). Істміко-цервікальну недостатність діагностували у кожній п'ятій пацієнтки Ic підгрупи (12 (17,3%) хворих; $\chi^2=15,56$, $p<0,01$; ВШ=9,25; ДІ 95%: 2,55–33,54 щодо КГ), гестаційну анемію – у 179 (74,8%) вагітних I групи та 18 (32,1%) жінок КГ ($p<0,01$).

Достовірно високий показник нетяжких вроджених вад розвитку був наявний у Ib підгрупі (7 (10,4%) вагітних; $\chi^2=12,67$, $p<0,01$; ВШ=7,93; ДІ 95%: 2,14–29,26). У 21 пацієнтки I групи діагностовано антенатальну загибель плода, у 6 (5,8%) – тяжку ПЕ, в 11 (16,4%) – ЗРП. У I групі зареєстровано 5 випадків ранньої неонатальної смерті. Перинатальна смертність у I групі виявилася дуже високою та становила 108,7%.

Оперативне розродження у I групі проведено у 127 (53,1%) пацієток, що значно більше, ніж у КГ ($\chi^2=42,93$, $p<0,01$; ВШ=4,93; ДІ 95%: 2,99–8,13). У 24 (18,9%) вагітних I групи показанням для оперативного розродження був гострий дистрес, що значно більше, ніж у КГ (2 (3,6%) жінки; $\chi^2=7,36$, $p<0,01$; ВШ=5,17; ДІ 95%: 1,2–22,28). Середня оцінка за шкалою Апгар у новонароджених у КГ була достовірно вищою порівняно з I групою ($p<0,01$).

Висновки. Перебіг вагітності і пологів у жінок, які мали ускладнення із групи великих акушерських синдромів, супроводжувався розвитком гестаційного діабету, гестаційної анемії та істміко-цервікальної недостатності. Такі ускладнення, як дистрес плода, тяжка преєклампсія, затримка розвитку плода з декомпенсованими гемодинамічними порушеннями матково-плацентарного кровообігу, зумовили високу частоту розродження шляхом кесарева розтину у цих пацієток.

Ключові слова: ретроспективний клініко-статистичний аналіз, акушерські та перинатальні наслідки, розродження, великі акушерські синдроми.

Obstetric and perinatal pathology in pregnant women who had complications from the group of the Great Obstetrical Syndromes

N. Y. Lemish

The objective: to analyze the obstetric and perinatal outcomes of childbirth in pregnant women who had complications from the group of the great obstetrical syndromes.

Materials and methods. A retrospective statistical analysis of obstetric and perinatal outcomes of childbirth of 239 pregnant women (the 1st group – main one) who had complications from the group of the great obstetrical syndromes (GOS). They were divided into three subgroups: Ia subgroup included 103 pregnant women with severe preeclampsia (PE), Ib subgroup – 67 pregnant women with placental insufficiency, with clinical manifestation of fetal intrauterine growth retardation (IUGR), Ic subgroup – 69 pregnant women with spontaneous preterm birth in the gestational age 22–36 weeks. The control group (CG) included 56 practically healthy pregnant women with a normal reproductive history and uncomplicated course of this pregnancy.

Statistical processing of the study results was performed using standard programs Microsoft Excel 5.0 and Statistica 6.0.

Results. The incidence of gestational diabetes mellitus in patients of the I group (28 (11.7 %) women) was higher than in CG (2 (3.6 %) persons). Cervical insufficiency was diagnosed in every fifth patient of Ic subgroup (12 (17.3 %) patients; $\chi^2=15.56$, $p<0.01$; OR=9.25; CI 95%: 2.55–33.54 relative to CG), gestational anemia – in 179 (74.8 %) pregnant women in the I group and 18 (32.1 %) women in CG ($p<0.01$).

A significantly high rate of mild congenital malformations was present in subgroup Ib (7 (10.4 %) of pregnant women; $\chi^2=12.67$, $p<0.01$; OR=7.93; CI 95%: 2.14-29.26). 21 patients in the I group had with antenatal fetal death, 6 (5.8 %) – severe PE, 11 (16.4 %) – IUGR. Five cases of early neonatal mortality was diagnosed in the I group. The rate of perinatal mortality in the I group was high and amounted to 108.7 %.

The operative delivery in the I group was performed in 127 (53.1 %) patients which is significantly more than in CG ($\chi^2=42.93$, $p<0.01$; OR=4.93; CI 95%: 2.99– 8.13). In 24 (18.9 %) pregnant women in the I group the indication for operative delivery was acute distress, which is significantly more than in CG (2 (3.6 %) women; $\chi^2=7.36$, $p<0.01$; OR=5.17; CI 95%: 1.2–22.28). The mean score on the Apgar scale in newborns in CG was significantly higher compared with the I group ($p<0.01$).

Conclusions. The course of pregnancy and childbirth in women who had complications from the group of the great obstetrical syndromes was accompanied by the development of gestational diabetes, gestational anemia and cervical insufficiency. Complications such as fetal distress, severe preeclampsia, fetal growth retardation with decompensated hemodynamic disorders of the uterine and placental blood circulation, led to a high frequency of cesarean section in these patients.

Keywords: retrospective clinical and statistical analysis, obstetric and perinatal outcomes, childbirth, great obstetric syndromes.

Особенности акушерской и перинатальной патологии у беременных, которые имели осложнения из группы больших акушерских синдромов

Н.Ю. Лемиш

Цель исследования: анализ акушерских и перинатальных последствий родоразрешения беременных с осложнениями из группы больших акушерских синдромов.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный статистический анализ акушерских и перинатальных последствий родоразрешения 239 беременных (I группа – основная), которые имели осложнения из группы больших акушерских синдромов (БАС). Они были распределены на три подгруппы: в Ia подгруппу вошли 103 беременные с тяжелой преэклампсией (ПЭ), в Ib подгруппу – 67 беременных с плацентарной недостаточностью, клинически верифицированной задержкой роста плода (ЗРП), в Iv подгруппу – 69 беременных со спонтанными преждевременными родами в сроке гестации 22–36 нед. В контрольную группу (КГ) включены 56 практически здоровых беременных с неотягощенным репродуктивным анамнезом и неосложненным течением данной беременности.

Статистическую обработку результатов исследования проводили с использованием стандартных программ Microsoft Excel 5.0 и Statistica 6.0.

Результаты. Частота гестационного сахарного диабета у пациенток I группы (28 (11,7%) женщин) была выше, чем в КГ (2 (3,6%) обследованные). Истмико-цервикальную недостаточность диагностировали у каждой пятой пациентки Iv подгруппы (12 (17,3%) больных; $\chi^2=15,56$, $p<0,01$; ОШ=9,25; ДИ 95%: 2,55–33,54 относительно КГ), гестационную анемию – у 179 (74,8%) беременных I группы и 18 (32,1%) женщин КГ ($p<0,01$).

Достоверно высокий показатель нетяжелых врожденных пороков развития отмечен в Ib группе (7 (10,4%) беременных; $\chi^2=12,67$, $p<0,01$; ОШ=7,93; ДИ 95%: 2,14–29,26). У 21 пациентки I группы диагностировали антенатальную смерть плода, у 6 (5,8%) – тяжелую ПЭ, у 11 (16,4%) – ЗРП. В I группе зарегистрировано 5 случаев ранней неонатальной смерти. Перинатальная смертность в I группе оказалась очень высокой и составила 108,7%.

Оперативное родоразрешение в I группе проведено у 127 (53,1%) пациенток, что значительно больше, чем в КГ ($\chi^2=42,93$, $p<0,01$; ОШ=4,93; ДИ 95%: 2,99–8,13). У 24 (18,9%) беременных I группы показанием для оперативного родоразрешения был острый дистресс, что значительно больше, чем в КГ (2 (3,6%) женщины; $\chi^2=7,36$, $p<0,01$; ОШ=5,17; ДИ 95%: 1,2–22,28). Средняя оценка по шкале Апгар у новорожденных КГ была достоверно выше по сравнению с I группой ($p<0,01$).

Выводы. Течение беременности и родов у женщин, имевших осложнения из группы больших акушерских синдромов, сопровождалось развитием гестационного диабета, гестационной анемии и истмико-цервикальной недостаточности. Такие осложнения, как дистресс плода, тяжелая преэклампсия, задержка развития плода с декомпенсированными гемодинамическими нарушениями маточно-плацентарного кровообращения, обусловили высокую частоту родоразрешения путем кесарева сечения у этих пациенток.

Ключевые слова: ретроспективный клиничко-статистический анализ, акушерские и перинатальные последствия, родоразрешение, большие акушерские синдромы.

Засновниками концепції «великих акушерських синдромів» стали у 2009 р. G.C. Di Renzo та R. Romero. G.C. Di Renzo заявив, що слід переглянути погляди на основні акушерські стани, що зумовлюють материнську і перинатальну захворюваність і смертність, і ставитися до них не як до самостійних захворювань, а як до синдромів. Він навів основні характеристики великих акушерських синдромів (ВАС), які були процитовані у різних статтях:

- 1) поліетіологічність;
- 2) тривалий безсимптомний період;
- 3) адаптивність за природою;
- 4) залучення плода;

5) дані синдроми є результатом складних взаємодій між материнським та фетальним геномом та навколишнім середовищем.

Ідея полягає у тому, що основа етіопатогенезу у цих синдромів загальна, але при цьому причини, що запускають його, можуть бути різними [1–3].

Багатьма авторами наголошується, що ВАС – це результат адаптивної відповіді материнсько-плодового комплексу на патологічні імпульси. За допомогою певних механізмів організм матері намагається захистити плід від несприятливих впливів – наприклад, за допомогою передчасних пологів (ПП), витісняючи його з несприятливого середовища, або за допомогою підви-

щення артеріального тиску, компенсуючи порушений кровотік у судинах матки та плаценти. У результаті, не повною мірою розуміючи суть патогенетичних механізмів, ми фіксуємо лише кінцевий клінічний результат, що розвинувся внаслідок реалізації патологічного механізму.

Очевидно, що впливаючи на симптом, а не на початкову причину патології, не можна розраховувати на ефект, який прагнемо досягнути, при цьому існує реальний ризик пошкодження внутрішньоутробного плода. Однак тривала доклінічна фаза розвитку патології дає надію, що вдасться розробити способи не лише прогнозування, а й запобігання формуванню ВАС, попередити та знизити ступінь тяжкості їхніх наслідків для матері та дитини [4–7].

На сьогодні встановлено, що у процесі плацентарної відбувається унікальне ремодельовання судин. У процесі глибокої інвазії клітин цитотрофобласта під час формування плаценти відбувається практично повна трансформація децидуальних та міометральних сегментів спіральних артерій. Дефектна плацентарна спочатку була описана у зв'язку з прееклампсією та затримкою росту плода (ЗРП), але сьогодні з'явилися дані, що вона також асоційована і з іншими ВАС, які включають спонтанні аборти, передчасні пологи та передчасний розрив плодових оболонок [8–12].

Уже неодноразово наголошувалося, що ВАС мають загальні патологічні механізми. Основні з них – це патологія судин, порушення гемостазу, патологія імунної відповіді (запалення), ендокринні порушення і нестійкість до впливу несприятливих токсичних чинників довкілля [13–15].

У нормі при фізіологічній вагітності цитотрофобласт мігрує від ворсин хоріона та проникає у матку, досягаючи внутрішнього шару міометрія. Клітини плаценти при цьому наполовину містять материнські гени, а наполовину – батьківські, тобто для материнського організму вони напівалогенні. У стінці матки цитотрофобласт проникає у спіральні артерії і досягає їхньої ендотеліальної вистилки, при цьому відбувається лізис гладком'язової стінки, за рахунок чого спіральні артерії набувають властивостей, необхідних для адекватної перфузії плаценти. При ВАС відбувається порушення глибини проникнення клітин цитотрофобласта, гестаційна трансформація спіральних артерій здійснюється не повною мірою, що пов'язано з порушенням їхнього ремодельовання і обструктивними зрушеннями [16–18].

Завдання дослідників полягає у тому, щоб ідентифікувати патофізіологічні механізми, що лежать в основі великих акушерських синдромів, на молекулярному і клітинному рівнях. Тільки це дасть можливість розроблення ефективних скринінгових програм для раннього виявлення акушерських проблем, які клінічно виявляють, як правило, лише у III триместрі, коли суттєво вплинути на перинатальні результати вже не вдається [19–22]. Сучасна медична наука намагається розробляти прогностичні алгоритми розвитку акушерської патології в надії, що прогноз допоможе запобігти розвитку ускладнень.

Мета дослідження: аналіз акушерських та перинатальних наслідків розродження вагітних, які мали ускладнення із групи ВАС.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Відповідно до поставленої мети, на базі КНП «Ужгородський міський пологовий будинок» за період з 2017 до 2021 р. (клінічна база кафедри акушерства та гінекології медичного факультету ДВНЗ «Ужгородський національний університет») проведено ретроспективний клініко-статистичний аналіз соматичного та репродуктивного анамнезу 239 вагітних (I група – основна), які мали ускладнення із групи ВАС. Вони були розподілені на три підгрупи:

Ia підгрупа (n=103) – вагітні з тяжкою прееклампсією,

Iб підгрупа (n=67) – вагітні з плацентарною недостатністю, клінічно верифікованою затримкою росту плода (ЗРП),

Iв підгрупа (n=69) – вагітні зі спонтанними передчасними пологами у терміні гестації 22–36 тиж.

До контрольної групи (КГ) включені 56 практично здорових вагітних з необтяженим репродуктивним анамнезом і неускладненим перебігом даної вагітності.

Статистичне оброблення результатів досліджень проводили з використанням стандартних програм Microsoft Excel 5.0 та Statistica 6.0 [23–25]. Параметричні методи застосовували для кількісних ознак з нормальним розподілом. У цьому випадку описувальна статистика включала в себе розрахунок середніх арифметичних величин (M), середньоквадратичне відхилення (SD) та 95% довірчий інтервал (ДІ 95%). Відмінності середніх величин вважали значущими з рівнем ймовірності не менше 95% (p<0,05).

Розраховували відношення шансів (ВШ) для дослідження випадок–контроль (ретроспективне дослідження). Для показників, що характеризують якісні ознаки, вказували абсолютне значення та відносну величину у відсотках. Частотний аналіз номінальних (якісних) ознак проводили за допомогою таблиць сполученості з оцінюванням значущості за критерієм χ^2 Пірсона. Для бінарних ознак обчислювали ВШ та ДІ 95%. Статистично значущими вважали розбіжності при p<0,05 [23–25].

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Підставою для розподілення пацієнток на групи та підгрупи була наявність таких ускладнень вагітності, як прееклампсія, ЗРП, передчасні пологи. Проте часом ці ускладнення «перетинаються». У Ia підгрупі (пацієнтки з прееклампсією) у 32 (31,1%) жінок також було діагностовано ЗРП. У Iв підгрупі (пацієнтки зі спонтанними передчасними пологами) ЗРП виявили у 4 (5,8%) пацієнток. Також діагностували й інші ускладнення вагітності – гестаційний цукровий діабет (ГЦД), гестаційну анемію (ГА), істміко-цервікальну недостатність (ІЦН) та вроджені вади розвитку (ВВР) плода.

Аналіз цих патологій представлений у табл. 1.

Ускладнення вагітності в обстежених вагітних

Ускладнення	I група, n=239		Ia підгрупа, n=103		Iб підгрупа, n=67		Iв підгрупа, n=69		КГ, n=56		p1-5	p2-5	p3-5	p4-5
	1		2		3		4		5					
	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%				
ГЦД	28	11,7	15	14,6	6	8,9	7	10,1	2	3,6	0,9	0,11	0,66	0,57
ГА	179	74,8	69	66,9	48	71,6	44	63,8	18	32,1	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01
ІЦН	27	11,3	6	5,8	9	13,4	12	17,3	2	3,6	0,05	0,62	<0,01	0,9
ВВР	12	5,0	2	1,9	7	10,4	3	4,3	1	1,8	0,023	0,72	<0,01	0,029

Примітки: p1-5 – рівень значущості між I групою та КГ; p2-5 – між Ia підгрупою та КГ; p3-5 – між Iб підгрупою та КГ; p4-5 – між Iв підгрупою та КГ (статистично достовірна різниця при $p < 0,05$).

Привертає увагу висока частота ГЦД у досліджуваних групах: він був виявлений у 28 (11,7%) пацієнток I групи та у 2 (3,6%) пацієнток КГ ($p=0,9$; $\chi^2=0,02$). Необхідно підкреслити, що діагноз ГЦД був верифікований за результатами біохімічних аналізів сироватки крові пацієнток відповідно до сучасних критеріїв, регламентованих клінічними рекомендаціями. Значних відмінностей щодо частоти виявлення ГЦД між пацієнтками досліджуваних груп не спостерігалось (ймовірно, тому, що у дане дослідження були включені тільки пацієнтки, у яких ГЦД був компенсований дієтою, а ГЦД з потребою в інсуліні був критерієм не включення у дослідження). Нещодавно з'явилися публікації про ГЦД як один із ВАС [26].

ІЦН діагностували у кожній п'ятій пацієнтки Iв підгрупи – у 12 (17,3%) пацієнток; відмінності порівняно з КГ, де ІЦН діагностована лише у 2 (3,5%) жінок, були статистично значущими ($\chi^2=15,56$, $p < 0,01$; ВШ=9,25; ДІ 95%: 2,55–33,54). При цьому загалом у пацієнток основної I групи ІЦН була виявлена у 27 (11,3%); відмінності порівняно з КГ не суттєві ($\chi^2=3,62$, $p=0,057$).

Тяжкі ВВР плода, встановлені антенатально, були критеріями не включення вагітних у дослідження, але проаналізовано наявність нетяжких вроджених аномалій, які не загрожували життю дитини. Так, у I групі структурні аномалії плода були наявні у 12 (5,0%) випадках ($\chi^2=5,13$, $p=0,023$; ВШ=3,73; ДІ 95%: 1,1–12,6). Достовірно високі показники ВВР фіксували у Iб підгрупі – у 7 (10,4%) жінок ($\chi^2=12,67$, $p < 0,01$; ВШ=7,93; ДІ 95%: 2,14–29,26). У Ia підгрупі спостерігалася найнижча частота ВВР плода серед підгруп основної групи і становила 2 (1,9%) випадки ($\chi^2=0,13$, $p=0,72$). У Iв підгрупі частота ВВР становила 4,3% (3 пацієнтки), різниця порівняно з КГ незначна ($\chi^2=1,12$, $p=0,29$).

Для оцінювання клінічної характеристики пацієнток на ретроспективному першому етапі дослідження були проаналізовані перинатальні результати у пацієнток досліджуваних груп. У I групі значна кількість вагітностей завершилася антенатальною загибеллю плода. У Ia підгрупі антенатальна загибель плода сталася у 6 (5,8%) випадках, у Iб підгрупі – у 11 (16,4%) випадках, у Iв підгрупі – у 4 (5,8%).

Отже, у I групі була 21 пацієнтка з антенатальною загибеллю плода, у 6 (5,8%) з яких діагностува-

ли тяжку прееклампсію, в 11 (16,4%) – ЗРП. Випадків інтранатальної загибелі плода у досліджуваних групах не спостерігалось. У I групі зареєстровано 5 випадків ранньої неонатальної смерті: 2 випадки у Ia підгрупі, 2 випадки у Iб підгрупі та 1 випадок у Iв підгрупі.

Отже, перинатальна смертність у I групі виявилася дуже високою та становила 108,7%. У підгрупі Ia цей показник становив 77,7%, у підгрупі Iб – 194,02%, у підгрупі Iв – 72,5%. У КГ перинатальних втрат не спостерігалось.

У КГ середній термін розродження становив 38 тиж 6 днів (± 4 дні), Ме 40 тиж. В основній групі термін розродження у середньому становив 34 тиж 6 днів (± 5 тиж 2 дні). Серед пацієнток з тяжкою прееклампсією (Ia підгрупа) розродження було проведено у терміні недоношеної вагітності у 41 (39,8%) випадку: у 8 (7,8%) – дуже ранні ПП, у 9 (8,7%) – ранні ПП, в 11 (10,6%) – ПП, у 13 (12,6%) – пізні ПП; 60,2% пацієнток були розроджені у доношеному терміні.

Середній термін вагітності при розродженні у Ia підгрупі був 33 тиж 6 днів (± 4 тиж 3 дні). У Iб підгрупі (ЗРП без прееклампсії) недоножених новонароджених було 21 (31,3%): 3 (4,5%) – дуже ранні ПП, 5 (7,5%) – ранні ПП, 3 (4,5%) – ПП, 10 (14,9) – пізні ПП; решта 46 (68,6%) пацієнток цієї підгрупи були розроджені у доношеному терміні гестації. Середній термін розродження у Iб підгрупі становив 36 тиж 1 день (± 3 тиж 6 днів).

Усі пацієнтки без прееклампсії, ЗРП, у яких відбулися спонтанні передчасні пологи, були віднесені до Iв підгрупи. Середній термін вагітності при розродженні у цій підгрупі становив 28 тиж 6 днів (± 2 тиж 7 днів), Ме 29 тиж. За терміном гестації передчасні пологи у цій підгрупі розподілили таким чином: 9 (13,1%) – дуже ранні ПП, 16 (23,2%) – ранні ПП, 44 (63,8%) – ПП.

Більшість пацієнток КГ – 50 (89,3%) – народили через природні пологові шляхи, 6 (10,7%) пацієнткам була проведена операція кесарева розтину (КР). Оперативне розродження в основній I групі було проведено у 127 (53,1%) пацієнток. Це значно більше, ніж у КГ ($\chi^2=42,93$, $p < 0,01$; ВШ=4,93; ДІ 95%: 2,99–8,13). Найбільша кількість КР була у Ia підгрупі – у 83 (80,6%) пацієнток, у підгрупах Iб та Iв оператив-

Показання до оперативного розродження

Захворювання	I група, n=239		Ia підгрупа, n=103		Iб підгрупа, n=67		Iв підгрупа, n=69		КГ, n=56		p1-5	p2-5	p3-5	p4-5
	1		2		3		4		5					
	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%				
Передлежання плаценти	6	4,7	2	1,9	1	1,5	3	4,3	1	1,8	0,18	0,51	0,71	0,02
ПВНRP	4	3,1	3	2,9	-		1	1,4	-		0,11	0,08	0,44	1
Оперована матка	24	18,9	7	6,8	9	13,4	8	11,6	-		0,04	0,63	0,71	0,23
Рубцева деформація шийки матки	2	1,6	2	1,9	-		-		-		0,27	0,14	1	1
ПВНВ без готовності шийки матки	4	3,1	-		-		4	5,9	3	7,1	0,18	0,05	0,45	0,18
Тяжка прееклампсія	35	27,6	35	33,9	-		-		-		<0,01	<0,01	1	1
HELLP-синдром	2	1,6	2	1,9	-		-		-		0,15	0,14	1	1
ЗРП	26	20,5	18	17,5	8	11,9	-		-		<0,01	<0,01	<0,01	1
Дистрес плода	24	18,9	9	8,7	7	10,4	8	11,6	2	3,6	<0,01	0,01	0,02	0,01
Усього КР	127	53,1	83	80,6	33	49,2	11	15,9	6	10,7	<0,01	<0,01	0,03	<0,01

Примітки: p1-5 – рівень значущості між I групою та КГ; p2-5 – між Ia підгрупою та КГ; p3-5 – між Iб підгрупою та КГ; p4-5 – між Iв підгрупою та КГ (статистично достовірна різниця при $p < 0,05$).

не розродження було відповідно у 33 (49,20%) та 11 (15,9%) пацієнток.

Показання до КР у досліджуваних групах представлені у табл. 2.

Очевидно, що у структурі показань до оперативного розродження між досліджуваними групами були статистично достовірними відмінності за тими показаннями, які лягли в основу розподілення пацієнток на групи, насамперед тяжка прееклампсія (з відсутністю умов для самостійного розродження) та ЗРП з гемодинамічними порушеннями. Крім цього, треба відзначити ще кілька цікавих моментів. У I групі значно частіше, ніж у КГ, показанням для оперативного розродження був гострий дистрес плода – відповідно у 24 (18,9%) та 2 (3,6%) пацієнток ($\chi^2=7,36$, $p < 0,01$; ВШ=5,17; ДІ 95%: 1,2–22,28).

У Ia підгрупі крім тяжкої прееклампсії (яка діагностована у всіх пацієнток даної підгрупи) частими показаннями до КР були ЗРП плода з гемодинамічними порушеннями фетоплацентарного комплексу – у 18 (17,5%) пацієнток та HELLP-синдром – у 2 (1,9%) пацієнток. Передчасне відшарування нормально роз-

ташованої плаценти (ПВНRP) стало показанням до КР у 4 (3,1%) пацієнток I основної групи. Дистрес плода під час пологів у цій підгрупі також спостерігався значно частіше, ніж у КГ, – у 9 (8,7%) пацієнток ($\chi^2=5,34$; $p=0,02$) проти 2 (3,6%) відповідно.

У Iб підгрупі також були статистично значущі відмінності з частоти дистресу плода під час пологів порівняно з КГ – це стало показанням до КР у 7 (10,4%) пацієнток даної підгрупи ($\chi^2=5,05$; $p=0,02$). Декілька значущих розбіжностей виявлено між КГ та Iв підгрупою. Так, у Iв підгрупі було 3 (4,3%) пацієнтки з передлежанням плаценти, відмінності статистично достовірні ($\chi^2=5,38$; $p=0,02$).

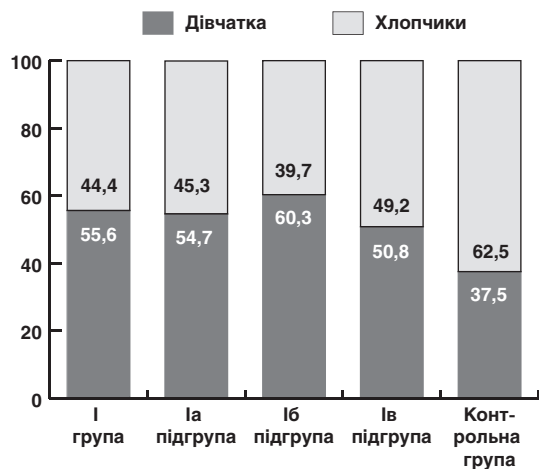
Антропометричні показники (маса тіла і зріст) новонароджених представлені у табл. 3. Середня маса тіла новонароджених в основній I групі дорівнювала 2103,9 (842) г, середній зріст – 45,2 (6,2) см. Середня маса тіла новонароджених у КГ становила 3562,3 (516,2) г, середній зріст – 54,04 (4,1) см, оцінка за Апгар на 1-й хвилині – 9,26 (0,4) бала. У Ia підгрупі ці показники становили відповідно 2462,11 (232) г та 47,9 (6,09) см; у Iб підгрупі – 2186,42 (623) г та 45,28 (3,6) см; у Iв під-

Таблиця 3

Антропометричні показники новонароджених, M(SD)

Показник	I група, n=239	Ia підгрупа, n=103	Iб підгрупа, n=67	Iв підгрупа, n=69	КГ, n=56	p1-5	p2-5	p3-5	p4-5
	1	2	3	4	5				
Маса тіла, г	2103,9 (842)	2462,11 (232)	2186,42 (623)	1663,28 (612,34)	3562,3 (516,2)	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01
Зріст, см	45,2 (6,2)	47,9 (6,09)	45,28 (3,6)	42,69 (5,44)	54,04 (4,1)	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01

Примітки: p1-5 – рівень значущості між I групою та КГ; p2-5 – між Ia підгрупою та КГ; p3-5 – між Iб підгрупою та КГ; p4-5 – між Iв підгрупою та КГ (статистично достовірна різниця при $p < 0,05$).



Гендерні відмінності новонароджених в обстежених групах, %

групі – 1663,28 (612,34) г та 42,69 (5,44) см. У всіх підгрупах маса тіла новонародженого статистично нижча, ніж у КГ; $p < 0,001$ (див. табл. 3).

У живонароджених дітей основної групи ($n=221$) проаналізували середню оцінку за шкалою Апгар при народженні, вона становила на 1-й хвилині 5,19 (1,6) бала, на 5-й хвилині – 6,23 (1,41) бала. У Ia підгрупі ($n=97$) цей показник дорівнював відповідно 5,4 (1,58) бала і 6,35 (1,44) бала; у Ib підгрупі ($n=63$) – 6 (1,24) та 7,01 (0,91); у Iv підгрупі ($n=61$) – 4,23 бала (1,45) та 5,46 (1,31) бала. Відмінності між I основною та КГ, а також у всіх підгрупах порівняно з основною групою, були високо достовірними – $p < 0,01$ (навіть без урахування нульової оцінки при антенатальній загибелі плода в основній групі). Дані відмінності не є дивними, оскільки за наявності тяжкої прееклампсії, вираженої плацентарної недостатності та при передчасних пологах діти народжуються слабшими та мають більш низьку оцінку за шкалою Апгар.

Цікавим є той факт, що при оцінюванні відмінностей між підгрупами основної групи також спостерігалися суттєві розбіжності: у Ib підгрупі оцінка за шкалою Апгар серед живонароджених була значно вищою, ніж у підгрупах Ia та Iv ($p < 0,01$), а у Iv підгрупі істотно нижчою, ніж у підгрупах Ia та Ib ($p < 0,01$). Якщо взяти до уваги також новонароджених з антенатальною загибеллю у підгрупах Ia та Ib, то середня оцінка за шка-

лою Апгар у них становила 5,04 (2,05)/5,9 (2,13) бала і 5 (2,52)/ 5,85 (2,76) бала відповідно. У цьому випадку статистично значущих відмінностей між підгрупами Ia і Ib немає, але статистично значущі відмінності порівняно з Iv підгрупою зберігаються ($p < 0,001$).

У низці публікацій повідомляють про те, що стать плода може впливати на рівень ризику розвитку ускладнень вагітності. Наприклад, є дані, що ризик виникнення прееклампсії вище у випадку, якщо плід жіночої статі [27, 28]. Тому було визнано за потрібне провести аналіз гендерних відмінностей дітей у досліджуваних групах. В основній групі народилося 123 (55,6%) дівчинки та 98 (44,4%) хлопчиків, а у КГ – 21 (37,5%) дівчинка та 35 (62,5%) хлопчиків (рисунок).

У Ia підгрупі народилося 53 (54,6%) дівчинки та 44 (45,3%) хлопчики, у Ib підгрупі – 38 (60,3%) дівчаток та 25 (39,7%) хлопчиків, у Iv підгрупі – 31 (50,8%) дівчинка та 30 (49,2%) хлопчиків. Статистично значущих відмінностей між групами та підгрупами не отримано. Однак привертає увагу той факт, що в основній групі і в усіх підгрупах дівчаток було більше, ніж хлопчиків, а в КГ – навпаки.

ВИСНОВКИ

Перебіг вагітності і пологів у жінок, які мали ускладнення із групи великих акушерських синдромів (ВАС), був порушений розвитком гестаційного діабету, гестаційної анемії та істміко-цервікальної недостатності. Такі ускладнення, як дистрес плода, тяжка прееклампсія, затримка розвитку плода з декомпенсованим гемодинамічним порушенням у матково-плацентарному кровообігу, зумовили високу частоту розродження шляхом кесарева розтину у цих пацієнток.

Отже, виявлені особливості акушерської та перинатальної патології у вагітних, які мали ускладнення із групи ВАС, можуть слугувати факторами високого ризику значного зростання частоти акушерських та перинатальних порушень з боку матері та плода у цих вагітних. Використовувані загальноприйняті лікувально-профілактичні заходи недостатньо ефективні, що є досить переконливою підставою для розроблення нового підходу до зниження частоти та тяжкості ВАС у цих пацієнток, а їхня профілактика є актуальним завданням сучасного акушерства.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Відомості про автора

Леміш Наталія Юрївна – Кафедра акушерства та гінекології медичного факультету ДВНЗ «Ужгородський національний університет»; тел.: (050) 560-05-17. E-mail: lemishny@gmail.com
ORCID: 0000-0003-0893-8565

Information about author

Lemish Nataliya Yu. – Department of obstetrics and gynecology, medical faculty, SHEI “Uzhgorod national university”; tel.: (050) 560-05-17. E-mail: lemishny@gmail.com
ORCID: 0000-0003-0893-8565

ПОСИЛАННЯ

- Di Renzo GC. The Great Obstetrical Syndromes. J Matern Fetal Neonatal Med. 2009;22(8):633-5. doi: 10.1080/14767050902866804.
- Romero R. Prenatal medicine: The child is the father of the man 1996. J Matern Fetal Neonatal Med. 2009;22(8):636-9. doi: 10.1080/14767050902784171.
- Kim YM, Chaiworapongsa T, Gomez R, Bujold Emmanuel, Yoon BH, Rotmensch S, et al. Failure of physiologic transformation of the spiral arteries in the placental bed in preterm premature rupture of membranes. Am J Obstet Gynecol. 2012;187(5):1137-42. doi: 10.1067/mob.2002.127720.

4. Kim YM, Bujold E, Chaiworapongsa T, Gomez R, Yoon BH, Thaler HT et al. Failure of physiologic transformation of the spiral arteries in patients with preterm labor and intact membranes. *Am J Obstet Gynecol.* 2013;189(4):1063-9. doi: 10.1067/s0002-9378(03)00838-x.
5. Romero R, Mazor M, Munoz H, Gomez R, Galasso M, Sherer DM. The preterm labor syndrome. *Ann N Y Acad Sci.* 1994;734:414-29. doi: 10.1111/j.1749-6632.1994.tb21771.x.
6. Romero R, Espinoza J, Mazor M, Chaiworapongsa T. The preterm parturition syndrome. In: Critchely H, Bennett P, Thornton S, editors. *Preterm Birth.* London: RCOG Press; 2004, pp. 28-60.
7. Romero R, Espinoza J, Gotsch F, Kusanovic JP, Friel LA, Erez O, et al. The use of high-dimensional biology (genomics, transcriptomics, proteomics, and metabolomics) to understand the preterm parturition syndrome. *BJOG.* 2006;113(3):118-35. doi: 10.1111/j.1471-0528.2006.01150.x.
8. Sibai BM. Preeclampsia: an inflammatory syndrome? *Am J Obstet Gynecol.* 2004;191(4):1061-2. doi: 10.1016/j.ajog.2004.03.042.
9. Sibai B, Dekker G, Kupferminc M. Preeclampsia. *Lancet.* 2015;365(9461):785-99. doi: 10.1016/S0140-6736(05)17987-2.
10. Roberts JM, Gammill HS. Preeclampsia: recent insights. *Hypertension.* 2015;46(6):1243-9. doi: 10.1161/01.HYP.0000188408.49896.c5.
11. Redman CW, Sargent IL. Latest advances in understanding preeclampsia. *Science.* 2015;308(5728):1592-4. doi: 10.1126/science.1111726.
12. Stella CL, Sibai BM. Preeclampsia: Diagnosis and management of the atypical presentation. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2016;19(7):381-6. doi: 10.1080/14767050600678337.
13. Ness RB, Sibai BM. Shared and disparate components of the pathophysiologies of fetal growth restriction and preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 2006;195(1):40-9. doi: 10.1016/j.ajog.2005.07.049.
14. Espinoza J, Romero R, Nien JK, Gomez R, Kusanovic JP, Goncalves LF, et al. Identification of patients at risk for early onset and/or severe preeclampsia with the use of uterine artery Doppler velocimetry and placental growth factor. *Am J Obstet Gynecol.* 2007;196(4):326.e1-e13. doi: 10.1016/j.ajog.2006.11.002.
15. Kusanovic JP, Romero R, Hassan SS, Gotsch F, Edwin S, Chaiworapongsa T, et al. Maternal serum soluble CD30 is increased in normal pregnancy, but decreased in preeclampsia and small for gestational age pregnancies. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2007;20(12):867-78. doi: 10.1080/14767050701492851.
16. Romero R, Nien JK, Espinoza J, Todem D, Fu W, Chung H, et al. A longitudinal study of angiogenic (placental growth factor) and anti-angiogenic (soluble endoglin and soluble vascular endothelial growth factor receptor-1) factors in normal pregnancy and patients destined to develop preeclampsia and deliver a small for gestational age neonate. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2008;21(1):9-23. doi: 10.1080/14767050701830480.
17. Chaiworapongsa T, Romero R, Gotsch F, Nien JK, Goncalves L, ES, Kim YM, et al. Low maternal concentrations of soluble vascular endothelial growth factor receptor-2 in preeclampsia and small for gestational age. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2008;21(1):41-52. doi: 10.1080/14767050701831397.
18. Di Renzo GC. The role of an "Anti-angiogenic state" in complications of pregnancy. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2008;21(1):3-7. doi: 10.1007/s10456-019-09694-w.
19. Kortweg FJ, Gordijn SJ, Timmer A, Holm JP, Ravise JM, Erwich JHM. A placental cause of intra-uterine fetal death depends on the perinatal mortality classification system used. *Placenta.* 2008;29(1):71-80. doi: 10.1016/j.placenta.2007.07.003.
20. Gabbay-Benziv R, Baschat A. Gestational diabetes as one of the "Great obstetrical syndromes" – the maternal, placental, and fetal dialog. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2015;28(2):150-5. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2014.04.025.
21. Soto E, Romero R, Kusanovic JP, Ogge G, Hussein Y, Yeo L, et al. Late-Onset Preeclampsia Is Associated with an Imbalance of Angiogenic and Anti-Angiogenic Factors in Patients with and without Placental Lesions Consistent with Maternal Underperfusion. *J Maternal-Fetal Neonatal Med.* 2012;25(5):498-507. doi: 10.3109/14767058.2011.591461.
22. Brosens I, Pijnenborg R, Vercruysse L, Romero R. The Great obstetrical syndromes are associated with disorders of deep placentation. *Am J Obstet Gynecol.* 2011;204(3):193-201. doi: 10.1016/j.ajog.2010.08.009.
23. Mintser AP. Statisticheskiye metody issledovaniya v klinicheskoy meditsine. *Prakt med.* 2010;3:41-5.
24. Lang TA, Sesik M. Kak opisvat statistiku v meditsine: rukovodstvo dlya avtorov, redaktorov i retsenzentov. Moskva: *Prakticheskaya Meditsina*; 2011. 480 s.
25. Glants S. Mediko-biologicheskaya statistika: per. s angl. Moskva: *Praktika*; 1998. 459 s.
26. Gabbay-Benziv R, Baschat A. Gestational diabetes as one of the "Great obstetrical syndromes" – the maternal, placental, and fetal dialog. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology.* 2015;28(2):150-5. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2014.04.025.
27. Taylor BD, Ness RB, Klebanoff MA, Tang G, Roberts JM, Hougaard DM, et al. The impact of female fetal sex on preeclampsia and the maternal immune milieu. *Pregnancy Hypertens.* 2018;12:53-7. doi: 10.1016/j.preghy.2018.02.009.
28. Taylor BD, Haggerty CL, Ness RB, Hougaard DM, Skogstrand K, Roberts JM, et al. Fetal sexual dimorphism in systemic soluble fms-like tyrosine kinase 1 among normotensive and preeclamptic women. *Am J Reprod Immunol.* 2018;80(5):e13034. doi: 10.1111/aji.13034.

Стаття надійшла до редакції 09.03.2022. – Дата першого рішення 14.03.2022. – Стаття подана до друку 18.04.2022

Диференційований підхід до лікування зовнішнього генітального ендометріозу як профілактика рецидивів

Г.О. Толстанова

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

Мета дослідження: оцінювання ефективності диференційованого підходу у післяопераційному веденні пацієнок із зовнішнім генітальним ендометріозом (ЗГЕ) для визначення регресу клінічної симптоматики і зменшення кількості рецидивів захворювання.

Матеріали та методи. Обстежено 207 пацієнок із різними варіантами ЗГЕ, яким виконано хірургічне лікування з видаленням вогнищ захворювання. Після визначення поширеності патологічного процесу (інтраопераційно) обстежуваних розподілили на три групи. До групи А₁ (n=67) увійшли жінки з тяжким перебігом захворювання, у яких було застосовано оптимізований підхід щодо ведення після операції. До групи А₂ (n=75) увійшли пацієнтки з помірним за тяжкістю ЗГЕ, у яких було застосовано традиційний підхід. У якості групи порівняння була сформована група Б (n=65) із пацієнок з тяжким перебігом захворювання, яких лікували традиційно.

Під час обстеження жінок із ЗГЕ були використані клініко-анамнестичний, лабораторний, морфологічний, імуногістохімічний методи, дані гінекологічного огляду, ультразвукове дослідження органів малого таза; магнітно-резонансна томографія (МРТ) – за потреби.

Стандартний підхід включав оперативне лікування (лапароскопічним методом), видалення видимих ендометріодних гетеротопій та медикаментозне лікування з 1-ї доби чергового менструального циклу після операції (прогестини (діногест 2 мг) протягом 6 міс або агоністи гонадотропін-релізинг-гормону (аГн-РГ) за наявності супутніх гіперпластичних процесів протягом 3–6 міс у поєднанні з add-back-терапією). За відсутності репродуктивних планів – комбіновані оральні контрацептиви або використання внутрішньоматкової левоноргестрел-релізинг-системи.

Спостереження за пацієнтками відбувалось протягом 1 міс, через 1 рік після операції, у подальшому – 1 раз на рік. Оптимізований підхід включав оперативне втручання (лапароскопія або лапаротомія) з видаленням ендометріодних гетеротопій, застосування нестероїдних протизапальних препаратів у післяопераційний період протягом 5 діб, у подальшому – при альгоменорей та інших проявах больового синдрому, діногесту 2 мг протягом 6–12 міс або аГн-РГ протягом 3–6 міс. Патогенетичну терапію розпочинали на 2–3-ю добу післяопераційного періоду. Спостереження за пацієнтками здійснювали через 2 міс після операції, у подальшому – кожні 3 міс протягом 1 року.

Вираженість больового синдрому оцінювали за шкалами Viberoglu and Behrman (В'н'В) і Numerical Rating Scale (NRS). Рецидив захворювання діагностували за наявності ендометріодної гетеротопії за даними УЗД та/або МРТ, а також за появи клінічних скарг (больового синдрому) через 6 міс після їхньої відсутності.

Результати. Через 1 рік після першого оперативного втручання рецидив захворювання виявлено у 13,43 % жінок А₁ групи, 12 % – А₂ групи та 24,61 % – групи Б. Середнє значення больового синдрому за шкалою NRS через 12 міс після лікування становило 3,26 бала у А₁ групі, 2,47 – у А₂ групі та 1,59 – у групі Б, за шкалою В'н'В – 1,94, 1,61 та 1,40 бала відповідно.

Висновки. Застосування оптимізованого підходу до ведення пацієнок з тяжким та середнього ступеня тяжкості зовнішнім генітальним ендометріозом (більш радикальне оперативне втручання, призначення одразу у післяопераційний період гормональної терапії та нестероїдних протизапальних препаратів, більш часте спостереження після операції) порівняно з традиційним підходом дозволяє зменшити вираженість больового синдрому на 3,26 бала за шкалою Viberoglu and Behrman і на 1,94 бала за шкалою Numerical Rating Scale та знизити частоту рецидивів захворювання на 45,4 %.

Ключові слова: зовнішній генітальний ендометріоз, шкала оцінювання больового синдрому, лікування, рецидив.

Differentiated approach to the treatment of external genital endometriosis as prevention of recurrence G. O. Tolstanova

The objective: to evaluate the effectiveness of a differentiated approach in the postoperative management of patients with external genital endometriosis (EGE) to determine the regression of clinical symptoms and reduce the number of recurrences.

Materials and methods. 207 patients with different forms of EGE after surgical treatment of the endometriosis foci removal were examined. After the determination of the prevalence of the pathological process (intraoperatively), the subjects were divided into three groups. A₁ group (n=67) included women with severe disease who had an optimized approach for postoperative management. A₂ group (n=75) included patients with moderate severity of EGE and the traditional treatment approach. B group was a comparison group (n=65) and was formed from patients with severe disease who were traditionally treated. Clinical-anamnestic, laboratory, morphological, immunohistochemical methods, gynecological examination data, ultrasound examination of the pelvic organs were used during the examination of women with EGE; magnetic resonance imaging (MRI) – if necessary.

The standard approach included surgical treatment (laparoscopic method), removal of visible endometrioid heterotopias and the medical treatment from the 1st day of the next menstrual cycle after surgery (progestins (dienogest 2 mg) for 6 months or gonadotropin-releasing agonists in the presence of comorbidity of hyperplastic processes for 3-6 months in combination with add-back therapy). In the absence of reproductive plans combined oral contraceptives or intrauterine levonorgestrel-releasing system were used.

Patients were observed for 1 month, 1 year after surgery, and then once a year. The optimized approach included surgery (laparoscopy or laparotomy) with the removal of endometrioid heterotopias, use of nonsteroid anti-inflammatory drugs in the postoperative period for 5 days, then dienogest 2 mg for 3-6 months was used by the cases of algomenorrhea and other manifestations of pain. The pathogenetic therapy was started on the 2nd or 3rd day of the postoperative period. Patients were observed for 2 months after surgery, then every 3 months for 1 year.

The severity of pain was assessed on the Biberoglu and Behrman (B'n'B) and Numerical Rating Scale (NRS) scales. Recurrence of the disease was diagnosed in the presence of endometrioid heterotopia according to ultrasound examination and/or MRI, as well as the appearance of clinical complaints (pain) in 6 months after their absence.

Results. In one year after the first surgery, recurrence of the disease was found in 13.43 % of women in A₁ group, 12 % – A₂ group and 24.61 % – B group. The average value of pain on the NRS scale in 12 months after treatment was 3.26 points in A₁ group, 2.47 – A₂ group and 1.59 – B group, on the B'n'B scale - 1.94, 1.61, and 1.40 points, respectively.

Conclusions. The applying an optimized approach in the management of patients with severe and moderate external genital endometriosis (more radical surgery, the prescription at once in the postoperative period the hormonal therapy and nonsteroid anti-inflammatory drugs, more frequent observation after surgery) compared with traditional treatment lead to decrease the pain severity on 3.26 points on the Biberoglu and Behrman scale and 1.94 points – the Numerical Rating Scale, and reduce the recurrence rate by 45.4%.

Keywords: external genital endometriosis, pain rating scale, treatment, recurrence.

Дифференцированный подход к лечению наружного генитального эндометриоза как профилактика рецидивов

Г.О. Толстанова

Цель исследования: оценка эффективности дифференцированного подхода в послеоперативном ведении пациенток с наружным генитальным эндометриозом (НГЭ) для определения регресса клинической симптоматики и уменьшения количества рецидивов заболевания.

Материалы и методы. Обследовано 207 пациенток с разными вариантами течения НГЭ, которым выполнено хирургическое лечение с удалением очагов заболевания. После определения распространенности патологического процесса (интраоперационно) обследуемых распределили на три группы. В группу А₁ (n=67) вошли женщины с тяжелым течением заболевания, у которых был применен оптимизированный подход к ведению после операции. В группу А₂ (n=75) вошли пациентки с умеренным по тяжести НГЭ, у которых был применен традиционный подход. В качестве группы сравнения была сформирована группа Б (n=65) из пациенток с тяжелым течением заболевания, которых лечили традиционно.

При обследовании женщин с НГЭ использовали клинико-anamnestический, лабораторный, морфологический, иммуногистохимический методы, данные гинекологического осмотра, ультразвуковое исследование (УЗИ) органов малого таза; магнитно-резонансную томографию (МРТ) – по необходимости.

Стандартный подход включал оперативное лечение (лапароскопическим методом), удаление видимых эндометриодных гетеротопий и медикаментозное лечение с 1-х суток очередного менструального цикла после операции (прогестины (dienogest 2 mg) в течение 6 мес или агонисты гонадотропин-рилизинг-гормона (аГн-РГ) при наличии сопутствующих гиперпластических процессов в течение 3–6 мес в сочетании с add-back-терапией). При отсутствии репродуктивных планов – комбинированные оральные контрацептивы или использование внутриматочной левоноргестрел-рилизинг-системы.

Наблюдение за пациентками происходило в течение 1 мес, через 1 год после операции, в дальнейшем – 1 раз в год. Оптимизированный подход включал оперативное вмешательство (лапароскопия или лапаротомия) с удалением эндометриодных гетеротопий, применение нестероидных противовоспалительных препаратов в послеоперационный период в течение 5 сут, в последующем – при альгоменорее и других проявлениях болевого синдрома, dienogest 2 mg в течение 6–12 мес или аГн-РГ в течение 3–6 мес. Патогенетическую терапию начинали на 2–3-и сутки послеоперационного периода. Наблюдение за пациентками осуществляли через 2 мес после операции, в дальнейшем – каждые 3 мес в течение 1 года.

Выраженность болевого синдрома оценивали по шкалам Biberoglu and Behrman (B'n'B) и Numerical Rating Scale (NRS). Рецидив заболевания диагностировали при наличии эндометриодной гетеротопии по данным УЗИ и МРТ, а также при появлении клинических жалоб (болевого синдрома) через 6 мес после их отсутствия.

Результаты. Через 1 год после первого оперативного вмешательства рецидив заболевания обнаружен у 13,43 % женщин А₁ группы, 12 % – А₂ группы и 24,61 % – группы Б. Среднее значение болевого синдрома по шкале NRS через 12 мес после лечения составило 3,26 балла в А₁ группе, 2,47 – в А₂ группе и 1,59 – в группе Б, по шкале B'n'B – 1,94, 1,61 и 1,40 балла соответственно.

Выводы. Применение оптимизированного подхода к ведению пациенток с тяжелым и средней степени тяжести наружным генитальным эндометриозом (более радикальное оперативное вмешательство, назначение сразу в послеоперационный период гормональной терапии и нестероидных противовоспалительных препаратов, более частое наблюдение после операции) в сравнении с традиционным подходом позволяет уменьшить выраженность болевого синдрома до 3,26 балла по шкале Biberoglu and Behrman и на 1,94 балла по шкале Numerical Rating Scale и снизить частоту рецидивов заболевания на 45,4 %.

Ключевые слова: наружный генитальный эндометриоз, шкала оценки болевого синдрома, лечение, рецидив.

Генітальний ендометріоз чимало авторів характеризують як одну з найскладніших патологій, оскільки він є однією з найпоширеніших причин порушення репродуктивної функції, погіршення загального стану пацієнток і зниження якості життя [1–3]. У структурі гінекологічних захворювань ендометріоз посідає третє місце після запальних процесів органів малого таза і міоми матки, уражаючи від 10 до 59% жінок репродуктивного віку (21–40 років) [4]. Тривалий і прогресуючий розвиток, тяжкість клінічних проявів, порушення фертильності, асоційоване з ендометріозом безпліддя, довгочасна втрата працездатності свідчать як про медичне, так і про соціальне значення цього захворювання [2].

Суб'єктивними діагностичними ознаками ендометріозу, які найчастіше зумовлюють звертання по медичну допомогу, є больовий синдром (дисменорея, хронічний біль у ділянці таза, диспареунія), безпліддя (первинне, вторинне) та геморагічний синдром. Больовий синдром різного ступеня вираженості, який частіше має хронічний характер, спостерігається у 45–60% хворих на ендометріоз. Ступінь вираженості симптомів залежить від глибини інвазії ектопічного ендометрія [4].

Серед різноманітних клінічних варіантів найбільший науковий інтерес представляє зовнішній генітальний ендометріоз (ЗГЕ) через неможливість достовірної малоінвазивної діагностики захворювання та рецидивного перебігу. ЗГЕ є хірургічно-терапевтичним захворюванням, що передбачає обов'язкове хірургічне видалення видимих ектопічних вогнищ з наступним призначенням патогенетичного лікування [5, 6]. Незважаючи на існування клінічних рекомендацій щодо терапії даного захворювання та багаторічний досвід наукових досліджень, присвячених патогенезу та варіантам лікування, на сьогодні зберігається висока частота рецидивів ЗГЕ, яка, за даними різних авторів, досягає 50% протягом 5 років після операції [7–9].

Різні клінічні варіанти ендометріозу зумовлюють необхідність розподілення пацієнток із генітальним ендометріозом на групи за тяжкістю перебігу захворювання [10, 11]. Існуючі класифікаційні підходи засновані на визначенні ступеня поширеності патологічного процесу і вираженості больового синдрому (шкали Американського товариства фертильності, які прийняті в Україні і затверджені Наказом МОЗ від 06.04.2016 р. №319 УКУМД «Тактика ведення пацієнток з генітальним ендометріозом») [1, 12, 13]. Однак характер і вираженість больового синдрому можуть бути не пов'язані з поширеністю патологічного процесу при ендометріозі, тому недостатньо оцінювати тяжкість захворювання лише на підставі загальноприйнятих класифікаційних підходів [14, 15]. Поділ пацієнток із ЗГЕ на групи за ступенем тяжкості його перебігу дозволить провести корекцію ведення пацієнток із цим захворюванням та покращити результати лікування даної групи хворих.

Мета дослідження: оцінювання ефективності диференційованого підходу у післяопераційному веденні пацієнток із ЗГЕ для визначення регресу клінічної симптоматики і зменшення кількості рецидивів захворювання.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Для вирішення поставлених завдань було обстежено 207 пацієнток із ЗГЕ, яким виконано хірургічне лікування з приводу даного захворювання (основна група), а саме: з наявністю яєчникових (малі форми і кісти), трубних (малі форми і гематосальпінкс), перитонеальних вогнищ (малі форми), ретроцервікального ендометріозу I–II стадії (за можливості хірургічного видалення вогнищ). Від усіх пацієнток отримано поінформовану згоду на проведення діагностичних і лікувальних заходів.

Критерії включення до основної групи: верифікація вогнищ ендометріозу (під час оперативного втручання), інтраопераційне видалення всіх видимих його вогнищ, відсутність екстрагенітальної патології (ЕГП), супутніх запальних і аутоімунних захворювань, обов'язкове патоморфологічне підтвердження ендометріозу.

Критерії включення до групи порівняння: морфологічне підтвердження доброякісної кісти яєчника (гістологічні варіанти новоутворень: функціональні, серозні кісти яєчників), відсутність видимих вогнищ ендометріозу під час операції та відсутність супутніх запальних і аутоімунних захворювань.

Критерії виключення з усіх груп: морфологічне підтвердження запального характеру кісти яєчника, наявність супутніх гострих або хронічних запальних і аутоімунних хвороб.

Попередні етапи дослідження включали обстеження пацієнток із застосуванням клініко-анамнестичного, лабораторного, морфологічного, імуногістохімічного методів, даних гінекологічного огляду, ультразвукового дослідження органів малого таза (УЗД ОМТ). При порівнянні отриманих результатів були виявлені характеристики, які дозволили оцінити тяжкість захворювання: поширеність спайкового процесу, стадію захворювання, вираженість больового синдрому, високі значення концентрацій прозапальних цитокінів у перитонеальній рідині.

Згідно з цими критеріями, до групи A₁ (n=67) увійшли пацієнтки з наявністю хоча б однієї ознаки, що характеризує тяжкий перебіг захворювання, до яких було застосовано оптимізований підхід щодо ведення після операції. До групи A₂ (n=75) увійшли пацієнтки з помірним за тяжкістю захворюванням (тобто з відсутністю ознак, які характеризують тяжкий перебіг хвороби), у яких було застосовано традиційний підхід.

У якості групи порівняння була сформована група Б (n=65) із пацієнток з тяжким перебігом, до яких був застосований традиційний підхід. Оскільки при застосуванні диференційованого підходу пацієнтки з помірним за тяжкістю ЗГЕ отримували лікування, аналогічне до традиційного, не було необхідності розділяти групу Б на підгрупи.

Клініко-анамнестичний метод включав збір інформації щодо віку, сімейного, трудового, спадкового анамнезів, рівня освіти, перенесених захворювань, скарг пацієнток на момент обстеження. Під час оцінювання скарг на тазовий біль використані шкали суб'єктивної оцінки больового синдрому Numerical Rating Scale (NRS) від 0 до 10 балів (0 – відсутність болю, 1–3 – легкий біль, 4–7 – помірний біль, 8–10 – нестерпний біль) і Biberoglu and Behrman (B'n'B) від

Розподіл пацієнток із ЗГЕ за групами тяжкості

Критерій тяжкості ЗГЕ	Помірно або слабо виражений ендометріоз	Агресивний, тяжкий ендометріоз
Поширеність ЗГЕ, класифікація rAFS	I або II стадія	III або IV стадія
Больовий синдром, шкала NRS	Менше або дорівнює 5 балам	Більше 5 балів
Больовий синдром, шкала V'n'B	Менше або дорівнює 4 балам	Більше 4 балів
Наявність безпліддя, асоційованого із ЗГЕ*	Відсутній	Наявний

Примітка. * – При дослідженні та виключенні інших факторів безпліддя.

0 до 3 балів (біль під час менструації, при статевому контакті або між менструаціями, тобто враховувалась вираженість больового синдрому залежно від фази менструального циклу (МЦ) і статевих контактів).

Під час аналізу менструальної функції звертали увагу на вік менархе, тривалість менструації, наявність рясних менструацій і міжменструальних кров'янистих виділень. Під час гінекологічного огляду проводили бімануальне обстеження і огляд шийки матки та піхви у дзеркала для оцінювання поширеності генітального ендометріозу. За даними УЗД визначали розташування, кількість, ехоструктуру, розміри ендометріодних вогнищ.

Для оцінювання поширеності патологічного процесу та лікувального впливу на еktopічні вогнища застосовували ендоскопічний метод. Оперативне лікування проводили у першу фазу МЦ (5–14-а доба) з використанням загального знеболювання. Інтраопераційно визначали вираженість спайкового процесу і стадійність процесу (I–IV стадії) за класифікацією rAFS Американського товариства фертильності. Під час операції проводили хірургічне висікання ендометріодних гетеротопій, які надалі відправляли на обов'язкове морфологічне дослідження за загальноприйнятою методикою.

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. Різницю між значеннями вважали достовірною при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Дослідження проведено з метою покращення результатів лікування пацієнток з різними формами ЗГЕ на підставі виявлення факторів, які спричинюють тяжкий перебіг захворювання, при використанні персоналізованого підходу до ведення даної групи пацієнток після оперативного втручання.

Більшість обстежуваних жінок ($n=207$) перебували у репродуктивному віці (від 25 до 45 років), за соціальним статусом – переважно працюючі. Під час дослідження супутньої гінекологічної патології у жінок із ЗГЕ найбільш часто виявляли лейоміому матки, запальні захворювання придатків матки і патологічні зміни шийки матки, рідше – гіперпластичні процеси ендометрія й опущення жіночих статевих органів. У 43,9% випадків гінекологічної патології не спостерігалось. Серед ЕГП у пацієнток із ЗГЕ превалювали захворювання

травного тракту (37,8%) і дихальної системи (10,8%). Статистично значущих відмінностей за даними критеріями не виявлено, що свідчило про однорідність обстежуваних груп. На момент оперативного втручання 73% пацієнток основної групи планували вагітність, і це служило одним із приводів звернення до гінеколога.

Диференційований підхід до ведення пацієнток із ЗГЕ полягав у розподіленні пацієнток на групи залежно від тяжкості перебігу патологічного процесу на підставі сукупності клініко-анамнестичних, лабораторних, інструментальних і морфологічних ознак. Ознаками тяжкого перебігу ендометріозу вважали: наявність III або IV стадії ЗГЕ за класифікацією rAFS, вираженість больового синдрому понад 5 балів за шкалою NRS і 4 балів за шкалою V'n'B, наявність безпліддя, асоційованого з ендометріозом (табл. 1). За даними проведеного дослідження кожна з цих ознак може вказувати на тяжкість ендометріозу. До пацієнток з помірним за тяжкістю перебігом ендометріозу віднесено тих, у кого відсутні зазначені вище ознаки.

Традиційно медикаментозне лікування ендометріозу починають з 1–5-ї доби МЦ. Оскільки планове оперативне втручання здійснено у першій фазі МЦ, медикаментозне лікування можна розпочинати через декілька тижнів після встановлення діагнозу. Деякі автори радять починати супресивне лікування пацієнток із ЗГЕ відразу у післяопераційний період для більш раннього нівелювання симптомів захворювання [10]. У даному дослідженні для групи A_1 рекомендовано початок медикаментозного лікування з 2–3-ї доби після операції, для групи A_2 – з першої доби чергового МЦ.

До пацієнток групи A_2 застосовували стандартний підхід, який включав оперативне лікування (лапароскопічним методом), видалення видимих ендометріодних гетеротопій. Обсяг оперативного втручання у пацієнток репродуктивного віку був обмежений ендометріодною гетеротопією, виконували цистектомію, ексцизію ендометріодних вогнищ тазової очеревини, при ендометріозі маткової труби з оклюзією просвіту – тубектомію, за наявності поверхневих ендометріодних вогнищ – їхнє висічення або коагуляцію.

Пацієнткам перименопаузального віку при розмірах ендометріодних утворень 5 см і більше виконували оваріоектомію або аднексектомію. Медикаментозне лікування починали з 1-ї доби чергового МЦ після операції. Призначали прогестини (діногест 2 мг) протягом 6 міс або агоністи гонадотропін-рилізінг-гормону (аГн-РГ) за наявності супутніх гіперпластичних процесів протягом 3–6 міс із супутньою add-back-терапією

(для корекції побічної дії аГн-РГ). За бажання завагітніти – відміна препарату через 6 міс, планування вагітності протягом року. За відсутності планування вагітності – застосування КОК у контрацептивному режимі або використання внутрішньоматкової левоноргестрел-релізинг-системи.

Спостереження за пацієнтками відбувалось протягом 1 міс після операції (співпадало з початком медикаментозного лікування), через 1 рік після операції, у подальшому – 1 раз на рік. При кожному відвідуванні гінеколога (починаючи з 6 міс) проводили УЗД ОМТ.

Лікування пацієнток групи А₁ також починали з оперативного втручання (лапароскопія або лапаротомія) з видаленням ендометріодних гетеротопій. Обсяг операції визначали інтраопераційно. У пацієнток репродуктивного віку, що планували вагітність, виконували цистектомію та/або ексцизію ендометріодних утворень тазової очеревини, при ендометріозі маткової труби з оклюзією просвіту – тубектомію, за наявності поверхневих ендометріодних вогнищ – їхнє висічення або коагуляцію. Резекцію яєчника або оваріоектомію чи аднексектомію (при розмірах ендометріодної кісти понад 5 см) проводили пацієнткам репродуктивного віку, які не планували вагітності, а жінкам віком понад 45 років – незалежно від розмірів ендометріодного утворення.

Ураховуючи різноманітність патогенетичних механізмів розвитку ендометріозу, у його лікуванні застосовують сукупність гормональних і негормональних препаратів, що впливають на запальні зміни, ангіогенез, утворення спайок, інвазивні властивості ендометріодної тканини [9]. Ураховуючи особливості локальної імунної відповіді у пацієнток з тяжкими формами ЗГЕ, у даному дослідженні рекомендовано пацієнткам основної групи обов'язкове застосування нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП) для купірування симптомів захворювання і перешкоджання запальному механізму інвазії ендометріодних гетеротопій.

НПЗП здатні інгібувати фермент циклооксигеназу, яка каталізує перетворення вільних поліненасичених жирних кислот у простагландини. Простагландини є медіаторами запалення, зумовлюють локальне розширення судин, набряк, ексудацію, міграцію лейкоцитів, знижують поріг чутливості болю за рахунок сенсibiliзації рецепторів до медіаторів болю. Ефективність застосування НПЗП у купіруванні больового синдрому при ендометріозі доведено у низці наукових досліджень [8, 15]. Однак ці препарати надають тимчасове полегшення і використовуються тільки як допоміжні до основної терапії [6].

У даному дослідженні використання НПЗП було обов'язковим у післяопераційний період протягом 5 діб, у подальшому – при альгоменорей та інших проявах больового синдрому. За необхідності – знеболювання більше ніж 5 днів, з гастропротективною метою застосовували препарат інгібітору протонової помпи 20 мг на добу per os. Терапію ЗГЕ здійснювали дієногестом 2 мг протягом 6–12 міс або аГн-РГ протягом 3–6 міс. Вибір варіанта лікування із застосуванням аГн-РГ був зумовлений наявністю супутніх гіперпластичних процесів у пацієнтки. При призначенні аГн-РГ обов'язково використовували add-back-терапію, що покращувало

переносимість препаратів і дозволяло продовжити лікування до 6 міс.

Патогенетичну терапію розпочинали у перші дні післяопераційного періоду (на 2–3-ю добу). Спостереження за пацієнтками здійснювали через 2 міс після операції, у подальшому – кожні 3 міс протягом 1 року з обов'язковими УЗД ОМТ (починаючи з трьох місяців). При інфільтративних формах ЗГЕ рекомендували проводити МРТ через 1 рік після операції. За відсутності у майбутньому планів щодо вагітності медикаментозне лікування подовжували до 12 міс. Якщо пацієнтка планувала вагітність, терапія тривала протягом 6 міс. Вагітніти у природному циклі дозволяли після закінчення медикаментозного лікування за відсутності в анамнезі безпліддя. За наявності безпліддя, асоційованого з ендометріозом або пов'язаного з іншими факторами, пацієнтку направляли на консультацію до центру допоміжних репродуктивних технологій для вирішення питань щодо можливості реалізації материнства.

Наявність ендометріодних утворень за даними інструментального обстеження не було підставою для продовження медикаментозного лікування, а слугувало приводом для оперативного втручання. Під час повторної операції її обсяг визначали планами пацієнтки стосовно вагітності, за її відсутності було можливим провести видалення органу.

У проведеному дослідженні особливість диференційованого підходу полягала у виділенні групи пацієнток з тяжким перебігом захворювання на підставі клініко-анамнестичних, лабораторних даних та інформації щодо поширеності захворювання, отриманої при оперативному втручанні. Пацієнтки цієї групи частіше спостерігались після операції, їм раніше призначали патогенетичне лікування і збільшували його тривалість. До того ж під час оперативного втручання застосовували більш радикальний підхід і обов'язкове патогенетично зумовлене призначення НПЗП у післяопераційний період.

Результати, отримані під час диференційованого підходу до тактики ведення і спостереження пацієнток із ЗГЕ, порівнювали з такими у пацієнток з тяжким перебігом захворювання, у яких застосовували стандартний підхід (група Б). Для оцінювання результатів визначали динаміку вираженості больового синдрому за шкалами NRS і V'n'V, наявність рецидиву захворювання після оперативного втручання, настання вагітності (за бажанням пацієнтки). Оцінювання проводили через 6 і 12 міс після операції (настання маткової вагітності оцінювали тільки через 12 міс).

Рецидив захворювання діагностували за наявності ендометріодної гетеротопії за даними УЗД та/або МРТ (ендометріодна кіста, ретроцервікальний ендометріоз) та/або за даними огляду малого таза лапароскопічним або лапаротомічним доступом (ендометріодна кіста яєчника, ретроцервікальний ендометріоз, малі форми ендометріозу яєчників, маткової труби, тазової очеревини), а також за появи клінічних скарг (больового синдрому) через 6 міс після їхньої відсутності.

Результати застосування диференційованого підходу до ведення пацієнток із ЗГЕ представлено у табл. 2.

Результати застосування диференційованого підходу до ведення пацієнок із зовнішнім генітальним ендометріозом залежно від групи тяжкості

Критерії диференційованого підходу	Група А ₂ , n=75		Група А ₁ , n=67		Група Б, n=65	
Термін спостереження, міс	6	12	6	12	6	12
Наявність рецидиву захворювання, абс. число	3	9	2	9	4	16
Наявність рецидиву захворювання, %	4	12,0	2,99	13,43	6,15	24,61
Наявність настання вагітності, абс. число	Оцінювання не проводили	8	Оцінювання не проводили	5	Оцінювання не проводили	5
Наявність настання вагітності, %		10,59		7,46		7,69
Динаміка вираженості больового синдрому за шкалою NRS, бали	2,21	2,47	2,32	3,26	1,51	1,59
Динаміка вираженості больового синдрому за шкалою В'п'В, бали	1,56	1,61	1,51	1,94	1,23	1,40

У групі Б було 16 (24,61%) пацієнок з рецидивом захворювання через 1 рік після першого оперативного втручання, що збігається з даними інших досліджень [7, 14]. У пацієнок з помірно вираженим ендометріозом (група А₂) число рецидивів значно нижче (12%), оскільки до даної групи увійшли пацієнтки з низькою поширеністю патологічного процесу, слабкою вираженістю клінічних ознак. Отже, у цій групі були відсутні відомі фактори ризику рецидиву ендометріозу.

Незважаючи на наявність доведених факторів ризику рецидиву захворювання у пацієнок групи А₁, відсоток рецидивів захворювання в даній групі через 1 рік після операції становив 13,43%, що значно нижче, ніж у групі порівняння Б. Зменшення кількості рецидивів захворювання у даній групі можна пояснити пролонгуванням патогенетичного лікування у пацієнок до 12 міс і обов'язковим призначенням НПЗП у післяопераційний період. Це відповідає результатам деяких досліджень, які довели залежність числа рецидивів ендометріозу від тривалості післяопераційного лікування [11, 14].

Число вагітностей, які настали через 1 рік після операції, статистично не відрізнялось у досліджуваних групах, однак у групі А₁ відсоток вагітностей був дещо нижчий (7,46%). Це також можна пояснити пролонгуванням лікування, не сумісного з вагітністю, у більшості пацієнок досліджуваної групи. Оскільки не всі пацієнтки були заохочені щодо вагітності, вважаємо, що цей показник не може відображати ефективність обраної тактики лікування у даному дослідженні.

Вираженість больового синдрому у балах за шкалою NRS зменшилась у всіх групах дослідження через 6 міс після операції. У пацієнок із тяжким перебігом

ендометріозу, які отримували оптимізоване лікування (група А₁), інтенсивність больового синдрому змінювалась більш суттєво, ніж у групі порівняння (група Б). Динаміка інтенсивності болю пацієнок з помірно вираженим ендометріозом (група А₂) за 6 міс досягла таких самих значень, як і у групі А₁.

Відсутність статистично значущих відмінностей у зміні інтенсивності болю у групах А₁ і А₂ за 6 міс можна пояснити тим фактом, що абсолютно всі пацієнтки отримували протирецидивну терапію після операції. Особливістю післяопераційного лікування пацієнок у групі А₁ було раннє призначення патогенетичного лікування і обов'язкове застосування НПЗП, що привело до більш значного зниження інтенсивності больового синдрому порівняно з групою Б.

Протягом наступних 6 міс у групах А₁ і А₂ відбулося подальше зниження показників інтенсивності больового синдрому, але у групі А₁ зміни були більш значними: за 12 міс у середньому відбулося зменшення проявів больового синдрому на 3,26 бала за шкалою NRS. Різниця у даних показниках могла бути зумовлена пролонгуванням патогенетичного лікування до 12 міс у пацієнок із тяжким перебігом ендометріозу. У групі Б інтенсивність больового синдрому через 12 міс після оперативного втручання не відрізнялася від такої за шестимісячний проміжок. Це можна пояснити відсутністю патогенетичного лікування через 6 міс після операції.

Подібна динаміка інтенсивності больового синдрому простежується і за оцінюванням за шкалою В'п'В (див. табл. 2). Ефективність патогенетичної терапії при ендометріозі у зменшенні вираженості больового синдрому доведена низкою досліджень [3, 11]. Результати,

Таблиця 3

Диференційований підхід до ведення пацієнок із ЗГЕ на основі виділення груп за тяжкістю перебігу захворювання

Порівнювальна ознака	Група пацієнок із помірно тяжкістю перебігу ЗГЕ (А ₂ , n=75)	Група пацієнок із тяжким перебігом ЗГЕ (А ₁ , n=67)
Призначення патогенетичного лікування	З 1-ї доби чергового менструального циклу	На 2-3-ю добу після оперативного втручання
Тривалість терапії	6 міс	12 міс
Використання НПЗП	Тільки із симптоматичною метою	Обов'язкове застосування НПЗП протягом 5 днів після оперативного періоду
Кратність спостереження за пацієнткою після операції	Через 1, 6 і 12 міс	Через 1, 3, 6 і 12 міс

отримані у ході даного дослідження, свідчать про більш ефективну тактику ведення пацієток із ЗГЕ з виділенням груп за тяжкістю перебігу ендометріозу (табл. 3).

Отже, застосування диференційованого підходу до ведення пацієток із ЗГЕ дозволило знизити кількість рецидивів в основній групі на 45,4% порівняно з групою порівняння Б, у якій було застосовано стандартний підхід, і значно зменшити вираженість болювого синдрому, асоційованого з ендометріозом.

ВИСНОВКИ

1. Основним клінічним проявом зовнішнього генітального ендометріозу (ГЕ) є болювий синдром (у 73% пацієток), інтенсивність якого залежить від сту-

пеня поширеності захворювання. Для оцінювання болювого синдрому у пацієток із ЗГЕ шкала Viberoglu and Behrman є більш інформативною ніж шкала Numerical Rating Scale.

2. Дані, отримані у ході дослідження, свідчать про більш ефективну тактику ведення пацієток із ЗГЕ з виділенням груп за тяжкістю перебігу захворювання.

3. Застосування диференційованого підходу до ведення пацієток з різними варіантами перебігу ЗГЕ порівняно з традиційним підходом дозволяє зменшити вираженість болювого синдрому на 3,26 бала за шкалою Viberoglu and Behrman і на 1,94 бала за шкалою Numerical Rating Scale та знизити частоту рецидивів захворювання на 45,4%.

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

Informations about author

Tolstanova Galina O. — Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, 04112, Kyiv, 9 Dorohozhytska Str.; tel.: (093) 611-07-84

ПОСИЛАННЯ

1. Kalenska OV, Kurik OG. Endometriosis: etiology, pathogenesis, classification, morphofunctional characteristics. Archives of Clinical Medicine. 2008;2(14):8-16.
2. Korchinska OO, Mashtepa AM, Voloshina UV [et al.]. Endometriosis as one of the urgent problems in gynecology and obstetrics (analytical survey of scientific literature). Ukraine. Health of the nation. 2015;2(34):104-15.
3. Kodaman PH. Current strategies for endometriosis management. Obstet. Gynecol. Clin. North. Am. 2015;42(1):87-101.
4. Chervak NM. Endometriosis: a camp of problems. Medical aspects of a woman's health. 2014; 8(83):2-7.
5. Olynyk IYu. Immunocytochemistry of estrogen and progesterone receptors in retrocervical endometriosis. Pathology. 2012;3(26):31-33.
6. Unanyan AL, Sidorova IS, Kogan EA. External endometriosis: issues of postoperative therapy. Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist. 2013; 13(3):56-9.
7. Hayasaka S, Ugajin T, Fujii O. Risk factors for recurrence and re-recurrence of ovarian endometriomas after laparoscopic excision. Obstet. Gynecol. Res. 2011;37(6):581-5.
8. Kilico I [et al.]. Regression of experimentally induced endometriosis with a new selective cyclooxygenase-2 enzyme inhibitor. Gynecol. Obstet. Invest. 2014;77(1):35-9.
9. Platteeuw L, Hooghe D. Novel agents for the medical treatment of endometriosis. Curr. Opin. Obstet. Gynecol. 2014; 26(4):243-52.
10. Lindsay SF, Luciano DE, Luciano AA. 2015. Emerging therapy for endometriosis. Expert. Opin. Emerg. Drugs. 20(3):449-61.
11. Coccia ME [et al.]. Long-term follow-up after laparoscopic treatment for endometriosis: multivariate analysis of predictive factors for recurrence of endometriotic lesions and pain. Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. 2011;157(1):78-83.
12. Adamyan LB, Kulakov VI, Andreeva EN. Endometriosis: A Guide for Physicians. M: Medicine; 2006.411 s.
13. Order of the Ministry of Health of Ukraine dated 04/06/2016 No. 319 of the Clinical Protocol of the First, Secondary (Specialized) and Third-Party (Highly Specialized) Medical Assistance «Tactics of maintaining patients with genetic endometriosis».
14. Vercellini P [et al.]. Post-operative endometriosis recurrence a plea for prevention based on pathogenetic, epidemiological and clinical evidence. Reprod. Bio. Med. Online. 2010;21(2):259-65.
15. Prudnikov PM. Rational aspects of the infusion of new methods of treatment of genetic endometriosis on the quality of life. Woman's health. 2017;9(125):97-100.

Стаття надійшла до редакції 11.01.2022. – Дата першого рішення 17.01.2022. – Стаття подана до друку 10.02.2022

Modern approaches to the diagnosis and treatment of polycystic ovary syndrome in adolescence

M. Yu. Sergiyenko, V. G. Siusiuka, G. I. Makurina, O. V. Deinichenko, N. G. Kolokot, A. S. Chornenka
Zaporizhzhia State Medical University

The diagnosis of polycystic ovary syndrome (PCOS) in adolescence still raises many questions. The problem is that the characteristics of normal puberty often coincide with the symptoms of PCOS. The article presents the criteria of a normal menstrual cycle, clinical and laboratory hyperandrogenism. In the diagnosis of the latter, the most informative indicators are the determination of the index of free testosterone and androstenedione, and the assessment of free and total testosterone are relatively low sensitivity.

Clinical hyperandrogenism in adolescents includes only severe acne and hirsutism. The level of antimüllerian hormone has no independent significance. Irregular menstrual cycles during the first year after menarche represent a normal period of puberty. At the second and third year after menarche, menstrual cycles of less than 21 days and more than 45 days are considered irregular, and from the fourth year – less than 21 days and more than 35 days. From the second year after menarche, menstrual irregularities are considered to be more than 90 days for any cycle.

Primary amenorrhea is indicated by the absence of menarche at 15 years, or 3 years after telarche. Ultrasound is not used as a criterion for PCOS in the first 8 years after menarche due to the high frequency of ovarian multifollicularity in adolescence. Therefore, adolescent girls in the presence of menstrual disorders and hyperandrogenism may be diagnosed with «PCOS. Phenotype B» (ultrasound signs are not taken into account). Adolescents who have signs of PCOS but do not meet the diagnostic criteria are at risk for PCOS.

The most important stage of PCOS therapy is lifestyle modification, normalization of body weight and metabolic processes. Combined oral contraceptives in adolescents are more often prescribed not for direct purposes (contraception), but as off-label therapy not only at diagnosis, but also in the «risk group», which involves the treatment of irregular menstrual cycles and / or clinical hyperandrogenism. In the absence of the effect of lifestyle changes, proper nutrition to correct metabolic disorders in addition to combined oral contraceptives may be prescribed metformin, inositol and etc.

Keywords: *polycystic ovary syndrome, adolescence, diagnosis, hormonal and ultrasound examination, phenotypes, treatment.*

Сучасні підходи до діагностики та лікування синдрому полікістозних яєчників у підлітковому віці

М.Ю. Сергієнко, В.Г. Сюсюка, Г.І. Макуріна, О.В. Дейніченко, Н.Г. Колокот, А.С. Чорненко

У статті наведено огляд літератури, який висвітлює проблему діагностики синдрому полікістозних яєчників (СПКЯ) у підлітковому віці. Обговорено проблему, яка полягає у тому, що характеристики нормального статевого дозрівання часто збігаються з симптомами СПКЯ. Представлено критерії нормального менструального циклу, клінічної та лабораторної гіперандрогенії. Наведені дані, які свідчать, що у діагностиці останньої найбільш інформативними показниками є визначення індексу вільного тестостерону та андростендіону, а оцінювання рівнів вільного та загального тестостерону має відносно низьку чутливість.

До клінічної гіперандрогенії у підлітків відносять лише тяжку форму акне та гірсутизм. Рівень антимюллерова гормону не має самостійного значення. Нерегулярні менструальні цикли протягом першого року після менархе представляють нормальний період статевого дозрівання. Наведено дані, що на другому та третьому гінекологічному віці нерегулярними вважають менструальні цикли, менші за 21 день та більші за 45 днів, а з четвертого гінекологічного віку – менші за 21 день та більші за 35 днів. Починаючи з другого року після менархе, порушенням менструального циклу вважається більше 90 днів для будь якого циклу.

Про первинну аменорею свідчить відсутність менархе у 15 років або через 3 роки після телархе. Як свідчить аналіз наукових публікацій, ультразвукове дослідження не використовують у якості критерія СПКЯ перші 8 років після менархе через високу частоту мультифолікулярності яєчників у підлітковому віці. Тому у дівчат-підлітків за наявності порушення менструального циклу та гіперандрогенії можливим буде діагноз «СПКЯ. Фенотип В» (ультразвукові ознаки не враховують). Підлітки, які мають ознаки СПКЯ, але не відповідають діагностичним критеріям, входять до «групи ризику» виникнення СПКЯ.

Наукові джерела свідчать, що найважливішим етапом терапії СПКЯ є модифікація способу життя, нормалізація маси тіла та метаболічних процесів. Описано терапію комбінованими оральними контрацептивами, яку у підлітків частіше призначають не за прямим призначенням (контрацепція), а у якості терапії off-label не тільки при встановленому діагнозі, але й у «групі ризику», що передбачає лікування нерегулярних менструальних циклів та/або клінічної гіперандрогенії. За відсутності ефекту від зміни способу життя, правильного харчування з метою корекції метаболічних порушень додатково до комбінованих оральних контрацептивів можливе призначення метформіну, інозитолів тощо.

Ключові слова: *синдром полікістозних яєчників, підлітковий вік, діагностика, гормони, ультразвукове дослідження, фенотип, лікування.*

Современные подходы к диагностике и лечению синдрома поликистозных яичников в подростковом возрасте

М.Ю. Сергиенко, В.Г. Сюсюка, Г.И. Макурина, Е.В. Дейниченко, Н.Г. Колокот, А.С. Черненькая

В статье приведен обзор литературы, освещающий проблему диагностики синдрома поликистозных яичников (СПКЯ) в подростковом возрасте. Обсуждена проблема, которая заключается в том, что характеристики нормального полового созревания часто совпадают с симптомами СПКЯ. Представлены критерии нормального менструального цикла, клинической и лабораторной гиперандрогении. Приведены данные, свидетельствующие, что в диагностике последней наиболее информативными показателями является определение индекса свободного тестостерона и андростендиона, а оценка уровней свободного и общего тестостерона имеет относительно низкую чувствительность.

К клинической гиперандрогении у подростков относят только тяжелую форму акне и гирсутизм. Уровень антимюллерова гормона не имеет самостоятельного значения. Нерегулярные менструальные циклы в течение первого года после менархе представляют обычный период полового созревания. Приведены данные, что на втором и третьем гинекологическом возрасте нерегулярными считают менструальные циклы менее 21 дня и более 45 дней, а с четвертого гинекологического возраста – менее 21 дня и более 35 дней. Начиная со второго года после менархе, нарушением менструального цикла считается более 90 дней для любого цикла.

О первичной аменорее свидетельствует отсутствие менархе в 15 лет или через 3 года после телархе. Как указывает анализ научных публикаций, ультразвуковое исследование не используют в качестве критерия СПКЯ первые 8 лет после менархе из-за высокой частоты мультифолликулярности яичников в подростковом возрасте. Поэтому у девочек-подростков при наличии нарушения менструального цикла и гиперандрогении возможным будет диагноз «СПКЯ. Фенотип В» (ультразвуковые признаки не учитывают). Подростки, у которых имеются признаки СПКЯ, но не отвечают диагностическим критериям, входят в «группу риска» возникновения СПКЯ.

Научные источники свидетельствуют о том, что важнейшим этапом терапии СПКЯ является модификация образа жизни, нормализация массы тела и метаболических процессов. Описана терапия комбинированными оральными контрацептивами, которую у подростков чаще назначают не по прямому назначению (контрацепция), а в качестве терапии off-label не только при установленном диагнозе, но и в «группе риска», что предусматривает лечение нерегулярных менструальных циклов и/или клинической гиперандрогении. При отсутствии эффекта от изменения образа жизни, правильного питания в целях коррекции метаболических нарушений дополнительно к комбинированным оральным контрацептивам возможно назначение метформина, инозитолов и т.д.

Ключевые слова: синдром поликистозных яичников, подростковый возраст, диагностика, гормоны, ультразвуковое исследование, фенотип, лечение.

Polycystic ovary syndrome (PCOS) – is the most common endocrine disease, affecting 8% to 13% of women of childbearing age and 6–18% of adolescent girls, depending on the diagnostic criteria used and the population studied [1, 2, 3, 4, 5]. Its prevalence increases to 20–40% in families with PCOS [6]. In the structure of anovulatory infertility, this pathology reaches 80%, and 70% of women have undiagnosed PCOS [7, 8].

The close association of the syndrome with metabolic disorders leads to the development of complications such as obesity, 10 times increases the risk of developing type 2 diabetes, 7 times – hypertension and coronary heart disease, including myocardial infarction, more than 2 times – the risk of developing cancer of the ovaries, endometrium, breast [9].

Approaches to the diagnosis, treatment and improvement of the quality of life of patients with PCOS are constantly being updated and supplemented. According to the 2018 guidelines (International evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome), the basis for diagnosis remains the 2003 Rotterdam criteria. The relevance of determining the phenotypes of the syndrome [10] was also confirmed. The Joint ESHRE / ASRM Symposium in Rotterdam identified the following PCOS criteria: clinical and / or biochemical hyperandrogenism, oligo- or anovulation; polycystic ovarian transformation, which was detected during ultrasound. The diagnosis is made in the presence of two of the three signs, provided that other diseases are manifested, which are manifested by classic clinical signs of hyperandrogenism and menstrual disorders [11, 12].

PCOS is not only a gynecological and reproductive problem. Changes in carbohydrate and lipid metabolism, cardiovascular function, mental health, and increased risk of oncopathology throughout the life of the woman and her offspring are important.

Therefore, to assess the level of risk and the profile of possible comorbidities and to develop a rational individual treatment plan for the patient, it is important to determine the phenotypes of the syndrome [8, 10]. 4 clinical variants (phenotypes) of PCOS were identified. Phenotype A (classical), which is characterized by the presence of all three signs of the syndrome: hyperandrogenism (clinical and / or biochemical) + anovulation + polycystic ovary transformation (according to ultrasound). Phenotype B or incomplete classical: hyperandrogenism + anovulation. Phenotype C or ovulatory: hyperandrogenism + polycystic ovary transformation. Phenotype D or non-androgenic: anovulation + polycystic ovary transformation [7, 8, 11].

The formation and clinical manifestations of PCOS often begins in adolescence. According to the World Health Organization, adolescence is the period between 10 and 19 years, when there are significant and decisive changes in growth, development and puberty [2]. Diagnosis and treatment of PCOS in adolescence still raises many questions. The problem is that the characteristics of normal puberty often coincide with the symptoms of PCOS in reproductive age [2, 9]. Therefore, for adolescents, it is important to prevent missed diagnosis, underdiagnosis, or overdiagnosis. Therefore, it is important to identify girls at risk for PCOS, as well as to carry out scientifically treatment of the symptoms of the disease [2].

Early diagnosis of PCOS allows early monitoring of metabolic complications, which are usually secondary to hyperandrogenism and insulin resistance. These include hyperinsulinemia, type 2 diabetes, hypertension, cardiovascular disease, dyslipidemia, non-alcoholic fatty liver disease, endometrial cancer and an increased risk of depression. About 50–80% of young girls with PCOS are obese, and 30–35% suffer from impaired glucose tolerance. Recent data confirm the genetic link between

PCOS and diabetes, as PCa-related genes are located next to the insulin receptor gene [6].

Hyperandrogenemia (HA) and insulin resistance (IR) play a key role in the pathogenesis of PCOS [8]. The syndrome is a diagnosis of exclusion, so biochemical studies are aimed not only at detecting HA, but also at the differential diagnosis of HA, which can occur in hypothalamic syndrome of pubertal and postpubertal periods, congenital adrenal dysfunction, hypothyroidism, hyperprolactinemia, obesity, acromegaly, Cushing's disease [13]. The level of androgens in the blood should be determined on day 3-5 of the menstrual cycle, assuming that the release of LH occurs in 7-10 days and increases the level of total and free testosterone by 20-30% [11]. In the diagnosis of HA, the determination of free and total testosterone levels is relatively low, the most informative indicators, according to the recommendations of the European Society of Endocrinology (ESE), are the index of free testosterone and androstenedione. It is the increase in androstenedione and free testosterone index found in over 60% of women with acne and PCOS [13, 14]. It is important to remember that the study of androgen levels is an auxiliary method for diagnosis and in no case should be used as the main criterion or substitute for clinical diagnosis of PCOS [7]. Androstenedione and dehydroepiandrosterone sulfate (DHEAS) provide limited additional information in the diagnosis of PCOS, but may be considered if total or free testosterone is not elevated. Androstenedione and DHEAS are more useful in eliminating other causes of hyperandrogenism. Androstenedione is elevated in nonclassical adrenal hyperplasia. DHEAS is predominantly adrenal androgen and a moderate increase can be observed in PCOS, whereas a significant increase and / or virilization can be observed in androgen-secreting adrenal tumors [2].

The Rotterdam criteria also indicate the diagnostic value of the clinical manifestations of androgen overdose in androgen-dependent dermatopathies (AD), which include acne, hirsutism, seborrhea, and alopecia. Manifestation of symptoms of hyperandrogenism in most women occurs during puberty. AD in adolescents is diagnosed mostly after menarche due to pubertal enhancement of the hypothalamic-pituitary system. The term «perimenarcheal debut» of hyperandrogenism syndrome is used in the literature. In the initial stages of its formation, acne and seborrhea predominate, with minimal or no manifestations of hirsutism. From the age of 8, the secretion of sebaceous glands in girls increases sharply, which indicates the beginning of adrenarche. The main hormone involved in the regulation of sebaceous glands is testosterone. This hormone affects the proliferative activity of the sebaceous glands and the processes of lipogenesis - they are especially pronounced at the age of 12 to 25 years. This is due to the determinism of adolescent changes, when the primary importance in the development of the organism belongs to androgens, which determine the peak of growth, maturation of long tubular bones, closure of diaphyso-epiphyseal cartilage, the appearance of female hair [15]. Guideline 2020 suggests that clinical hyperandrogenism in adolescents includes severe acne and hirsutism [2]. Mild comedonal acne is common in adolescent girls, but moderate or severe comedonal acne (10 or more facial lesions) in early puberty or moderate to severe inflammatory elements during menarche is rare (less than 5%) and most likely associated with clinical hyperandrogenism. Hirsutism is a much more significant feature of HA, and is found in approximately 60% of women with PCOS. Hirsutism is often less pronounced in adolescents than in women of reproductive

age, in whom due to prolonged exposure to androgens characteristic hair growth becomes more obvious, ie there is an increase in hirsutism with age and time after menarche [9].

The physiology of the first phase of puberty (before menarche) and the first 2 years after menarche is also characterized by IR due to increased production of growth hormone (insulin is needed during this period as an important mitogenic factor for normal physiological development and maturation of reproductive organs and tissues). Therefore, managing adolescent girls with AD is a very difficult task, as it is necessary to distinguish between so-called «physiological» hyperandrogenism and hyperinsulinemia of puberty, which occur 1-2 years after menarche, from pathology caused by endocrine disorders [13]. The ESE guidelines state that the luteinizing hormone (LH) / follicle-stimulating hormone (FSH) ratio is not a diagnostic criterion for PCOS. Almost 70% of women with PCOS have high levels of LH secretion and a LH / FSH ratio of more than 2.5, but a ratio of less than 2 is not a criterion for excluding this pathology. There are several isoforms of LH, which differ in the level of biological activity due to the different structure of the side oligosaccharide chains. Only the level of bioactive forms of LH can be a truly informative marker of PCOS [9]. Antimüllerian hormone (AMH) is a substance produced by granulosa cells of preantral and small antral ovarian follicles and plays an important role in the development of follicles and their maturation. Its level does not depend on the time of the menstrual cycle or the use of combined oral contraceptives, in contrast to LH and FSH. AMH secretion is approximately 75 times higher in polycystic ovaries than in normal ones; plasma levels are 2-4 times higher in women with PCOS than in healthy people [6]. Elevated AMH levels (> 4.5 ng / ml) may be useful during the diagnosis of PCOS if it is not possible to perform a qualitative ultrasound assessment of ovarian morphology, but only the level of antimüllerian hormone is not independent [2, 8, 10]. Although the measurement of AMH concentrations has prospects, its diagnostic value for the diagnosis of PCOS in adolescents is currently being studied [6, 16, 17, 18].

Weight gain, obesity in women with PCOS, regardless of age – are indications for assessing the lipid profile (cholesterol, low and density lipoproteins, triglycerides) [8, 10]. The frequency of follow-up further depends on the presence of hyperlipidemia and risk factors for cardiovascular disease: obesity, cigarette smoking, dyslipidemia, hypertension, impaired glucose tolerance and hypodynamics. Laboratory markers of IR and lipid metabolism disorders characteristic of PCOS may be absent in adolescents in the early stages of the syndrome. The use of traditional physical methods to determine the body mass index, the ratio of waist and hips, the thickness of the skin folds allows in the early stages to detect the first signs of metabolic disorders [9].

Regarding anovulation and menstrual disorders in adolescents. It should be remembered that variations in the interval of the menstrual cycle according to the time after menarche are normal physiological phenomena in adolescence, as anovulation is a common physiological event in the early years after menarche. Physiological maturation of the hypothalamic-pituitary-ovarian system occurs with age, and ovulation and menstrual cycles in adolescents may not coincide with those in women of childbearing age [2, 8, 9, 10]. During the first years after menarche, anovulation accompanies 80% of menstrual cycles, and the regular nature of menstruation is observed in 75-80% of girls. Delayed menstruation is observed in 20-25% of adolescents with menarche within two years, which is sometimes replaced by bloody

discharge lasting more than 8 days. Regular ovulatory cycles are registered up to 14-16 years in 75% of girls, but the final formation of the peak of LH and luteal phase occurs only at 17-18 years of age [9]. It has now been shown that irregular menstrual cycles during the first year after menarche represent a normal period of puberty [2, 10]. This does not apply to very heavy, prolonged or frequent menstruation, which is considered abnormal uterine bleeding during puberty and should be treated. From the second or third year after menarche, menstrual cycles of less than 21 days and more than 45 days are considered irregular. From the fourth year after menarche it is less than 21 days and more than 35 days. From the second year after menarche, menstrual irregularities are considered to be more than 90 days for any cycle. We speak of primary amenorrhea in the absence of menarche at the age of 15, or 3 years after telarche [2, 8, 10]. The reason for medical vigilance for adolescent girls should be the lack of tendency to form a stable menstrual cycle for 1.5-2 years after menarche or its violation after a «successful start» [9].

Ovarian morphology was adopted as one of the diagnostic criteria for PCOS according to the Rotterdam Consensus: ovarian volume greater than 10 cm³, the presence of multiple (more than 12) follicles up to 10 mm in diameter in one section, mostly located on the periphery. Many ultrasound physicians do not differentiate this picture with multifollicular ovaries characteristic of puberty. Secondly, abdominal ultrasound (AUS) is more often used during the examination of girls, the informativeness of which may be limited by overweight, flatulence. Magnetic resonance imaging is potentially more accurate in assessing ovarian status, but transabdominal ultrasound remains the primary diagnostic tool in adolescents [9]. According to various authors, the probability of error in the diagnosis of PCOS according to the results of ultrasound is 18-47%. Hyper- and hypodiagnosics of ultrasonic signs are equally likely due to the complexity of their interpretation [8, 10].

This controversial problem has been resolved by the International Guidelines in 2018, which provides specific recommendations [10]. The Guide emphasizes the significant development of ultrasound technology and the growing number of follicles recommended for diagnosis even in adult women, which helped to recommend the use of pelvic ultrasound in the diagnosis of PCOS in women less than 8 years after menarche.

Ultrasound is not used as a criterion for PCOS in the first 8 years after menarche due to the high frequency of ovarian multifollicularity in adolescence. Young women at risk require dynamic monitoring, ie re-examination with re-evaluation of the results. Adolescents who do not fully meet the diagnostic criteria may be identified as having an «increased risk» of developing PCOS. Such patients need to be re-evaluated after puberty or 8 years after menarche [8, 10]. Although pelvic ultrasound is not indicated for the diagnosis of PCOS in adolescents, it can be used to examine other possible uterine or ovarian abnormalities in adolescent girls, such as those with primary amenorrhea [2]. From the above it follows that adolescent girls in the presence of menstrual disorders and hyperandrogenism, we can discuss the diagnosis: «PCOS. Phenotype B» (ultrasound signs are not taken into account). For adolescents who have signs of PCOS but do not meet the diagnostic criteria, the risk group for PCOS may be considered, and it is recommended to re-evaluate in full during or until full reproductive maturity. This time is 3 years after menarche due to menstrual irregularities and 8 years after menarche due to the use of pelvic ultrasound to detect morphology of polycystic ovaries. Reassessment is especially

important for adolescent girls with persistent signs of PCOS, significant weight gain, and after hormone therapy [2].

It is vital when managing girls with PCOS or «at risk group» to focus on lifestyle interventions to prevent overweight, avoiding obesity, but lifestyle interventions alone are unlikely to help get rid of excess weight and metabolic changes [2]. In girls and young women who are not planning to become pregnant in the near future, PCOS therapy usually has two goals. One is the normalization of the menstrual cycle and the elimination of clinical manifestations of HA, the other is the prevention of often ignored by many clinicians long-term complications of the syndrome, which significantly impairs the quality of life. This is the prevention of hyperplastic processes in target organs and metabolic disorders that often accompany this syndrome [9].

In the first place in the management of patients with PCOS is a modification of lifestyle, which includes a healthy diet and regular physical activity to normalize body weight, hormonal and metabolic parameters. With overweight, weight loss of 5-10% over 6 months may be accompanied by significant clinical improvements. For women over the age of 18, the recommended physical activity of medium intensity is at least 150 minutes / week, energy intensity – 75 minutes / week. For adolescents will be effective at least 60 minutes of moderate and intense physical activity per day, including exercises that strengthen muscles and bones at least three times a week [7, 8, 10, 19, 20, 21, 22].

Timely correction of metabolic disorders achieved by lifestyle changes and a balanced diet, use of hypoglycemic drugs, vitamin and phytotherapy, which leads to normalization of hormonal status and restoration of menstrual rhythm. In the absence of effect in order to normalize the menstrual cycle, it is possible to prescribe progestogens from 16 to 25 days from the beginning of menstruation for 3-6 months. [9]. Progestin therapy is prescribed if the adolescent is unable or unwilling to use estrogen-progestogen drugs [6].

Inositol (in any form) is recommended for the treatment of PCOS, although it should be considered an experimental treatment for PCOS with evidence of efficacy that requires further investigation. The reason for prescribing inositol in case of PCOS is its antiandrogenic effect. Inositol increases the sensitivity of cell receptors to insulin, and thus leads to a decrease in insulin, glucose. It can be used to correct metabolic disorders and obesity [8, 10, 23, 24, 25, 26, 27].

Combined oral contraceptives pills (COCP) are recommended for women of childbearing potential with PCOS for the treatment of androgen-dependent dermatopathies and / or menstrual disorders [7, 23, 28, 29, 30]. The appointment of COCP in adolescents is possible not only at diagnosis, but also in the «risk group» for the treatment of irregular menstrual cycles and / or clinical hyperandrogenism [2, 10, 31, 32]. For this purpose, low-dose and micro-dose drugs are used, taking into account specific risk factors for PCOS, such as high BMI, hyperlipidemia, hypertension, and similar effectiveness of different types of COCP in the treatment of hirsutism [7, 10, 12, 24, 30, 32]. The combination of ethinyl estradiol and cyproterone acetate 35 mcg is not a first-line drug in the case of PCOS due to adverse effects, lack of evidence of greater efficacy and higher risks, including deep vein thrombosis [2, 10, 32]. All COCP are associated with an increased risk of deep vein thrombosis, but the risk is higher with a combination of 30-35 mcg ethinyl estradiol and gestodene, desogestrel, cyproterone acetate or drospirenone compared with 30 mcg ethinyl estradiol with

levonorgestrel, norethisterone. Low-risk COCP should be recommended as first-line therapy [2, 33].

When developing a treatment regimen for adolescents with PCOS or «at risk group», physicians need to take into account personal characteristics (gynecological age, somatic and gynecological history, experience and effectiveness of previous therapy), patient preferences. More than half of adolescent girls are concerned about menstrual irregularities, one in ten with hirsutism, and 13% with weight gain [6]. It is important to assess the expected outcome, possible risks and side effects of therapy. It should be borne in mind that COCP and metformin are generally not used for their intended purpose in the treatment of PCOS (off-label). This should be discussed with adolescents and their families when considering the benefits of therapy and potential side effects for each drug. Misuse of drugs occurs when drugs are prescribed for indications that are not included in the document with information about the approval of the drug by the relevant regulatory authority. Off-label therapy is permitted in many countries and is very common in pediatric practice [2]. COCP are relatively safe drugs, but there are absolute medical contraindications that should be considered in accordance with the World Health Organization Guidelines: migraine with aura, deep vein thrombosis, history of pulmonary embolism, known thrombogenic mutations, multiple risk factors for cardiovascular disease, breast cancer, neuropathy, severe cirrhosis and malignant liver tumors [34]. Smoking and obesity are also risk factors for deep vein thrombosis, but the absolute risk of these complications in adolescents remains very low [2].

In the treatment of androgen-dependent dermatopathies, COCP should be preferred to antiandrogens. The ineffective-

ness of this therapy for at least 6 months gives grounds to consider the appointment of the latter. If COCP are contraindicated or poorly tolerated, in the presence of effective forms of contraception, antiandrogens may be considered for the treatment of hirsutism or androgenic alopecia. The use of effective contraception is extremely important because of their teratogenic potential [2].

In the absence of the effect of lifestyle changes, proper nutrition to correct metabolic disorders in addition to COCP may be prescribed metformin, including adolescents with PCOS and BMI ≥ 25 kg / m². This combination can be most useful at high metabolic risk, in particular in the presence of risk factors for diabetes and impaired glucose tolerance [2, 8, 10, 24, 27, 35, 36, 37, 38].

CONCLUSION

Peculiarities of hormonal homeostasis and metabolism in adolescence create the preconditions for overdiagnosis of polycystic ovary syndrome, and modern guidelines for diagnosis allow not only to avoid this, but also to identify the «risk group» of the syndrome. The most important stage in the treatment of polycystic ovary syndrome is lifestyle modification, normalization of body weight and metabolic processes. Combined oral contraceptives in adolescents are more often prescribed not for direct purposes (contraception), but as off-label therapy not only at diagnosis, but also in the «risk group», which involves the treatment of irregular menstrual cycles and / or clinical hyperandrogenism. After all, timely and adequate treatment of young patients with polycystic ovary syndrome solves not only current medical problems, but also improves quality of life and serves to prevent long-term complications of this condition.

Відомості про авторів

Сергієнко Марина Юріївна – Кафедра акушерства і гінекології Запорізького державного медичного університету
ORCID ID: 0000-0001-6795-769X

Сюсюка Володимир Григорович – Кафедра акушерства і гінекології Запорізького державного медичного університету. *E-mail: svg.zp.ua@gmail.com*
ORCID: 0000-0002-3183-4556

Макуріна Галина Іванівна – Кафедра дерматовенерології та косметології з курсом дерматовенерології і естетичної медицини ФПО Запорізького державного медичного університету
ORCID: 0000-0002-3293-2748

Дейніченко Олена Валеріївна – Кафедра акушерства і гінекології Запорізького державного медичного університету
ORCID: 0000-0002-8932-230X

Колокот Наталя Григорівна – Кафедра акушерства і гінекології Запорізького державного медичного університету
ORCID: 0000-0001-7825-1801

Чорненька Альона Сергіївна – Кафедра дерматовенерології та косметології з курсом дерматовенерології і естетичної медицини ФПО Запорізького державного медичного університету
ORCID: 0000-0003-0248-9789

Information about the authors

Sergienko Maryna Yu. – Department of Obstetrics and Gynecology Zaporizhzhia State Medical University
ORCID: 0000-0001-6795-769X

Siusiuka Volodymyr G. – Department of Obstetrics and Gynecology Zaporizhzhia State Medical University. *E-mail: svg.zp.ua@gmail.com*
ORCID: 0000-0002-3183-4556

Makurina Galyna I. – Department of Dermatovenereology and Cosmetology with a course of dermatovenereology and aesthetic medicine FPE Zaporizhzhia State Medical University
ORCID: 0000-0002-3293-2748

Deinichenko Olena V. – Department of Obstetrics and Gynecology Zaporizhzhia State Medical University
ORCID: 0000-0002-8932-230X

Kolokot Natalia G. – Department of Obstetrics and Gynecology Zaporizhzhia State Medical University
ORCID: 0000-0001-7825-1801

Chornenka Alona S. – Department of Dermatovenereology and Cosmetology with a course of dermatovenereology and aesthetic medicine FPE Zaporizhzhia State Medical University
ORCID: 0000-0003-0248-9789

REFERENCES

1. Bozdag G, Mumusoglu S, Zengin D, Karabulut E, Yildiz BO. The prevalence and phenotypic features of polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod.* 2016;31(12):2841-55. doi: 10.1093/humrep/dew218.
2. Pena AS, Witchel SF, Hoeger KM, Oberfield SE, Vogiatzi MG, Misso M, et al. Adolescent polycystic ovary syndrome according to the international evidencebased guideline. *BMC Medicine.* 2020;18(1):72. doi: 10.1186/s12916-020-01516-x.
3. Witchel SF, Oberfield S, Rosenfield RL, Codner E, Bonny A, Ibanez L, et al. The diagnosis of polycystic ovary syndrome during adolescence. *Hormone Res Paed.* 2015;83(6): 376-89. doi: 10.1159/000375530.
4. Ibanez L, Oberfield SE, Witchel S, Auchus RJ, Chang RJ, Codner E, et al. An international consortium update: pathophysiology, diagnosis, and treatment of polycystic ovarian syndrome in adolescence. *Hormone Res Paed.* 2017;88(6):371-95. doi: 10.1159/000479371.
5. Teede HJ, Misso ML, Costello MF, Dokras A, Laven J, Moran L, et al. Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod.* 2018;33(9):1602-18. doi: 10.1093/humrep/dey256.
6. Fitzgerald S, DiVasta A, Gooding H. An update on PCOS in adolescents. *Curr Opin Pediatr.* 2018;30(4):459-65. doi: 10.1097/MOP.0000000000000636.
7. Kaminskiy W, Tatarchuk TF, Dubossarska YO. National consensus on the management of patients with hyperandrogenism. *Reprod endocrinol.* 2016;4:19-31. doi: 10.18370/2309-4117.2016.30.19-31.
8. Avramenko NV, Kabachenko OV, Barkovskiy DYe, Sierykh KV. Modern aspects of management of patients with polycystic ovary syndrome. *Zaporozhye Med J.* 2020;22(123):865-73. doi: 10.14739/2310-1210.2020.6.218474.
9. Sergiyenko MYu, Yakovleva EB, Mironenko DM. Diagnosis and treatment of polycystic ovary syndrome in pediatric gynecology. *Int J Endocrinol.* 2015;2:158-61. doi: 10.22141/2224-0721.2.66.2015.75457.
10. TEED E H, Misso M, Costello M, Dokras A, Laven J, Moran L, et al. International evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome 2018. Melbourne, Australia: Monash University; 2018. 201 p.
11. Siusiuka VG, Sergiyenko MYu, Makurina GI, Yershova OA, Chornenka AS. Polycystic ovary syndrome: clinical and pathogenetic aspects of a multidisciplinary problem. *Reprod Health Woman.* 2021;2(47):7-14.
12. Balen AH, Morley LC, Misso M, Franks S, Legro RS, Wijayarathne CN, et al. The management of anovulatory infertility in women with polycystic ovary syndrome: an analysis of the evidence to support the development of global WHO guidance. *Hum Reprod Update.* 2016;22(6):687-708. doi: 10.1093/humupd/dmw025.
13. Siusiuka VG, Sergiyenko MYu, Makurina GI, Yershova OA. Androgenic profile in women with acne associated with polycystic ovary syndrome. Actual problems of biochemistry. Collection of materials of the scientific-practical conference with international participation. Grodno; 2021, p. 237-40.
14. Syusyuka VG, Sergiyenko MY, Makurina GI, Yershova OA, Chornenka AS. Characteristics of phenotypes (clinical variants) of polycystic ovary syndrome in women of reproductive age. *Reprod Health Woman.* 2021;2(47):27-31. doi: 10.30841/2708-8731.2.2021.232519.
15. Veropotvelyan PN, Veropotvelyan NP, Osadchuk OH. Hyperandrogenism and its management. *J Med Aspects Women's Health.* 2011;5(45):51-7.
16. Kim JY, Tfiayli H, Michaliszyn SF, Lee S, Nasr A, Arslanian S. Anti-Müllerian Hormone in Obese Adolescent Girls with Polycystic Ovary Syndrome. *J Adolesc Health.* 2017;60(3):333-9. doi: 10.1016/j.jadohealth.2016.10.015.
17. Feldman RA, O'Neill K, Butts SF, Dokras A. Anti-Müllerian hormone levels and cardiometabolic risk in young women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2017;107(1):276-81. doi: 10.1016/j.fertnstert.2016.10.009.
18. Reinehr T., Kulle A., Rothermel J, Knop C, Lass N, Bosse C, et al. Weight loss in obese girls with polycystic ovarian syndrome is associated with a decrease in anti-Müllerian hormone concentrations. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2017;87(2):185-93. doi: 10.1111/cen.13358.
19. Dokras A, Stener-Victorin E, Yildiz BO, Li R, Ottey S, Shah D, et al. Androgen Excess- Polycystic Ovary Syndrome Society: position statement on depression, anxiety, quality of life, and eating disorders in polycystic ovary syndrome. *Fertility and Sterility.* 2018;109(5):888-99. doi: 10.1016/j.fertnstert.2018.01.038.
20. Lang AY, Boyle JA, Fitzgerald GL, Teede H, Mazza D, Moran LJ, et al. Optimizing preconception health in women of reproductive age. *Minerva Ginecologica.* 2018;70(1):99-119. doi: 10.23736/S0026-4784.17.04140-5.
21. Larsson I, Hulthen L, Landen M, Palsson E, Janson P, Stener-Victorin E. Dietary intake, resting energy expenditure, and eating behavior in women with and without polycystic ovary syndrome. *Clin Nutr.* 2016;35(1):213-8. doi: 10.1016/j.clnu.2015.02.006.
22. National Guideline Alliance. *Eating Disorders: Recognition and Treatment.* London: NICE; 2017.
23. Doubossarskaya ZM. Discussion of new approach to the management of polycystic ovary syndrome. *Health Woman.* 2017;6(122):45-8. doi: 10.15574/HW.2017.122.45
24. Semenyna GB. Endocrine and metabolic disorders in women with polycystic ovary syndrome and new possibilities of their correction. *Reprod Endocrinol.* 2016;6(32):69-76. doi: 10.18370/2309-4117.2016.32.69-76.
25. Pundir J, Psaroudakis D, Savnur P, Bhide P, Sabatini L, Teede H, et al. Inositol treatment of anovulation in women with polycystic ovary syndrome: a meta-analysis of randomised trials. *BJOG.* 2018;125(3):299-308. doi: 10.1111/1471-0528.14754.
26. Unfer V, Nestler JE, Kamenov ZA, Prapas N, Facchinetti F. Effects of Inositol(s) in Women with PCOS: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials. *Int J Endocrinol.* 2016;2016:1849162. doi: 10.1155/2016/1849162.
27. Morley LC, Tang T, Yasmin E, Norman RJ, Balen AH. Insulin-sensitising drugs (metformin, rosiglitazone, pioglitazone, D-chiro-inositol) for women with polycystic ovary syndrome, oligo amenorrhoea and subfertility. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;11(11):CD003053. doi: 10.1002/14651858.CD003053.pub6.
28. Zhuk SI, Gordiychuk AB. PCOS: phenotypes, visceral obesity and a personalized approach in the prescription of COC. *Reprod Endocrinol.* 2018;2:34-41. doi: 10.18370/2309-4117.2018.40.34-41.
29. Skovlund CW, Mørch LS, Kessing LV, Lidegaard O. Association of Hormonal Contraception With Depression. *JAMA Psychiatry.* 2016;73(11):1154-62. doi: 10.10101/jamapsychiatry.2016.2387.
30. FSRH Clinical Guideline. *FSRH Clinical Guideline: Combined Hormonal Contraception (January 2019, Amended November 2020).* Faculty of Sexual & Reproductive Healthcare: FSRH; 2020. p. 108.
31. Al Khalifah RA, Florez ID, Dennis B, Thabane L, Bassilios E. Metformin or Oral Contraceptives for Adolescents With Polycystic Ovarian Syndrome: A Meta-analysis. *Pediatrics.* 2016;137(5):e20154089. doi: 10.1542/peps.2015-4089.
32. Pena AS, Doherty DA, Atkinson HC, Hickey M, Norman RJ, Hart R. The majority of irregular menstrual cycles in adolescence are ovulatory: results of a prospective study. *Archives of Disease in Childhood.* 2018;103(3):235-9. doi: 10.1136/archdischild-2017-312968.
33. De Bastos M, Stegeman BH, Rosendaal FR, Van Hylckama VA, Helmerhorst FM, Stijnen T, et al. Combined oral contraceptives: venous thrombosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;3:CD010813. doi: 10.1002/14651858.CD010813.pub2.
34. World Health Organization. *Quick reference chart for the WHO medical eligibility criteria for contraceptive use.* [Internet]. Geneva: WHO; 2016. p. 276. Available from: <https://www.fptraining.org/resources/quick-reference-chart-who-medical-eligibility-criteria-contraceptive-use>.
35. Kalugina LV, Yusko TI. Myo-inositol: therapeutic possibilities and pregravid preparation in women with pcos. *Reprod Endocrinol.* 2018;4:40-5. doi: 10.18370/2309-4117.2018.42.40-45.
36. Bonnet F, Scheen A. Understanding and overcoming metformin gastrointestinal intolerance. *Diabetes Obes Metab.* 2017;19(4):473-81. doi: 10.1111/dom.12854.
37. Mehrabian F, Ghasemi-Tehrani H, Mohamadkhani M, Moeinoddini M, Karimzadeh P. Comparison of the effects of metformin, flutamide plus oral contraceptives, and simvastatin on the metabolic consequences of polycystic ovary syndrome. *J Res Med Sci.* 2016;23(21):7. doi: 10.4103/1735-1995.177354.
38. Ollila MM, West S, Kein nen-Kiukaan-niemi S, Jokelainen J, Auvinen J, Puukka K, et al. Overweight and obese but not normal weight women with PCOS are at increased risk of Type 2 diabetes mellitus—a prospective, populationbased cohort study. *Hum Reprod.* 2017;32(2):423-31. doi: 10.1093/humrep/dew329.

Стаття надійшла до редакції 14.03.2022. – Дата першого рішення 17.03.2022. – Стаття подана до друку 20.04.2022

Менструація у дівчат і підлітків: запровадження оцінки менструального циклу як життєво важливого показника стану здоров'я

Погляд комітету експертів Американського коледжу акушерів і гінекологів

The American College of Obstetricians and Gynecologists. Номер 651.

Грудень 2015, повторне затвердження у 2020. Комітет з Охорони здоров'я підлітків

Адаптовано Пахаренко Л.В.

Американська Академія Педіатрії схвалює цей документ. Даний документ відображає новітні концепції безпеки пацієнтів, і до нього можуть бути внесені зміни. Інформація, яка наведена у ньому, не повинна сприйматись як така, що є винятковою для обов'язкового дотримання щодо лікування або інших дій.

Незважаючи на відмінності у різних країнах світу та у США, середній вік настання менархе залишається відносно стабільним — від 12 до 13 років. Це стосується групи населення, яке добре харчується та проживає у розвинених країнах. Фактори навколишнього середовища, включаючи соціально-економічні умови, харчування та доступ до профілактичних медичних послуг, можуть вплинути на термін настання та перебіг статевого дозрівання.

Низка захворювань може спричинити аномальну маткову кровотечу, час виникнення якої важко передбачити, як і об'єм крововтрати. Лікарі повинні інформувати дівчат та осіб, які доглядають за ними (наприклад батьків або опікунів), як може перебігати перша менструація та про можливі відхилення у межах норми стосовно тривалості циклу при наступних менструаціях. Виявлення аномальних менструальних циклів у підлітковому віці може покращити ранню діагностику потенційних проблем зі здоров'ям у дорослому віці. Лікарі мають розуміти параметри менструального циклу у дівчат-підлітків, вміти розрізняти нормальну та аномальну менструацію і знати, як оцінити дівчинку-підлітка як пацієнта. Урахуванням параметрів менструального циклу як додаткових життєво важливих показників лікарі підкреслюють його вагомість в оцінюванні загального стану здоров'я для пацієнток та осіб, які доглядають за ними.

Висновки та рекомендації

Виходячи із зазначеної інформації, Американський коледж акушерів і гінекологів надає наступні висновки та рекомендації:

- Лікарі повинні інформувати дівчат та осіб, які доглядають за ними (наприклад батьків чи опікунів), як може перебігати перша менструація та про можливі відхилення у межах норми стосовно тривалості циклу при наступних менструаціях.
- При появі менструацій у дівчат лікарі повинні спитати під час кожного профілактичного візиту або кожного звернення по медичну допомогу про перший день останньої менструації та опитати про характеристику менструального циклу.
- Виявлення аномальних менструальних циклів у підлітковому віці може покращити ранню діагностику потенційних проблем зі здоров'ям у дорослому віці.
- Лікарі мають розуміти параметри менструального циклу у дівчат-підлітків, вміти розрізняти нормальну та аномальну менструацію і знати, як оцінити дівчинку-підлітка як пацієнта.

Передумови

Молодим дівчатам та особам, які доглядають за ними (наприклад батькам або опікунам), часто важко визначити, що є нормальним менструальним циклом,

або оцінити кровотечу. Пацієнти та особи, які доглядають за ними, можуть не знати нормальних параметрів менструації. Пацієнтки також можуть не повідомляти особам, які доглядають за ними, про розлади менструального циклу або затримку менструації. Крім того, пацієнт часто не хоче обговорювати дану тему з особою, яка доглядає за ним, хоча може довіритися іншій дорослій людині.

Деякі дівчата-підлітки можуть звертатися по медичну допомогу з приводу змін циклу, які насправді знаходяться у межах норми, або можуть не підозрювати, що менструальна кровотеча є аномальною і може бути пов'язана із серйозними медичними проблемами, які можуть мати довгострокові наслідки для здоров'я.

Лікарі також можуть не знати про відхилення у межах норми стосовно тривалості менструального циклу та обсягу крововтрати у підлітковому віці. Клініцисти, які впевнені у своїх знаннях щодо закономірностей перебігу перших менструацій, зможуть надавати дану інформацію своїм пацієнткам частіше і при цьому докладати менше зусиль; дівчата, які обізнані щодо менархе та перших менструацій, відчуватимуть менше занепокоєння при їхній появі [1].

Урахуванням параметрів менструального циклу як додаткових життєво важливих показників лікарі підкреслюють його вагомість в оцінюванні загального стану здоров'я для пацієнток та осіб, які доглядають

за ними. Подібно до того, як відхилення у показниках артеріального тиску, частоти серцевих скорочень або частоти дихання можуть бути ключовими для діагностики потенційно серйозних захворювань, виявлення аномальних менструальних циклів у підлітковому віці може покращити ранню діагностику потенційних проблем зі здоров'ям у дорослому віці.

Нормальні менструальні цикли

Менархе

Незважаючи на відмінності у різних країнах світу та у США, середній вік настання менархе залишається відносно стабільним – від 12 до 13 років. Це стосується групи населення, яка добре харчується та проживає у розвинених країнах (табл. 1) [2, 3]. Результати опитувань, пов'язані з Національним дослідженням здоров'я та харчування у США, не встановили суттєвих змін середнього віку настання менархе за останні 30 років, за винятком представниць чорношкірого неіспаномовного населення, у яких відзначено, що середній вік настання менархе менше на 5,5 місяця, ніж було 30 років тому [2].

Дослідження встановили, що більш високий приріст індексу маси тіла у дитинстві пов'язаний з більш раннім початком статевого дозрівання [4, 5], що може бути результатом досягнення мінімально необхідного індексу маси тіла у більш ранньому віці. Фактори навколишнього середовища, включаючи соціально-економічні умови, харчування та доступ до профілактичних медичних послуг, можуть вплинути на термін настання та перебіг статевого дозрівання [6]. Менархе зазвичай настає протягом 2–3 років після телархе (розвиток грудних залоз): на IV стадії розвитку грудних залоз за Таннером і рідко – до III стадії за Таннером [7]. Менархе настає до 15 років у 98% жінок [2]. Оцінювання первинної аменореї слід розглянути для будь-якого підлітка, у якого менархе не настало у віці 15 років або протягом 3 років після телархе. Також слід оцінити відсутність розвитку грудних залоз у дівчат до 13 років [8].

Тривалість циклу та овуляція

Менструальні цикли часто нерегулярні у підлітковому віці, особливо у період від першого до другого циклу. Кровотеча у більшості жінок під час першої менструації триває від 2 до 7 днів [9, 10]. Незрілість гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникової вісі у перші роки після менархе часто призводить до ановуляції, і цикли можуть бути дещо тривалими. Однак тривалість 90% циклів буде у межах 21–45 днів [11], хоча можуть виникати і короткі цикли тривалістю менше 20 днів і

довгі цикли тривалістю більше 45 днів. На третій рік після менархе 60–80% менструальних циклів тривають 21–34 дні, як це характерно для дорослих [10–12].

Аномальна маткова кровотеча

Низка захворювань може спричинювати аномальну маткову кровотечу, час виникнення якої важко передбачити, як і об'єм крововтрати. Лікарі повинні інформувати дівчат та осіб, які доглядають за ними (наприклад батьків або опікунів), як може перебігати перша менструація та про можливі відхилення у межах норми стосовно тривалості циклу при наступних менструаціях. Хоча тривалий інтервал між циклами є поширеним явищем у підлітковому віці і виникає внаслідок ановуляції, статистичні дані свідчать, що у дівчат і підлітків аменорея більше 3 місяців або 90 днів (95-й перцентиль для тривалості циклу) спостерігається рідко. Необхідно провести обстеження дівчат і підлітків, у яких інтервал між менструаціями становить більше 3 місяців.

Хоча експерти зазвичай повідомляють, що у середньому обсяг крововтрати під час менструації становить 30 мл протягом циклу і що хронічна втрата крові понад 80 мл пов'язана з анемією, це має обмежене клінічне застосування, оскільки більшість жінок не можуть визначити обсяг крововтрати. Менструальні виділення, які потребують заміни гігієнічних засобів кожні 1–2 години, вважаються надмірними, особливо якщо вони тривають більше 7 днів підряд.

Аномальні маткові кровотечі можуть бути спричинені овуляторною дисфункцією, а характер кровотеч може варіювати від аменореї до нерегулярних рясних менструальних кровотеч. Хоча овуляторна дисфункція є певною мірою фізіологічною у перші кілька років після менархе, вона може бути пов'язана з ендокринопатіями внаслідок порушення гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникової вісі, такими, як синдром полікістозних яєчників і захворювання щитоподібної залози, а також із психічним стресом і розладами харчової поведінки [13, 14].

Тяжкі менструальні кровотечі зазвичай пов'язані з ановуляцією, а також з коагулопатіями (включаючи хворобу Віллебрандта, порушення функції тромбоцитів та інші захворювання крові) або іншими серйозними патологіями (включаючи печінкову недостатність) і, рідко, злюкисними новоутвореннями [15–19]. Перелік потенційних причин аномальних маткових кровотеч у підлітків наведений у табл. 2. При цьому слід виключити стан вагітності, травми під час сексу та інфекції, що передаються статевим шляхом, навіть якщо пацієнт зазначає відсутність статевих відносин в анамнезі.

Таблиця 1

Нормальні параметри менструального циклу у дівчат-підлітків

Менархе (середній вік)	12,43 року
Середнє значення інтервалу між циклами	32,2 доби у перший гінекологічний рік
Інтервал між менструаціями	Переважно 21–45 днів
Тривалість менструальної кровотечі	7 днів або менше
Використання гігієнічних засобів	Від трьох до шести прокладок або тампонів на добу

Причини аномальних маткових кровотеч у дівчат-підлітків

- Вагітність
- Незрілість гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникової системи
- Ановуляція на фоні гіперандрогенії (наприклад, синдром полікістозних яєчників, вроджена гіперплазія надниркових залоз або андрогенпродукувальні пухлини)*
- Коагулопатія (наприклад, хвороба Віллебрандта, порушення функції тромбоцитів, інші захворювання крові або печінкова недостатність)†
- Дисфункція гіпоталамуса (наприклад, розлади харчової поведінки [ожиріння, недостатня маса тіла або значна швидка втрата маси тіла] або дисфункція гіпоталамуса на фоні стресу)
- Гіперпролактинемія
- Патологія щитоподібної залози
- Первинні захворювання гіпофіза
- Первинна оваріальна недостатність‡
- Ятрогенні фактори (наприклад, вторинний вплив радіації або хіміотерапії)
- Медикаменти (наприклад, гормональна контрацепція або вживання антикоагулянтів)
- Інфекції, що передаються статевим шляхом (наприклад, цервіцит)
- Злоякісна патологія (наприклад, естрогенпродукувальні пухлини яєчників, андрогенпродукувальні пухлини або рабдоміосаркома)
- Травми матки

* See Polycystic ovary syndrome. ACOG Practice Bulletin No. 108. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Obstet Gynecol* 2009;114:936–49 (<http://www.acog.org/-/media/Practice-Bulletins/Committee-on-Practice-Bulletins---Gynecology/pb108.pdf?dmc=1&ts=20150918T1543541376>) and Management of adnexal masses. ACOG Practice Bulletin No. 83. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Obstet Gynecol* 2007;110:201–14 (<http://www.acog.org/-/media/Practice-Bulletins/Committee-on-Practice-Bulletins-Gynecology/pb083.pdf?dmc=1&ts=20150918T1547432631>).

† See Von Willebrand disease in women. Committee Opinion No. 580. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Obstet Gynecol* 2013;122:1368–73 (<http://www.acog.org/-/media/Committee-Opinions/Committee-on-Adolescent-Health-Care/co580.pdf?dmc=1&ts=20150918T1548433882>).

‡ See Primary ovarian insufficiency in adolescents and young women. Committee Opinion No. 605. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Obstet Gynecol* 2014;123:193–7 (<http://www.acog.org/-/media/Committee-Opinions/Committeeon-Adolescent-Health-Care/co605.pdf?dmc=1&ts>).

Попереджувальні заходи

Лікарі повинні надавати інформацію про статеве дозрівання дітям та особам, які доглядають за ними, під час їхнього звернення по медичну або профілактичну допомогу, починаючи з віку 7 та 8 років [20]. Лікарі повинні зібрати анамнез і проводити повне обстеження щорічно, включаючи огляд зовнішніх статевих органів.

Важливо поінформувати дівчат та осіб, які доглядають за ними, що таке фізіологічний перебіг статевого дозрівання та нормальний менструальний цикл. Клініцисти повинні пояснити, що у жінок менструація починається приблизно через 2–3 роки після початку розвитку грудних залоз. Дівчата-підлітки повинні знати, що менструація є нормальною частиною розвитку, та бути обізнаними щодо правильного користування гігієнічними засобами та обсягу нормальної крововтрати. Бажано, щоб особи, які доглядають за дівчатами-підлітками, та лікарі брали участь у цьому навчальному процесі.

Оцінювання пацієнта

У підлітковому віці необхідні профілактичні візити до лікаря, щоб розпочати діалог і створити середовище, у якому пацієнтка може відчувати себе комфортно, брати на себе відповідальність за своє репродуктивне здоров'я і бути впевненою, що її проблеми розглядатимуться у конфіденційних умовах [20, 21]. Ураховуючи те, що менархе є важливою віхою у фізичному розвитку, лікарі повинні інформувати дівчат та осіб, які доглядають за ними (наприклад батьків або опікунів), як може перебігати перша менструація та про можливі відхилення у межах норми стосовно тривалості циклу при наступних менструаціях.

За появи менструації у дівчат лікарі повинні спитати під час кожного профілактичного візиту або кожного звернення по медичну допомогу про перший день останньої менструації та опитати про характеристику менструального циклу. Цю інформацію по-

Порушення менструального циклу, які можуть вимагати оцінювання

Менструації, які:

- не почались протягом 3 років після телархе
- не почались до 14 років за наявності ознак гірсутизму
- не почались до 14 років у дівчат з даними в анамнезі або за виявлення під час обстеження фактів про надмірні фізичні навантаження або розлади харчування
- не почались до 15 років
- виникають частіше, ніж кожний 21 день, або рідше, ніж кожні 45 днів
- відбуваються з інтервалом у 90 днів навіть для одного циклу
- тривають більше 7 днів
- вимагають частой заміни прокладок або тампонів (промокання гігієнічних засобів кожні 1–2 години)
- є рясними та за даними в анамнезі супроводжуються промоканнями, або кровотечею, або за даними сімейного анамнезу – кровотечами

трібно включити разом з іншими життєво важливими параметрами огляду пацієнта в історію хвороби; лікарі мають підкреслити вагомість клінічних параметрів менструального циклу, адже вони відображають загальний стан здоров'я.

Може бути корисним попросити пацієнтку записати графік її менструального циклу, особливо якщо анамнез менструальних циклів занадто розмитий або неточний. Необхідно наголосити на важливості точної фіксації даних циклу. Також пацієнтку необхідно поінформувати про те, що можна вважати аномальним менструальним циклом. Лікарі повинні пояснити, що тривалість циклу вираховується від першого дня менструації до першого

дня наступної менструації і вона може змінюватися залежно від циклу, оскільки це часто призводить до непорозуміння між пацієнтами та лікарями.

Використання технологій може полегшити записаних менструального циклу; існує низка простих програм, розроблених для цієї мети, для використання у смартфоні. Лікарі мають розуміти параметри менструального циклу у дівчат-підлітків, вміти розрізнити нормальну та аномальну менструацію і знати, як оцінити дівчинку-підлітка як пацієнта.

Порушення менструального циклу, які свідчать про необхідність подальшого оцінювання, наведені у табл. 3.

ПОСИЛАННЯ

1. Frank D, Williams T. Attitudes about menstruation among fifth-, sixth-, and seventh-grade pre- and post-menarcheal girls. *J Sch Nurs* 1999;15:25–31.
2. Chumlea WC, Schubert CM, Roche AF, Kulin HE, Lee PA, Himes JH, et al. Age at menarche and racial comparisons in US girls. *Pediatrics* 2003;111:110–3.
3. Finer LB, Philbin JM. Trends in ages at key reproductive transitions in the United States, 1951–2010. *Womens Health Issues* 2014;24:e271–9.
4. He Q, Karlberg J. BMI in childhood and its association with height gain, timing of puberty, and final height. *Pediatr Res* 2001;49:244–51.
5. Wang Y. Is obesity associated with early sexual maturation? A comparison of the association in American boys versus girls. *Pediatrics* 2002;110:903–10.
6. Apter D, Hermanson E. Update on female pubertal development. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2002;14:475–81.
7. Biro FM, Huang B, Crawford PB, Lucky AW, Striegel-Moore R, Barton BA, et al. Pubertal correlates in black and white girls. *J Pediatr* 2006;148:234–40.
8. Reindollar RH, Byrd JR, McDonough PG. Delayed sexual development: a study of 252 patients. *Am J Obstet Gynecol* 1981;140:371–80.
9. Flug D, Largo RH, Prader A. Menstrual patterns in adolescent Swiss girls: a longitudinal study. *Ann Hum Biol* 1984;11:495–508.
10. Widholm O, Kantero RL. A statistical analysis of the menstrual patterns of 8,000 Finnish girls and their mothers. *Acta Obstet Gynecol Scand Suppl* 1971;14:(suppl 14):1–36.
11. World Health Organization multicenter study on menstrual and ovulatory patterns in adolescent girls. II. Longitudinal study of menstrual patterns in the early postmenarcheal period, duration of bleeding episodes and menstrual cycles. World Health Organization Task Force on Adolescent Reproductive Health. *J Adolesc Health Care* 1986;7:236–44.
12. Hickey M, Balen A. Menstrual disorders in adolescence: investigation and management. *Hum Reprod Update* 2003;9:493–504.
13. Diagnosis of abnormal uterine bleeding in reproductive-aged women. Practice Bulletin No. 128. American College of Obstetrics and Gynecology. *Obstet Gynecol* 2012;120:197–206.
14. Munro MG, Critchley HO, Broder MS, Fraser IS. FIGO classification system (PALM-COEIN) for causes of abnormal uterine bleeding in nongravid women of reproductive age. FIGO Working Group on Menstrual Disorders. *Int J Gynaecol Obstet* 2011;113:3–13.
15. Von Willebrand disease in women. Committee Opinion No. 580. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Obstet Gynecol* 2013;122:1368–73.
16. Ahuja SP, Hertweck SP. Overview of bleeding disorders in adolescent females with menorrhagia. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2010;23:S15–21.
17. Seravalli V, Linari S, Peruzzi E, Dei M, Paladino E, Bruni V. Prevalence of hemostatic disorders in adolescents with abnormal uterine bleeding. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2013;26:285–9.
18. Mills HL, Abdel-Baki MS, Teruya J, Dietrich JE, Shah MD, Mahoney D Jr, et al. Platelet function defects in adolescents with heavy menstrual bleeding. *Haemophilia* 2014;20:249–54.
19. Diaz R, Dietrich JE, Mahoney D Jr, Yee DL, Srivaths LV. Hemostatic abnormalities in young females with heavy menstrual bleeding. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2014;27:324–9.
20. Hagan JF, Shaw JS, Duncan P, editors. Bright Futures: guidelines for health supervision of infants, children, and adolescents, 3rd ed. Pocket guide. Elk Grove Village (IL): American Academy of Pediatrics; 2008. Available at: http://bright-futures.aap.org/pdfs/bf3%20pocket%20guide_final.pdf. Retrieved December 8, 2014.
21. The initial reproductive health visit. Committee Opinion No. 598. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Obstet Gynecol* 2014;123:1143–7.

Вітамінний комплекс
на всіх етапах вагітності

Сумавіт

матерна

інноАКТИВНИЙ
фолат

 Quatrefolic®
4-те покоління



ОМЕГА-3
вже з етапу
планування



Сумавіт. 30 капсул. Склад: глюкозамінова сіль (6S)-5-метилтетрагідрофолату (Кватрефолік/Quatrefolic®), йод, вітамін В₁, вітамін В₂, вітамін В₆, вітамін В₁₂, вітамін D₃, вітамін Е, кальцій, ДГК, ЕПК. Не є лікарським засобом. Free Sale Certificate – Сумавіт матерна від 12.12.2019 р.

* Quatrefolic® – зареєстрована торговельна марка Gnosis, www.quatrefolic.com.

Виробник: **mibe** GmbH Arzneimittel, Німеччина
Представник в Україні: ТОВ «Мібе Україна», 01021, м. Київ, Кловський узвіз, 13
Тел./факс: (044) 254-39-36(38).

Інформація надається для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ, лікарів та фармацевтичних працівників, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики.

mibe

Йодомарин®

калію йодид



ПРОФІЛАКТИКА РОЗВИТКУ ДЕФІЦИТУ ЙОДУ:

- у період вагітності^{1,2}
- у період годування груддю^{1,2}
- у дорослих та дітей^{1,2}

Інформація про безрецептурний лікарський засіб, призначена для медичних та фармацевтичних працівників. Інформація призначена для розповсюдження на конференціях та спеціалізованій пресі для медичних та фармацевтичних працівників.

Скорочена інструкція для медичного застосування препарату
ЙОДОМАРИН® 100 (IODOMARIN® 100), ЙОДОМАРИН® 200 (IODOMARIN® 200)

Склад: 1 таблетка 100 містить калію йодиду 131 мкг, що відповідає йодиду 100 мкг або 1 таблетка 200 містить калію йодиду 262 мкг, що відповідає 200 мкг йодиду; допоміжні речовини: лактози моногідрат, магнію карбонат основний, желатин, натрію крохмальгіколят (тип А), кремнію діоксид колоїдний безводний, магнію стеарат. **Лікарська форма.** Таблетки. **Фармакотерапевтична група.** Лікарські засоби для лікування захворювань щитоподібної залози. Тиреоїдні лікарські засоби. Лікарські засоби йоду. Код АТХ Н03С А. **Показання.** Профілактика розвитку дефіциту йоду, у тому числі у новонароджених і немовлят, та дорослих осіб молодого віку. Профілактика рецидиву йододефіцитного зоба після хірургічного лікування, а також після завершення комплексного лікування лікарськими засобами гормонів щитоподібної залози. Лікування дифузного еутиреоїдного йододефіцитного зоба у дітей, у тому числі у новонароджених і немовлят, та дорослих осіб молодого віку. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до йоду або до будь-якого з допоміжних компонентів лікарського засобу. Виражений гіпертиреоз. У разі латентного гіпертиреозу протипоказано застосовувати лікарський засіб у дозах, що перевищують 150 мкг йоду на добу. У разі автономної аденоми, а також фокальних та дифузних автономних вузликів щитоподібної залози протипоказано застосовувати лікарський засіб у дозі від 300 до 1000 мкг йоду на добу (за винятком передопераційної йодотерапії з метою блокади щитоподібної залози за Пламером). Туберкульоз легень. Геморагічний діатез. Герпетичний дерматит Дюринга (синдром Дюринга-Брока). **Побічні реакції.** При профілактичному застосуванні йодиду у будь-якому віці, а

також при терапевтичному застосуванні у немовлят та дітей небажаних ефектів, як правило, не спостерігається. Проте при наявності великих вузликів автономної щитоподібної залози і при призначенні йоду у дозових дозах, що перевищують 150 мкг, повністю виключити появу вираженого гіпертиреозу неможливо. З боку імунної системи: реакції гіперчутливості (такі, наприклад, як риніт, спричинений йодом, бульозна або туберозна йододерма, експлозивний дерматит, ангіоневротичний набряк, гарячка, акне і припухлість слинних залоз). Повний перелік побічних реакцій з боку імунної, ендокринної системи та інші знаходяться в інструкції для медичного застосування препарату Йодомарин® 100, Йодомарин® 200. **Спосіб застосування.** Таблетки приймати після їди та запивати достатньою кількістю рідини, наприклад, склянкою води. Немовлятам та дітям до 3-х років лікарський засіб можна давати у подрібненому вигляді. **Категорія відпуску.** Без рецепта.

Обов'язково уважно ознайомтеся з повною інструкцією для медичного застосування лікарських засобів ЙОДОМАРИН® 100 від 30.11.2018 №2237, РП №UA/0156/01/01, ЙОДОМАРИН® 200 від 06.03.2018 № 450, РП № UA/0156/01/02, а саме з повним переліком протипоказань, побічних реакцій та особливостей застосування.

Виробник: БЕРЛІН-ХЕМІ АГ, Глінікер Вер 125, 12489 Берлін, Німеччина.

** Згідно даних роздрібною аудиту Системи дослідження ринку «Фармак-плорер» з продажів усіх препаратів групи АТХ код ЗНО3С за 2021 р.

UA_Jod_01-2022_V1_Press. Матеріал затверджено 09.02.2022.

1. Інструкція для медичного застосування препарату ЙОДОМАРИН® 100 від 30.11.2018 №2237, РП № UA/0156/01/01;

2. Інструкція для медичного застосування препарату ЙОДОМАРИН® 200 від 06.03.2018 № 450, РП № UA/0156/01/02.



Представництво «БЕРЛІН-ХЕМІ/А. МЕНАРИНІ УКРАЇНА ГмБХ»

Адреса: м. Київ, вул. Березняківська, 29, тел.: (044) 494-3388, факс: (044) 494-3389.



**BERLIN-CHEMIE
MENARINI**