

## REPRODUCTIVE HEALTH OF WOMAN

3 (58)/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 №4 від 18.05.2022

Підписано до друку 31.05.2022.

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. Свінціцький  
Г.О. Слабкий  
О.І. Соловійов  
А.А. Суханова  
В.Г. Сюсюка  
Т.Ф. Татарчук  
Р.О. Ткаченко  
В.О. Товстановська  
К.Г. Хажилєнко  
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

3 (58)/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 №4 from 18.05.2022

Passed for printing 31.05.2022.

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,**  
Dr. med. Sciences, 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 LAYOUT

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 3 (58)/2022

## **TOPICAL ISSUES**

---

**Evaluation of the hemostasis system in pregnant women with placental dysfunction by the method of rotational thromboelastometry**  
I.V. Us, S.I. Zhuk, S.V. Demyanyuk .....6

**Hormone therapy in primary ovarian insufficiency**  
American College of Obstetricians and Gynecologists ..... 12

## **TO HELP A PRACTICAL DOCTOR**

---

**Effect of hysterectomy on the function of saved ovaries and correction of hormonal imbalance**  
O.M. Proshchenko, I.B. Ventskivska..... 18

**Immunomorphological signs of chronic endometritis in patients after failed attempts of auxiliary reproductive technologies**  
T.G. Romanenko, A.D. Haiduk.....27

## **OBSTETRICS**

---

**Indicators of angiogenesis and hormonal profile in pregnant women with chronic hypertension in the first trimester**  
O.V. Deinichenko, V.G. Siusiuka,  
Yu.Ya. Krut, N.V. Gaidai,  
M.I. Pavlyuchenko, V.A. Puchkov,  
O.A. Bohomolova .....34

**Dynamics of mother–placenta–fetus system functioning in pregnant women with a history of sexually transmitted infections**  
O.I. Krotik ..... 40

## **LECTURES AND REVIEWS**

---

**Prospective directions for creating a strategy for effective medicine prevention of preeclampsia (Literature review)**  
D.G. Konkov, G.V. Bevz, A.O. Piskun,  
O.V. Bodnarchuk ..... 49

# ЗМІСТ 3 (58)/2022

## **АКТУАЛЬНІ ТЕМИ**

---

**Оцінювання системи гемостазу у вагітних із плацентарною дисфункцією методом ротаційної тромбоеластометрії**  
І.В. Ус, С.І. Жук, С.В. Демянюк ..... 6

**Гормональна терапія первинної оваріальної недостатності**  
Погляд комітету експертів Американського коледжу акушерів і гінекологів ..... 12

## **НА ДОПОМОГУ ЛІКАРЮ-ПРАКТИКУ**

---

**Вплив гістеректомії на функцію збережених яєчників та корекція гормонального дисбалансу**  
О.М. Прощенко, І.Б. Венцківська ..... 18

**Імуноморфологічні ознаки хронічного ендометриту у пацієнок після невдалих спроб застосування допоміжних репродуктивних технологій**  
Т.Г. Романенко, А.Д. Гайдук ..... 27

## **АКУШЕРСТВО**

---

**Indicators of angiogenesis and hormonal profile in pregnant women with chronic hypertension in the first trimester**  
O.V. Deinichenko, V.G. Siusiuka, Yu.Ya. Krut, N.V. Gaidai, M.I. Pavlyuchenko, V.A. Puchkov, O.A. Bohomolova ..... 34

**Динаміка показників функціонування системи мати–плацента–плід у вагітних з інфекціями, що передаються статевим шляхом, в анамнезі**  
О.І. Кротік ..... 40

## **ЛЕКЦІЇ ТА ОГЛЯДИ**

---

**Перспективні напрямки для створення стратегії ефективної медикаментозної профілактики прееклампсії (Огляд літератури)**  
Д.Г. Коньков, Г.В. Бевз, А.О. Пісун, О.В. Боднарчук ..... 49

**ВИМОГИ ДО ПОДАННЯ НАУКОВИХ СТАТЕЙ** ..... 62



## **Виповнюється 75 років від дня народження доктора медичних наук, професора Астахова Володимира Михайловича,**

*який понад 50 років свого професійного життя поєднує з Донецьким національним медичним університетом, де завдяки високому професіоналізму, сумлінності, відданості справі досягнув значних успіхів у науковій, практичній, педагогічній діяльності та став прикладом служіння медицині, науці, людям для своїх численних учнів і колег*

**Володимир Михайлович Астахов** народився 23 липня 1947 року. Після закінчення Донецького державного медичного інституту у 1976 році був лікарем-інтерном акушером-гінекологом у МЛ №17 м. Донецька. З 1977 року і донині працює у Донецькому національному медичному університеті МОЗ України; пройшов шлях від старшого лаборанта, асистента, доцента, професора до завідувача кафедри акушерства та гінекології.

У 1986 році у Науково-дослідному інституті педіатрії, акушерства та гінекології АМН України В.М. Астахов захистив кандидатську дисертацію «Тактика підготовки до пологів та профілактика плацентарної недостатності при перенесуваній вагітності». З 1993 до 1996 року – докторант НДІ ПАГ АМН України, його науковий консультант – член-кореспондент АМН України професор Омелян Трохимович Михайленко; успішно захистив докторську дисертацію за темою «Вагітність і пологи у жінок з психоемоційним стресом».

Володимир Михайлович паралельно навчався у Донецькому інституті післядипломної освіти інженерно-педагогічних працівників АПН України та у 1998 році отримав кваліфікацію «Психолог». У 2001 році В.М. Астахову присвоєно вчене звання професора кафедри акушерства та гінекології; з 2004 року він очолив кафедру акушерства та гінекології. У 2014 році у зв'язку з подіями, що відбувалися на Донбасі, переїхав зі своїми учнями та у складних умовах відновив роботу кафедри, продовжуючи працювати завідувачем кафедри акушерства та гінекології переміщеного Донецького національного медичного університету МОЗ України.

Професор Астахов В. М. – висококваліфікований акушер-гінеколог, відомий в Україні та за її межами вчений і практик, який має вагомі досягнення у вирішенні проблем теоретичної та клінічної медицини. Він є одним із засновників нового наукового напрямку в акушерстві і гінекології в Україні – пренатальна та перинатальна психологія, керівником спільної з інститутом психології імені Г. С. Костюка НАПН України наукової лабораторії психології репродуктивної сфери, пренатальної і перинатальної психології та співорганізатором щорічної Всеукраїнської науково-практичної конференції «Особистісні та ситуативні детермінанти здоров'я».

Володимир Михайлович також є автором понад 350 наукових та навчально-методичних публікацій, зокрема 9 монографій, 5 підручників, 17 навчально-методичних посібників, 19 раціоналізаторських пропозицій; має 27 авторських свідоцтв і патентів на винаходи, більшість з яких впроваджено у серійне виробництво медичної апаратури. Він неодноразово представляв Україну на міжнародних та вітчизняних науково-технічних виставках; за представлені власні наукові розробки нагороджений зо-



лотими медалями Пловдивського панаіру і Лейпцігської технічної виставки та двома срібними медалями ВДНГ. Під керівництвом професора В. М. Астахова підготовлено 2 доктори, 9 кандидатів наук та понад 35 клінічних ординаторів, у тому числі із багатьох країн світу.

Серед основних напрямків наукової та практичної діяльності професора В. М. Астахова – підвищення адаптаційних можливостей функціональних систем жінки, зокрема фетоплацентарної системи, у різні терміни вагітності, профілактика та корекція стресогенних порушень репродуктивної сфери у жінок, функціональна допологова підготовка, комплексний медико-психологічний супровід жінок на різних етапах реалізації репродуктивної функції.

Професор В. М. Астахов – член спеціалізованої вченої ради із захисту кандидатських та докторських дисертацій, член редакційної колегії наукових журналів та збірників наукових праць, член ГО Асоціації акушерів-гінекологів України, член Європейської асоціації акушерів-гінекологів, керівник Донецького осередку ГО Асоціації перинатологів України, член правління ГО Асоціації акушерів-гінекологів Донбасу. Професор В. М. Астахов нагороджений Золотою медаллю Міжнародної кадрової академії за досягнення у науці, тричі – Грамотою МОЗ України за висококваліфіковану професійну діяльність та підготовку молодих фахівців, медаллю Ушинського НАПН України за значні досягнення у галузі педагогічної науки і особистий внесок у розвиток української освіти.

***Шановний Володимире Михайловичу! З нагоди Вашого ювілею прийміть найщиріші вітання й побажання міцного здоров'я та невичерпної енергії, творчого натхнення і нових звершень, родинного затишку та мирного неба! Нехай доля буде завжди прихильною до Вас, а кожен новий день дарує радість спілкування з численними друзями, учнями, колегами і втілює мрії та сподівання!***

# Оцінювання системи гемостазу у вагітних із плацентарною дисфункцією методом ротаційної тромбоеластометрії

I.V. Us<sup>1,2</sup>, S.I. Zhuk<sup>1</sup>, S.V. Demyanuk<sup>3</sup>

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

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

<sup>3</sup>Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова

**Мета дослідження:** оцінювання стандартних показників тромбоеластометрії у вагітних із плацентарною дисфункцією. **Матеріали та методи.** Досліджено зразки венозної крові 26 здорових вагітних (контрольна група) та 50 пацієнок із плацентарною дисфункцією (основна група) віком 19–40 років. Середній термін гестації на момент дослідження становив 29,5±7,2 та 32,9±4,4 тиж відповідно. Проведено стандартні коагуляційні тести (коагулограма) та ротаційну тромбоеластометрію.

**Результати.** Гіперкоагуляція за стандартними коагуляційними тестами у жінок із плацентарними порушеннями не відповідала терміну гестації. Не встановлено кореляційного зв'язку між показниками коагулограми, кількістю тромбоцитів та показниками темограми. За даними тестів тромбоеластографії для вагітних із плацентарною дисфункцією характерне підвищення щільності згустку. А саме – у тесті fibtem спостерігалось статистично значуще ( $p<0,05$ ) підвищення щільності згустку на 5, 10-й та 20-й хвилинах.

Такі показники синтезу фібриногену та процесу полімеризації фібрину свідчать про формування більш щільного згустку у пацієнок із плацентарною дисфункцією. Крім того, показник MCF, що інформує про максимальну щільність згустку, є достовірно вищим у вагітних із плацентарною дисфункцією порівняно із групою контролю.

**Висновки.** У патогенезі плацентарної дисфункції важливу роль відіграють порушення коагуляційного гомеостазу у вигляді формування згустку підвищеної щільності. Це і є однією із причин розладів гемодинаміки у матково-плацентарному та плодово-плацентарному басейнах. Тромбоеластографія, на відміну від базових коагуляційних тестів стандартної коагулограми, є більш інформативним методом оцінювання коагуляційної здатності крові у вагітних із плацентарною дисфункцією.

**Ключові слова:** тромбоеластографія, згусток, плацентарна дисфункція, вагітність.

## Evaluation of the hemostasis system in pregnant women with placental dysfunction by the method of rotational thromboelastometry

I.V. Us, S.I. Zhuk, S.V. Demyanuk

**The objective:** to evaluate the standard indicators of thromboelastometry in pregnant women with placental dysfunction.

**Materials and methods.** Venous blood samples of 26 healthy pregnant women (control group) and 50 patients with placental dysfunction (main group, persons 19–40 years old) were examined. The average gestation period at the time of the study was 29.5±7.2 and 32.9±4.4 weeks, respectively. Standard coagulation tests (coagulogram) and rotational thromboelastometry were performed.

**Results.** Hypercoagulability according to the standard coagulation tests in the women with placental disorders did not correspond to gestational age. No correlation was established between coagulogram parameters, the number of platelets and temogram parameters. According to thromboelastography tests, an increase in clot density is typical for pregnant women with placental dysfunction. Specifically, the results of the fibtem test demonstrated, a statistically significant ( $p<0.05$ ) increase in clot density at 5, 10, and 20 minutes.

Such indicators of fibrinogen synthesis and the fibrin polymerization process indicate the formation of a denser clot in the patients with placental dysfunction. In addition, the MCF indicator, which informs about the maximum density of the clot, is significantly higher in the pregnant women with placental dysfunction compared to the control group.

**Conclusions.** Disorders of coagulation homeostasis in the form of clot formation of increased density play an important role in the pathogenesis of placental dysfunction. This is one of the causes of hemodynamic disorders in the utero-placental and fetoplacental blood flow. Thromboelastography, in contrast to the basic coagulation tests of the standard coagulogram, is a more informative method of assessment the coagulation ability of blood in the pregnant women with placental dysfunction.

**Keywords:** thromboelastography, clot, placental dysfunction, pregnancy.

## Оценка системы гемостаза у беременных с плацентарной дисфункцией методом ротационной тромбоэластометрии

И.В. Ус, С.И. Жук, С.В. Демянюк

**Цель исследования:** оценка стандартных показателей тромбоэластометрии у беременных с плацентарной дисфункцией.

**Материалы и методы.** Исследованы образцы венозной крови 26 здоровых беременных (контрольная группа) и 50 пациенток с плацентарной дисфункцией (основная группа) в возрасте 19–40 лет. Средний термин гестации на момент исследования составил  $29,5 \pm 7,2$  и  $32,9 \pm 4,4$  нед соответственно. Проведены стандартные коагуляционные тесты (коагулограмма) и ротационная тромбоэластометрия.

**Результаты.** Гиперкоагуляция по стандартным коагуляционным тестам у женщин с плацентарными нарушениями не соответствовала сроку гестации. Не установлена корреляционная связь между показателями коагулограммы, количеством тромбоцитов и показателями тегограммы. По данным тестов тромбоэластографии для беременных с плацентарной дисфункцией характерно повышение плотности сгустка. А именно – в тесте fibtem наблюдалось статистически значимое ( $p < 0,05$ ) повышение плотности сгустка на 5, 10-й и 20-й минутах.

Такие показатели синтеза фибриногена и процесса полимеризации фибрина свидетельствуют о формировании более плотного сгустка у пациенток с плацентарной дисфункцией. Кроме того, показатель MCF, который информирует о максимальной плотности сгустка, достоверно выше у беременных с плацентарной дисфункцией по сравнению с группой контроля.

**Выводы.** В патогенезе плацентарной дисфункции важную роль играют нарушения коагуляционного гомеостаза в виде формирования сгустка повышенной плотности. Это и есть одна из причин расстройств гемодинамики в маточно-плацентарном и плодно-плацентарном бассейнах. Тромбоэластография, в отличие от базовых коагуляционных тестов стандартной коагулограммы, является более информативным методом оценки коагуляционной способности крови у беременных с плацентарной дисфункцией.

**Ключевые слова:** тромбоэластография, сгусток, плацентарная дисфункция, беременность.

Незважаючи на прогрес сучасної перинатології, проблема плацентарної дисфункції зберігає свою значущість та великою мірою визначає перинатальну захворюваність і смертність [18]. На сьогоднішні пошук нових методів ранньої діагностики плацентарних порушень продовжує залишатись одним із пріоритетних напрямів сучасного акушерства. З позицій гемостазіології репродукції проблема плацентарної дисфункції стає ще більш актуальною.

За умов фізіологічного перебігу вагітності тромбоутворенню у міжворсинчастому просторі перешкоджає складний комплекс урівноважених між собою факторів коагуляції та протизгортальних чинників. Материнська кров містить переважно гемокоагуляційні фактори, які реалізуються у периферійній крові жінки і на рівні епітеліального покриву ворсин плаценти. Епітеліальний покрив ворсин за умов фізіологічного перебігу вагітності має спеціальні механізми, що попереджують тромбоутворення у міжворсинчастому просторі та судинній системі матері [13, 19]. Описані механізми, коли під впливом прогестерону та деяких сигналів бластоцисти у зоні первинної інвазії цитотрофобласта в ендотелій відбувається зниження рівня активаторів плазміногену тканинного та урокіназного типів, а також рівнів металопротеїназ у міжклітинному матриксі та вазоконстриктора ендотеліну першого типу. Це у комплексі попереджає тромбоутворення у міжворсинчастому просторі на етапі імплантації та плацентації.

Під впливом низки факторів під час вагітності виникають багаточисельні пошкодження епітеліального покриву ворсин плаценти, що призводить до оголення базального шару і навіть строми ворсин і вивільненню додаткових плацентарних агентів коагуляції. Це зумовлює викид тканинного фактора та запуск зовнішнього та внутрішнього шляхів коагуляції материнської крові у міжворсинчастому просторі [11, 16].

Результати сучасних досліджень дозволяють зробити висновок про те, що у патогенезі плацентарної дисфункції важливу роль відіграють порушення коагуляційного гомеостаза. Це є однією із причин розладів гемодинаміки у матково-плацентарному та плодово-плацентарному басейнах. Так, формування у судинах плацентарної ділянки мікротромбів, екстраваскулярних відкладень, пошкодження ендотелію мікросудин плаценти призводить до зменшення об'єму міжворсинчастого простору, зниження швидкості регіонального кровотоку та мікроциркуляції, що запускає інволютивно-дистрофічні зміни у плаценті [16, 22]. Каскад таких реакцій спричинює розвиток плацентарної дисфункції із синдромом затримки росту плода, проявами внутрішньоутробної гіпоксії плода та є фактором ризику антенатальної загибелі плода.

Імовірність розвитку тромботичних та плацентасоційованих ускладнень збільшується у пациенток із багаточисельними генетичними дефектами, коморбідними соматичними захворюваннями, репродуктивними втратами в анамнезі [5]. Саме тому дуже актуальним та важливим на сьогодні є розроблення комплексу діагностичних тестів для виявлення специфічних особливостей стану системи гемостаза для створення на їхній основі алгоритму діагностики, який дозволяє виявити ранні доклінічні зміни в системі гемостаза при плацентарній дисфункції [14, 16].

Тромбоэластография (ТЕГ) – метод оцінювання гемостаза, що в режимі реального часу відображає коагуляційну здатність крові та фіксує процес формування згустку – активацію тромбоцитів та синтез мономерів фібрину [8, 17].

ТЕГ оцінює функцію глобального гемостаза та є чутливою до коагулопатій, що дозволяє використовувати даний метод при різних клінічних ситуаціях: травма, дилуційна коагулопатія, гемофілія, вагітність та післяпологовий період [2, 3, 7].



У системі ротаційної ТЕГ зразок із щільною кров'ю вміщують у кювету, куди потім занурюють циліндричний стрижень. Між стрижнем та кюветою залишається простір в 1 мм, який заповнений рідкою та надалі – кров'ю, що згорнулася. За допомогою спеціального механізму стрижень виконує обертальні рухи навколо своєї осі почергово ліворуч та праворуч на певний кут. Рідка кров не перешкоджає рухам стрижня. Як тільки кров починає згортатись, виникають опір рухам стрижня, що наростає, і збільшення щільності згустку. Отже, значення опору рухів стрижня прямо пропорційне щільності згустку. Детекція процесу відбувається оптичним методом. Програмне забезпечення будує криву залежності щільності згустку від часу (темограму), а також розраховує числові значення параметрів.

Серед основних чотирьох параметрів ТЕГ:

- час згортання СТ – час від запуску вимірювань до початку формування згустку – початок формування згустку;
- подібно до протромбінового часу CFT – час формування згустку – надає інформацію про дефіцит факторів згортання та терапію гепарином;
- CFT та кут  $\alpha$  демонструють кінетику згустку і головним чином залежать від рівнів фібриногену;
- MCF – характеризує максимальну щільність згустку та надає інформацію про фібриноген та функцію тромбоцитів [6, 21].

Попередні дослідження рекомендували використовувати ТЕГ для діагностики гіперкоагуляції у вагітних для складання плану лікувальної стратегії. Однак референтні інтервали, що адаптовані клінічними лабораторіями, непридатні до використання під час вагітності. Також на сьогодні існує обмежена кількість публікацій та даних щодо нормативних значень ТЕГ у пізніх термінах як фізіологічної вагітності, так і при плацента-асоційованих ускладненнях [3, 15].

**Мета дослідження:** оцінювання стандартних показників ТЕГ у вагітних із плацентарною дисфункцією.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Було обстежено 50 пацієнок із плацентарною дисфункцією (основна група), які звернулись по консультативну допомогу до акушерського спеціалізованого гематологічного кабінету, спостерігались у спеціалізованій жіночій консультації або знаходились на стаціонарному лікуванні у КНП «Перинатальний центр м. Києва».

**Критерії включення:** вік пацієнок 18–40 років, одноплідна вагітність, що настала природним шляхом, наявність плацентарної дисфункції у II та III триместрах, а саме: затримка росту плода та/або наявність порушень кровотоку в артерії пуповини за даними ультразвукової фетометрії. Порушенням кровотоку в артерії пуповини вважали уповільнений, «нульовий» або реверсний кровотік.

**Критерії виключення:** вік менше 18 або більше 40 років, багатоплідна вагітність, вагітність, що настала у результаті застосування ДРТ, вживання антитромбоцитарних препаратів протягом вагітності, загибель плода або новонародженого, не пов'язана із плацентарною дисфункцією, багатоплідна вагітність, тяжка ек-

трагенітальна патологія, хромосомна патологія, вади розвитку плода.

До групи контролю було включено 26 жінок віком 18–40 років із фізіологічною вагітністю, без обтяженого тромбоембологічного анамнезу.

У здорових вагітних та вагітних із плацентарною дисфункцією проводили забір венозної крові для тестування із використанням вакуумних систем у пробірках із 3,8% цитратом натрію. Усі жінки надавали усну та письмову інформовану згоду на включення їх до дослідження.

Коагуляційні тести визначали на коагулометрі HELENA 2000. А саме – досліджували активований частковий тромбопластиновий час (АЧТЧ), відсоток протромбіну за Квіком та фібриноген.

АЧТЧ – тест, що використовується для діагностики дефіциту факторів внутрішнього шляху згортання – VIII, IX, XI, XII, наявності вовчакового антикоагулянта. Даний тест є клотінговим, тобто заснований на визначенні часу утворення згустку. Спочатку активували досліджувану плазму реактивом АЧТЧ, а потім додавали хлорид кальцію і вимірювали час згортання у секундах.

Оцінювання зовнішнього шляху згортання проводили за результатами протромбінового тесту, а саме – відсотком протромбіну за Квіком. Це скринінговий лабораторний тест, що імітує зовнішній шлях згортання крові – а саме: час згортання рекальцифікованої плазми після додавання тканинного тромбопластину певної чутливості до дефіциту факторів протромбінового комплексу (V, VII, X, II). Під час оцінювання відсотку протромбіну за Квіком проводиться порівняння протромбінового часу пацієнта із калібрувальним графіком протромбінового часу контрольної плазми. Принципом побудови даного калібрувального графіка є залежність протромбінового часу від відсотка вмісту факторів протромбінового комплексу. На сьогодні дана форма визнана у світі як більш стандартизована порівняно із протромбіновим індексом, має більш високу діагностичну чутливість до дефіциту факторів щодо низьких значень [1].

Фібриноген плазми крові визначали за Клаусом. Метод Клауса – це метод кількісного визначення фібриногену, заснований на вимірюванні часу утворення згустку. Дослідження проводили у розведеній плазмі після додавання тромбінового реагенту. Час утворення згустку пропорційний концентрації фібриногену.

Тромбоеластографію проводили на апараті ROTEM delta (Німеччина) із використанням набору реагентів (Instrumentation Laboratory, Werfen Company). Для дослідження використовували цитратну цільну кров. Тести проводили протягом двох годин після отримання матеріалу. У тесті ЕХТЕМ згортання ініціювали невеликою кількістю тканинного тромбопластину (тканинний фактор). У тесті ІНТЕМ системі гемостазу активували контактним шляхом, як у тестах АЧТЧ. Тому даний тест чутливий до дефіциту факторів внутрішнього шляху. У тесті FІВТЕМ процес згортання запускався так само, як у тесті ЕХТЕМ. Реагент містить цитохалазин D, що блокує тромбоцити, тож формування згустку у цьому тесті відбувається завдяки утворенню та полімеризації фібрину.

Спеціальному аналізу підлягали дані ультразвукової фетометрії, фетального моніторингу серцевого ритму, доплерометрії в артерії пуповини, біофізичного профілю плода. Дослідження проводили на апараті Voluson E8. Також оцінювали перебіг пологів, здійснювали інтранатальний моніторинг серцевої діяльності плода. Після народження спільно з неонатологом визначали стан дитини за шкалою Апгар, масу тіла і зріст, окружність головки, грудної клітки, доношеність і зрілість.

При проведенні статистичного оброблення результатів використано статистичний пакет EZR v. 1.55 (graphical user interface for R statistical software version 4.1.2, R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria) [12]. Під час аналізу кількісних ознак проводили перевірку їхнього розподілення на нормальність, для перевірки використано критерій Шапіро–Уїлка. Для представлення кількісних ознак розраховано середнє арифметичне значення показника (M) і стандартне відхилення ( $\pm SD$ ) або медіанне значення ( $Me$ ) та міжквартильний інтервал ( $Q_I - Q_{III}$ ).

При проведенні порівняння у двох групах використано критерій Стюдента (у випадку нормального закону розподілу) або Манна–Уїтні (у випадку закону розподілу, відмінного від нормального). Для проведення аналізу зв'язку між кількісними ознаками розраховували коефіцієнт лінійної кореляції Пірсона (у випадку нормальної закону розподілу) або показник рангової кореляції Спірмена (у випадку закону розподілу, відмінного від нормального).

Критичний рівень значущості для всіх тестів прийнято рівним 0,05.

## РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Вагітні основної та контрольної груп не мали статистично значущих відмінностей за віком та терміном гестації ( $p > 0,05$ ). Вік вагітних із плацентарною дисфункцією становив від 19 до 40 років (середній вік –  $31,3 \pm 5,5$  року). Середній вік пацієток групи контролю –  $32,2 \pm 3,5$  року. ІМТ в основній групі був вищим ( $p = 0,012$ ) і становив  $25 \pm 4,8$  кг/м<sup>2</sup>, а в контрольній групі –  $21,2 \pm 2,4$  кг/м<sup>2</sup> (табл. 1).

Акушерський анамнез пацієток основної групи був обтяжений ранніми репродуктивними втратами, затримкою росту плода при попередніх пологах та передчасними пологами. Одна третина жінок були першородільцями. Гінекологічний анамнез був обтяжений у 30% пацієток: лейоміомою матки, порушенням менструального циклу, полікістозом яєчників. Обтяжений соматичний анамнез відзначали у 20% пацієток

основної групи: дифузним зобом, варикозною хворобою, хронічним тонзилітом, хронічним холециститом.

Усі пацієтки контрольної групи народили вчасно, гестаційний вік у терміні пологів становив  $38,2 \pm 0,4$  тиж. Усі діти контрольної групи при народженні були оцінені за шкалою Апгар у 8–9 балів, маса тіла при народженні дорівнювала 2900–4200 г, зріст – 49–56 см.

В основній групі відповідно до проявів плацентарної дисфункції було виявлено лише порушення кровотоку в а. пуповини – у 20%, у 50% була діагностована затримка розвитку плода (ЗРП) без порушень кровотоку в а. пуповини та у 30% жінок основної групи одночасно спостерігалась ЗРП та порушення кровотоку в а. пуповини: уповільнений, “нульовий” або реверсний кровотік.

Під час оцінювання показників коагулограми вагітних основної та контрольної груп виявлено, що АЧТЧ спостерігався достовірно вищим у групі жінок із плацентарною дисфункцією порівняно із контрольною групою. Можливо, поясненням таких змін може стати той факт, що АЧТЧ відображає час формування кров'яного згустку, тому за відсутності джерела кровотечі немає необхідності у визначенні вираженості активації гемостазу. Такі дані також підтверджуються О. Erhabor et al., які зазначають, що рівень АЧТЧ є інформативним та повинен використовуватись у першу чергу для моніторингу акушерських кровотеч [9].

Відсоток протромбіну за Квіком в основній групі був достовірно вищим порівняно із контрольною групою. Рівень фібриногену в обох клінічних групах виявився доволі стабільним та не мав значущих відмінностей.

У табл. 2 наведені середні значення та статистичне відхилення показників ROTEM в основній та контрольній групах. Під час інтерпретації тесту fibtem виявлені достовірні відмінності між групами. У групі пацієток із плацентарною дисфункцією спостерігалось статистично значуще ( $p < 0,05$ ) підвищення щільності згустку на 5, 10-й та 20-й хвилинах. Такі показники синтезу фібриногену та процесу полімеризації фібрину свідчать про формування більш щільного згустку у пацієток із плацентарною дисфункцією.

Крім того, показник MCF, що свідчить про максимальну щільність згустку, виявлено достовірно вищим у вагітних із плацентарною дисфункцією порівняно із групою контролю. Такі результати свідчать про посилення стабілізації згустку за допомогою полімеризації фібрину за участю тромбоцитів, а також фактора XIII.

Попередні дослідження також продемонстрували, що підвищене продукування фібронектину та коагуляційного каскаду протеїнів може призвести до ендоте-

Таблиця 1

Характеристика груп дослідження,  $M \pm SD$

Показник	Контрольна група, n=26	Основна група, n=50	Рівень значущості відмінності, p
Вік, років	$32,2 \pm 3,5$	$31,3 \pm 5,5$	0,593
ІМТ, кг/м <sup>2</sup>	$21,2 \pm 2,4$	$25 \pm 4,8$	0,012
Термін гестації, тиж	$29,5 \pm 7,2$	$32,9 \pm 4,4$	0,083

Примітка. При проведенні порівняння використано критерій Стюдента (нормальний закон розподілу).



Показники тегограми вагітних із плацентарною дисфункцією та фізіологічною вагітністю, Me (Q<sub>I</sub> – Q<sub>III</sub>)

Показник	Контрольна група, n=26	Основна група, n=50	Рівень значущості відмінності, p
a, градуси (Extem)	78 (77–78)	77,5 (75–80)	0,91
a, градуси (Fibtem)	74 (68,5–78)	77 (74,75–78,25)	0,165
a, градуси (Intem)	76 (71–80)	78 (73–79)	0,583
CFT, с (Extem)	61 (47–67)	60,5 (48–75)	0,402
CFT, с (Fibtem)	112 (83,25–140,75)	122 (82,5–169)	0,252
CFT, с (Intem)	54 (49,5–68,5)	60 (54–86)	0,347
CT, с (Extem)	56 (42,75–65,75)	64 (56–75)	0,116
CT, с (Fibtem)	48 (43,75–56)	58 (51–66)	0,252
CT, с (Intem)	209 (164–222,5)	174 (166–185)	0,356
LI 30, % (Extem)	100 (99,75–100)	100 (100–100)	0,108
LI 30, % (Fibtem)	100 (100–100)	100 (100–100)	0,703
LI 30, % (Intem)	100 (100–100)	100 (100–100)	0,671
MCF, мм (Extem)	69 (65–70,25)	72,5 (71–76)	0,003
MCF, мм (Fibtem)	26 (21,75–29,25)	28 (24–32)	0,283
MCF, мм (Intem)	69 (68–73)	71 (66–73)	0,918
ML, % (Extem)	3 (2,75–5)	4 (2–7)	0,863
ML, % (Fibtem)	0 (0–1,25)	0 (0–1,75)	0,813
ML, % (Intem)	2 (1–6)	2,5 (1–8)	0,428
A10, мм (Extem)	63 (58–67,25)	66,5 (62–68)	0,355
A10, мм (Fibtem)	20 (18–24)	25 (21,25–29)	0,018
A10, мм (Intem)	64 (54,75–66,25)	63 (59–66)	0,945
A20, мм (Extem)	70 (68–73,25)	71,5 (69–74)	0,572
A20, мм (Fibtem)	23 (19,75–25,25)	26 (23–31,75)	0,004
A20, мм (Intem)	67 (63–72)	69,5 (65–72)	0,571
A5, мм (Extem)	56 (54–59,25)	56 (51–59)	0,632
A5, мм (Fibtem)	17 (14,75–19)	23 (19,25–26)	0,01
A5, мм (Intem)	49 (42,75–55)	52,5 (49–56)	0,494

Примітка. При проведенні порівняння використано критерій Стьюдента (нормальний закон розподілу) або Манна–Уїтні (закон розподілу, відмінний від нормального).

ліальної дисфункції у пацієнок із плацента-асоційованими ускладненнями [7]. Також багато досліджень були сфокусовані на прямому порівнянні параметрів ТЕГ [4, 20]. Результати таких робіт були подібними до наших і свідчили про пошкодження гемостазу, що пов'язане зі збільшенням тканинного фактора та споживання факторів згортання крові у пацієнтів з плацентарними порушеннями.

Хоча групою дослідників – R. Gui, X. Huang, M. Zhou – повідомлялося, що параметри ТЕГ корелювали з деякими звичайними показниками згортання крові у групі здорових вагітних [10]. Подібних результатів спостережень виявлено не було серед пацієнок як основної, так і контрольної груп.

Був проведений аналіз наявності кореляційного зв'язку між показниками коагулограми, кількістю тромбоцитів та показниками тегограми: кількість тромбоцитів не корелювала з жодним із показників тегограми (показник кореляції Спірмена не відрізнявся від 0;  $p > 0,05$  у всіх випадках). Не виявлено лінійного кореляційного зв'язку між MCF у тесті fibtem і рівнем фібриногену (коефіцієнт кореляції Пірсона–Спірмена

не відрізняється від 0;  $p = 0,202$ ). Кореляційного зв'язку показника часу згортання СТ як у тесті Intem з АЧТЧ, так і СТ у тесті ЕХТЕМ із протромбіном також не виявлено (показник кореляції Спірмена не відрізняється від 0;  $p > 0,05$  в обох випадках).

## ВИСНОВКИ

Показники коагулограми у більшій кількості пацієнок із фізіологічним перебігом вагітності були відхилені у бік гіперкоагуляції. Ці дані свідчать про те, що у процесі гестації збільшується сумарна активність факторів згортання крові, знижується протизгортальна та фібринолітична активність крові.

Гіперкоагуляція за стандартними коагуляційними тестами у жінок із плацентарними порушеннями не відповідала терміну вагітності. Саме тому дуже актуальним та важливим є розроблення комплексу діагностичних тестів, необхідних для виявлення специфічних особливостей стану системи гемостазу та створення на їхній основі алгоритму діагностики, який дозволяє виявити ранні доклінічні зміни у системі гемостазу при плацентарній дисфункції.

Порівняно із рутинними коагуляційними тестами, ТЕГ може надавати більш точні діагностичні дані для моніторингу системи гемостазу у вагітних із плацентарною дисфункцією. Це дозволить створити багатокomпонентну скринінгову модель для прогнозування розвитку плацентарної дисфункції, асоційованої із порушеннями гемостазу.

Отримані результати дозволяють зробити висновок про те, що у патогенезі плацентарної дисфункції важли-

ву роль відіграють порушення коагуляційного гомеостазу з формуванням згустку підвищеної щільності. Це і є однією із причин розладів гемодинаміки у матково-плацентарному та плодово-плацентарному басейнах. Тож достатньо перспективною виглядає можливість корекції виявлених коагуляційних змін низькомолекулярними гепаринами на доклінічних стадіях розвитку плацентарної дисфункції.

### Відомості про авторів

**Ус Ірина Володимирівна** – канд. мед. наук, асистент кафедри акушерства, гінекології та медицини плода Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, м. Київ; тел.: (044) 460-54-45, акушер-гінеколог, гематолог КНП «Перинатальний центр м. Києва»; тел.: (050) 734-12-76. *E-mail: irinaus.obgyn@gmail.com*  
ORCID: 0000-0002-5782-8488

**Жук Світлана Іванівна** – д-р мед. наук, проф., зав. кафедри акушерства, гінекології та медицини плода Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, м. Київ; тел.: (044) 460-54-45. *E-mail: zhuksvitlana@ukr.net*  
ORCID: 0000-0003-1565-8166

**Демянюк Світлана Валеріївна** – аспірант кафедри акушерства та гінекології № 2 Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова; тел.: (099) 919-27-30. *E-mail: zhuksvitlana@ukr.net*

### Information about the authors

**Us Iryna V.** – PhD, Assistant of the Department of Obstetrics, gynecology and fetal medicine of the National University of Health of Ukraine named after P.L. Shupyk, Kyiv; tel.: (044) 460-54-45, obstetrician-gynecologist, hematologist KNP «Perinatal Center of Kyiv», tel.: (050) 734-12-76. *E-mail: irinaus.obgyn@gmail.com*  
ORCID: 0000-0002-5782-8488

**Zhuk Svitlana I.** – Doctor of Medical Sciences, Professor, head of the Department of obstetrics, gynecology and fetal medicine of the National University of Health of Ukraine named after P.L. Shupyk, Kyiv; tel.: (044) 460-54-45. *E-mail: zhuksvitlana@ukr.net*  
ORCID: 0000-0003-1565-8166

**Demianuk Svitlana V.** – PhD student of the Department of Obstetrics and Gynecology № 2, National Pirogov Memorial Medical University; tel.: (099) 919-27-30. *E-mail: zhuksvitlana@ukr.net*

### ПОСИЛАННЯ

- Zhuk SI, Us IV. Skryninohva koagulohrama pry fiziologichnomu perebihu vahitnosti. *Zdorovya zhinky*. 2020;150(4):58-60.
- Anderson L, Quasim I, Steven M, Moise SF, Shelley B, Schraaget S, et al. Interoperator and intraoperator variability of whole blood coagulation assays: a comparison of thromboelastography and rotational thromboelastometry. *Cardiothorac Vasc Anesth*. 2014;28(6):1550-7. doi: 10.1053/j.jvca.2014.05.023.
- Antony KM, Mansouri R, Arndt M, Rocky Hui S-K, Jariwala P, Moreland VM et al. Establishing thromboelastography with platelet-function analyzer reference ranges and other measures in healthy term pregnant women. *Am J Perinatol*. 2015;32(6):545-54. doi: 10.1055/s-0034-1396700.
- Armstrong S, Fernando R, Ashpole K, Simons R, Columb M. Assessment of coagulation in the obstetric population using ROTEM® thromboelastometry. *Int J Obstet Anesth*. 2011;20(4):293-8. doi: 10.1016/j.ijoa.2011.05.004.
- Borelli AL, Brillante M, Borzacchiello C, Berlingieri P. Hemocoagulative pathology and immunological recurrent abortion. *Clin Exp Obstet Gynecol*. 1997;24(1):39-40
- Collins S, Mfcinture C, Hewer I. Thromboelastography: clinical application, interpretation, and transfusion management. *AANNA J*. 2016;84(2):129-34.
- Della RG, Dogaresghi T, Cecconet T, Buttera S, Spasiano A, Nadbath P, et al. Coagulation assessment in normal pregnancy: thromboelastography with citrated non activated samples. 2012;78(12):1357-64.
- Di Benedetto P, Baciarello M, Cabetti L, Martucci M, Chiaschi A, Bestini L. Thromboelastography. Present and future perspective in clinical practice. *Minerva Anestesiol*. 2003;69(6):501-15.
- Erharbor O, Isaac IZ, Muhammad AM, Abdulrahman Y, Ezimah AC, Adias TC. Some hemostatic parameters in women with obstetric hemorrhage in Sokoto, Nigeria. *Int J Womens Health*. 2013;5:285-91. doi: 10.2147/IJWH.S43503.
- Gui R, Huang X, Zhou M, Ouyang S, Yunfeng FU, Tang H, et al. Establishment of the normal reference range of thromboelastogram among the healthy population and pregnant in China. *Iran J Public Health*. 2019;48(5):841-8.
- Hale SA, Sobel B, Benvenuto A, Schonberg A, Badger GJ, Bernstein IM. Coagulation and fibrinolytic system protein profiles in women with normal pregnancies and pregnancies complicated by hypertension. *Pregnancy Hypertens*. 2012;2(2):152-7. doi: 10.1016/j.preghy.2012.01.004.
- Kanda Y. Investigation of the freely available easy-to-use software 'EZR' for medical statistics. *Bone Marrow Transplant*. 2013;48(3):452-8. doi: 10.1038/bmt.2012.244.
- Katz D, Beilin Y. Disorders of coagulation in pregnancy. *Br J Anaesth*. 2015;115(2):ii75-88. doi:10.1093/bja/aev364374.
- Larciprete G, Rossi F, Deaibess T, Brienza L, Barbati G, Romanini E, et al. Double inherited thrombophilia and adverse pregnancy outcomes: fashion or science? *J Obstet Gynaecol Res*. 2010;36(5):996-1002. doi: 10.1111/j.1447-0756.2010.01262.x.
- Macafee B, Campbell JP, Ashole K, Cox M, Matthey F, Acton L, et al. Reference ranges for thromboelastography (TEG®) and traditional coagulation tests in term parturients undergoing caesarean section under spinal anaesthesia. *Anaesthesia*. 2012;67(7):741-7. doi: 10.1111/j.1365-2044.2012.07101.x.
- Zhang E.C., Burton G.J., Smith S.K., Charnock-Jones D.S. Placental vessel adaptation during gestation and to high altitude: changes in diameter and perivascular cell coverage. *Placenta*. 2012;23:751-62.
- Reikvam H, Steien E, Hauge B, Hagen KG, Storkson R, Hervig T. Thromboelastography. *Transfus Apher Sci*. 2009;40(2):119-23. doi: 10.1016/j.transci.2009.01.019.
- Sharma D, Shastri S, Sharma P. Intrauterine growth restriction: antenatal and postnatal aspects. *Clin Med Insights Pediatr*. 2016;10:67-83. doi: 10.4137/CMPEd.S40070.
- Sharmshirsaz AA, Paidas M, Krikun G. Preeclampsia, hypoxia, thrombosis, and inflammation. *J Pregnancy*. 2012;2012:374047. doi: 10.1155/2012/374047.
- Wang M, Hu Z, Cheng QX, Xu J, Liang C. The ability of thromboelastography parameters to predict severe pre-eclampsia when measured during early pregnancy. *Int J Gynaecol Obstet*. 2019;145(2):170-5. doi: 10.1002/ijgo.12785.
- Xie X, Wang M, Lu Y, Zeng J, Wang J, Zhang C, et al. Thromboelastography (TEG) in normal pregnancy and its diagnostic efficacy in patients with gestational hypertension, gestational diabetes mellitus, or preeclampsia. *J Clin Lab Anal*. 2021;35:y23623. doi: 10.1002/jcla.23623.
- Zeller T, Blankenberg S, Diemert P. Genomewide association studies in cardiovascular disease – an update 2011. *Clin Chem*. 2012;58(1):92-103. doi: 10.1373/clinchem.2011.170431.

Стаття надійшла до редакції 14.04.2022. – Дата першого рішення 18.04.2022. – Стаття подана до друку 13.05.2022

# Гормональна терапія первинної оваріальної недостатності

## Погляд комітету експертів Американського коледжу акушерів і гінекологів

Номер 698. – Травень 2017 року, повторне затвердження у 2021 році. Комітет з гінекологічної практики

Надруковано: Hormone therapy in primary ovarian insufficiency. Committee Opinion No. 698. American College of Obstetricians and Gynecologists. Obstet Gynecol 2017;129:e134–41. – Адаптовано Л.В. Пахаренко

*Даний документ розроблено Комітетом Американського коледжу акушерів і гінекологів та комітетом з гінекологічної практики у співпраці з членом комітету Samantha F. Butts, MD, MSCE. Він відображає нові клінічні та наукові досягнення станом на дату випуску та може бути змінений. Інформація, яка наведена в ньому, не повинна сприйматись як така, що є винятковою для обов'язкового дотримання принципів лікування або тактики ведення.*

Первинна оваріальна недостатність включає зниження функції яєчників і здатності до фертильності, що виникає внаслідок передчасного зменшення початкової кількості фолікулів, посилення руйнування фолікулів або слабкої відповіді фолікулів на гонадотропіни. Наслідками первинної оваріальної недостатності є вазомоторні симптоми, уrogenітальна атрофія, остеопороз і переломи, серцево-судинні захворювання та підвищена смертність від них. У жінок із первинною оваріальною недостатністю системна гормональна терапія (ГТ) є ефективним підходом до лікування симптомів гіпоестрогенії та зниження довготривалих ризиків для здоров'я за умови відсутності протипоказань до лікування.

Гормональна терапія показана для зменшення ризику розвитку остеопорозу, серцево-судинних захворювань та уrogenітальної атрофії і покращення якості життя жінок із первинною оваріальною недостатністю. Хоча замісна терапія екзогенними естрогенами рекомендована жінкам із первинною оваріальною недостатністю, дані, які порівнюють різні схеми гормональних препаратів, що призначаються з метою профілактики захворювань, полегшення симптомів та є безпечними для пацієнок, у цій популяції відсутні. У якості першої лінії терапії рекомендовано застосування ГТ (перорально або трансдермально), що забезпечує заміщення недостатнього рівня естрогену.

Комбіновані гормональні контрацептиви запобігають виникненню овуляції та вагітності більш надійно, ніж ГТ; незважаючи на незначну ймовірність настання спонтанної вагітності у жінок із первинною оваріальною недостатністю, це дуже важливо для тих пацієнок, які хочуть запобігти вагітності. Лікування всіх жінок із первинною оваріальною недостатністю слід продовжувати до досягнення ними середнього віку природної менопаузи (50–51 рік). Зважаючи на проблеми, з якими можуть стикнутися підлітки та молоді жінки, для подолання фізичних, репродуктивних та соціальних наслідків первинної оваріальної недостатності важливим є комплексне тривале лікування цього стану.

### Висновки та рекомендації

Американський коледж акушерів і гінекологів надає наступні висновки та рекомендації:

- Первинна оваріальна недостатність є патологічним станом, який не слід вважати передчасним настанням природної менопаузи.
- Незважаючи на те що у пацієнок із первинною оваріальною недостатністю є спільні ризики стосовно стану здоров'я, як і у жінок у менопаузі, підхід до підтримання здоров'я у цих жінок відрізняється.
- У жінок із первинною оваріальною недостатністю системна гормональна терапія (ГТ) є ефективним підходом до лікування симптомів гіпоестрогенії та зменшення довготривалих ризиків для здоров'я за умови відсутності протипоказань до лікування.
- Гормональна терапія показана для зниження ризику остеопорозу, серцево-судинних захворювань та уrogenітальної атрофії і покращення якості життя жінок із первинною оваріальною недостатністю.
- На відміну від лікування постменопаузальної остеопенії або остеопорозу, яке проводиться бісфосфонатами

як терапії першої лінії, низьку кісткову масу у жінок із первинною оваріальною недостатністю найбільш доцільно коригувати за допомогою ГТ.

- У жінок із первинною оваріальною недостатністю можуть виникати припливи, нічна пітливість, сухість піхви, диспареунія та порушення сну; деякі симптоми можуть розвинути до появи нерегулярності циклу. Ці симптоми зазвичай добре коригуються ГТ, яку показано проводити у таких випадках.
- У якості терапії першої лінії рекомендується застосування ГТ (перорально або трансдермально), що забезпечує заміщення рівня естрогену. Однак не рекомендується проводити визначення концентрації естрадіолу у сироватці крові для моніторингу ефективності лікування.
- Комбіновані гормональні контрацептиви запобігають виникненню овуляції та вагітності більш надійно, ніж ГТ; незважаючи на незначну ймовірність настання спонтанної вагітності у жінок із первинною оваріальною недостатністю, це дуже важливо для тих жінок, які хочуть запобігти вагітності.

- Жінкам, які надають перевагу замісній терапії естрогенами, що не має контрацептивного ефекту, і прагнуть високоефективного контрацептивного захисту, уведення внутрішньоматкової спіралі з левоноргестрелом є кращим, ніж призначення пероральної терапії прогестинами.
- Лікування всіх жінок із первинною оваріальною недостатністю яєчників слід продовжувати до досягнення ними середнього віку природної менопаузи (50–51 рік).

Первинна оваріальна недостатність включає зниження функції яєчників і здатності до фертильності, що виникає внаслідок передчасного зменшення початкової кількості фолікулів, посилення руйнування фолікулів або слабкої відповіді фолікулів на гонадотропіни [1, 2]. Не менше 90% випадків первинної оваріальної недостатності є ідіопатичними [1, 3]. Описано лише незначне число генетичних і молекулярних дефектів, які порушують кількість і функцію фолікулів людини настільки, щоб призвести до явної первинної оваріальної недостатності [1, 4–7]. Серед найбільш помітних станів, які призводять до первинної оваріальної недостатності, є випадки, за яких одна X-хромосома пошкоджена (ізохромосома X), втрачена (синдром Тернера та мозаїка Тернера) або змінена (носійство пермутації гена FMR1).

Низка аутоімунних розладів та дефектів певного гена також асоціюються з первинною оваріальною недостатністю. Молоді жінки з раком або іншими тяжкими захворюваннями, які потребують хіміотерапії або опромінення органів малого таза, піддаються ризику розвитку первинної оваріальної недостатності, оскільки ці чинники можуть спричинювати глибоку і швидку атрезію фолікулів. Детальна інформація щодо лікування, причин та діагностики первинної оваріальної недостатності розглянута у висновку Комітету № 605 «*Primary Ovarian Insufficiency in Adolescents and Young Women*» («Первинна оваріальна недостатність у підлітків та молодих жінок») [3].

Виражені симптоми оваріальної недостатності діагностують у жінок молодше 40 років, які мають підвищений рівень фолікулостимулювального гормону у межах, які відповідають клімактеричному періоду (не менше 30–40 мМО/мл), та аменорею [1, 3, 8]. Цей клінічний стан, який традиційно називають «передчасною менопаузою» або «передчасною оваріальною недостатністю», уражує 1% жінок. Термін «первинна оваріальна недостатність» найбільш точно відображає природу дисфункції яєчників, що проявляється у хворих жінок, 50% з яких після встановлення діагнозу відзначають нечасті овуляції та менструальні цикли, а у 5–10% з них може настати спонтанна вагітність [1].

Незалежно від основної причини первинної оваріальної недостатності можуть спостерігатись серйозні наслідки дисфункції яєчників і гіпоестрогенії для хворих. Наслідками первинної оваріальної недостатності є вазомоторні симптоми, урогенітальна атрофія, остеопороз і переломи, серцево-судинні захворювання та підвищена смертність від них [9–11]. У жінок із первинною оваріальною недостатністю системна

гормональна терапія (ГТ) є ефективним підходом до лікування симптомів гіпоестрогенії та зниження довготривалих ризиків для здоров'я за умови відсутності протипоказань до лікування. Гормональна терапія показана для зниження ризику остеопорозу, серцево-судинних захворювань та урогенітальної атрофії та покращення якості життя жінок із первинною оваріальною недостатністю.

Результати дослідження, проведеного Women's Health Initiative (Ініціативи з охорони здоров'я жінок), які демонструють лікування пацієток у період менопаузи, не можуть бути застосовані для молодих жінок із первинною оваріальною недостатністю, у яких вплив фізіологічного естрогену було передчасно припинено. У разі застосування ГТ у жінок із первинною оваріальною недостатністю через екстраполяцію хороших епідеміологічних даних, які отримані в іншій популяції, ці жінки можуть мати багато негативних наслідків для здоров'я. У центрі уваги цього висновку Комітету є розгляд медичних і психосоціальних ризиків, з якими стикаються жінки з первинною оваріальною недостатністю, і обговорення різних доступних варіантів ГТ.

#### **Симптоматика і наслідки для здоров'я Ризик втрати кісткової тканини та виникнення переломів**

Жінки, у яких наявний дефіцит естрогену, пов'язаний з первинною оваріальною недостатністю, знаходяться в групі ризику щодо виникнення остеопенії, остеопорозу та переломів, особливо якщо гіпоестрогенія розвинулась у молодому віці і до наростання піку кісткової маси [3, 12–14]. Низка великих, добре спланованих перспективних досліджень надали вагомі докази того, що ранній вік настання менопаузи, особливо у віці 45 років або молодше, пов'язаний із ризиком переломів, який в 1,5–3 рази вищий, ніж ризик для жінок, у яких менопауза встановилась після 50 років [13, 15–18]. У дослідженні, у якому взяли участь більше 1000 пацієток, частота переломів стегна у жінок, у яких менопауза настала у віці 40 років, становила 9,4% порівняно з 3,3% жінок, у яких менопауза настала у віці 48 років [15]. У

У Роттердамському дослідженні, яке демонструє проспективне популяційне когортне дослідження, у якому проводили оцінювання факторів ризику виникнення переломів серед 3000 чоловіків і жінок, встановлено, що перелом хребців був у 2,5 рази більш імовірним у жінок, у яких менопауза настала у віці до 45 років, порівняно з тими, у кого менопауза виникла після 50 років [18]. У дослідженнях, які оцінювали роль ГТ у жінок із підвищеним ризиком переломів залежно від віку встановлення менопаузи, було описано значне зниження ризику переломів у таких пацієток [13, 17, 18].

До інших факторів ризику виникнення низької кісткової маси у жінок із первинною оваріальною недостатністю належать затримка діагностики первинної оваріальної недостатності на 1 рік або більше, недостатність вітаміну D, недотримання режиму вживання харчових добавок [14]. Рекомендовано проводити обстеження за допомогою двоенергетичної рентгенів-



ської абсорбціометрії з метою оцінювання мінеральної щільності кісткової тканини у жінок із діагнозом первинної оваріальної недостатності. Однак серед фахівців відсутня погодженість щодо частоти інтервального спостереження, особливо у підлітків [1, 3, 19].

На відміну від лікування постменопаузальної остеопенії або остеопорозу, яке проводиться бісфосфонатами як терапії першої лінії, низьку кісткову масу у жінок із первинною оваріальною недостатністю найбільш доцільно коригувати за допомогою ГТ. Ураховуючи надзвичайно довгий період напіввиведення бісфосфонатів, слід зважати на безпечність цього класу препаратів у жінок із первинною оваріальною недостатністю, які можуть спонтанно завагітніти або використати донорську яйцеклітину для запліднення *in vitro* [20]. На сьогодні тривале застосування бісфосфонатів не рекомендується підліткам через невизначені побічні ефекти та безпечність [3].

### Ризик розвитку серцево-судинних захворювань

Природна менопауза є перехідним періодом життя жінки, у якому виникають ризики щодо стану здоров'я, особливо стосовно серцево-судинних захворювань [21, 22]. У жінок у постменопаузі є менш сприятливі ліпідні профілі порівняно з жінками в пременопаузі, і було встановлено, що ризик розвитку метаболічного синдрому збільшується після переходу у менопаузу [23, 24]. Жінки з первинною оваріальною недостатністю також мають підвищений ризик виникнення серцево-судинних захворювань і смерті від серцево-судинної патології порівняно з жінками, у яких не спостерігається рання менопауза [25–27].

За даними двадцятирічного когортного дослідження, у якому взяли участь 12 000 жінок і проведеного у Нідерландах, смертність від серцево-судинних захворювань знижувалася на 2% за кожен рік відтермінування менопаузи після 39 років [27]. В іншому проспективному когортному дослідженні, у якому спостерігали понад 6000 жінок у США протягом 12 років, встановлено, що пацієнти, у яких менопауза настала у віці від 35 до 40 років на момент участі у дослідженні, мали на 50% більший подальший ризик смерті від ішемічної хвороби серця (ризик із поправкою на цукровий діабет, артеріальну гіпертензію, паритет, вік, у якому відбулись перші пологи, та фізичну активність) порівняно з тими, у кого менопауза настала у віці від 49 до 51 року [25].

Зв'язок між первинною оваріальною недостатністю і ризиком серцево-судинних захворювань можна частково пояснити метаболічними та ендотеліальними змінами, які виникають у разі нестачі естрогену. У когортному дослідженні спостерігали виражену ендотеліальну дисфункцію у жінок із первинною оваріальною недостатністю порівняно з жінками, які відповідали такому самому віку та мали подібний індекс маси тіла, що продемонстровано зменшенням діаметра плечової артерії, який оцінений за допомогою кровотоку. Після 6 місяців застосування ГТ діаметр плечової артерії у жінок із первинною оваріальною недостатністю був зіставним з діаметром у контрольній групі [28]. У даному та інших дослідженнях було встановлено, що

ГТ нормалізує показники ендотеліальної дисфункції та зменшує товщину внутрішньої оболонки судин [29], артеріальний тиск, рівні ангіотензину плазми та креатиніну [30]. Первинна оваріальна недостатність також може бути пов'язана з ризиком серцево-судинних захворювань і смертністю від них як показників загального старіння та вікової захворюваності [11, 31].

На даний момент відсутні епідеміологічні дані, які підтверджують використання ГТ для запобігання серцево-судинній патології у жінок із первинною оваріальною недостатністю. Проте також немає даних, які б свідчили про те, що жінки з первинною оваріальною недостатністю, які отримують ГТ, мають підвищений ризик виникнення серцево-судинних побічних ефектів порівняно з жінками, у яких первинна оваріальна недостатність відсутня, але вони отримують ГТ, або комбіновані гормональні контрацептиви (комбінований естроген-прогестин у формі комбінованого перорального вживання щоденно, протизаплідні таблетки), або мають протизаплідне кільце чи трансдермальний пластр [3, 32].

### Вазомоторні симптоми та якість життя

У жінок із первинною оваріальною недостатністю можуть виникати припливи, нічна пітливість, сухість піхви, диспареунія та порушення сну; деякі симптоми можуть розвинутися до появи нерегулярності циклу [1]. Як зазначено, ці симптоми зазвичай добре коригуються ГТ. У деяких жінок первинна оваріальна недостатність може перебігати безсимптомно, особливо молоді жінки можуть не вказувати на наявність клінічних проявів.

### Пізнання, настрої і психосоціальне функціонування

Дані щодо зниження когнітивних функцій у жінок із первинною оваріальною недостатністю обмежені та неоднозначні. Результати когортного дослідження свідчать, що у молодих жінок (особи молодше 43 років) із хірургічною менопаузою, які не отримували ГТ, наявні ознаки когнітивних порушень порівняно з контрольною групою [33]. Ці результати контрастують з іншими повідомленнями, що свідчать про збережену когнітивну функцію у жінок з первинною оваріальною недостатністю, у яких яєчники є інтактними [34].

Первинну оваріальну недостатність називають «тихим сумом» через негативне самосприйняття та самоізоляцію, що може виникнути після встановлення діагнозу [35]. Дані опитування жінок із первинною оваріальною недостатністю свідчать, що пацієнтки повідомляють про підвищений рівень смутку, знижену самооцінку, сум та обмежений доступ до психологічної підтримки для подолання цих почуттів [3, 35–39]. Погане психосоціальне функціонування у цій популяції частково можна пояснити наявністю вазомоторних симптомів [40]. Емоційна реакція на діагноз первинної оваріальної недостатності може бути більш складною та вираженою у підлітків, ніж у дорослих. Підтримка з боку сім'ї чи спеціалістів із психічного здоров'я є важливою для полегшення розуміння та прийняття діагнозу [1, 3, 40].



### Ризик раку грудної залози та ендометрія

Існує недостатньо даних для оцінювання зв'язку між ГТ або комбінованими гормональними контрацептивами, які призначаються жінкам із первинною оваріальною недостатністю, і ризиком розвитку раку грудної залози. Хоча у низці епідеміологічних досліджень вивчали зв'язок між ГТ у жінок, у яких менопауза настала у середньому віці, та ризиком раку грудної залози, результати свідчать про підвищення ризику захворювання на 20–30% у жінок, які отримували ГТ у постменопаузі [41, 42]. Ці дані не є вірними щодо жінок із первинною оваріальною недостатністю. Жінки з первинною оваріальною недостатністю набагато молодші на момент початку отримання ГТ, і їхній вихідний ризик раку грудної залози значно нижчий порівняно з жінками, яким ГТ призначають після природної менопаузи.

Короткочасний вплив ГТ у носіїв генів BRCA1 і BRCA2 після двосторонньої сальпінгофоректомії, що знижує ризик, не асоціюється з підвищеним ризиком розвитку раку грудної залози [43]. Як і жінки з первинною оваріальною недостатністю, ці жінки є молодими і потребують фізіологічного поповнення гормонів. Хоча ці дані обнадійливі, але вони не замінюють епідеміологічні дослідження, які спеціально оцінюють ризик раку грудної залози у жінок із первинною оваріальною недостатністю, які тривалий час отримують ГТ.

Численні епідеміологічні дослідження вивчали зв'язок між застосуванням комбінованих гормональних контрацептивів у загальній популяції та ризиком виникнення раку грудної залози. Загалом, дані свідчать про те, що жінки, які вживають або раніше вживали комбіновані гормональні контрацептиви, не мають підвищеного ризику виникнення раку грудної залози [44–53]. Незважаючи на те що ці результати досить обнадійливі, ще важливішим питанням для жінок із первинною оваріальною недостатністю є те, чи пов'язане тривале застосування комбінованих гормональних контрацептивів, починаючи з відносно молодого віку, з ризиком розвитку раку грудної залози.

Дані щодо ризику розвитку раку грудної залози у жінок, які тривало вживають гормональні препарати, є неоднозначними. У системному огляді, який охоплює 15 публікацій, що розглядають це питання, у п'яти дослідженнях зафіксований зв'язок між вживанням оральних контрацептивів протягом щонайменше 5–10 років та розвитком раку грудної залози, тоді як решта 10 досліджень не встановили такого зв'язку [44]. Ре-

зультати мета-аналізів продемонстрували відсутність зв'язку між тривалим вживанням оральних контрацептивів і ризиком розвитку раку грудної залози при об'єднанні оцінок кількох досліджень [45, 46].

Зокрема, дослідження, у якому вивчали зв'язок між тривалим використанням комбінованих гормональних контрацептивів жінками, які не народжували і почали їх вживати у віці до 30–45 років, та ризиком розвитку раку грудної залози, свідчать про неоднозначні результати [47–57]; деякі дослідження, які є високоякісними, не виявили жодного зв'язку [49, 50]. Дані, які б конкретно оцінювали використання комбінованих гормональних контрацептивів у жінок із первинною оваріальною недостатністю, відсутні, тому призначення терапії має бути індивідуальним з урахуванням потреб кожної пацієнтки. Жінки, акушери-гінекологи та інші медичні працівники повинні брати участь у спільному прийнятті рішень, щоб визначити найкращий варіант лікування після обговорення ризиків і переваг застосування комбінованих гормональних контрацептивів.

Замісна терапія естрогенами без прикриття є важливим фактором ризику розвитку гіперплазії ендометрія (10–50% випадків на рік) та раку (збільшення абсолютного ризику до 10 разів), і, отже, не рекомендована до застосування [41, 58–62]. Додаткове призначення прогестагенів (синтетичні або природні агоністи рецептора прогестерону у відповідних дозах у безперервному або циклічному режимі) до замісної терапії естрогенами значно знижує ризик; сучасні комбіновані схеми ГТ не асоціюються з підвищеним ризиком розвитку гіперплазії або раку ендометрія [41, 63, 64]. У сучасні схеми до замісної терапії естрагенами додатково включають безперервний або циклічний режим терапії прогестагеном (табл. 1) [65, 66].

### Варіанти гормональної терапії

Незважаючи на те що замісну терапію естрогенами рекомендовано застосовувати жінкам із первинною оваріальною недостатністю, існує мало даних стосовно порівняння схем ГТ для попередження патології, зменшення вираженості симптомів та її безпечності у даній популяції осіб. У якості терапії першої лінії рекомендується застосування ГТ (перорально або трансдермально), що забезпечує заміщення рівня естрогену [1, 3, 65]. Однак не рекомендується проводити визначення концентрації естрадіолу у сироватці крові для моніторингу ефективності лікування. Заміщення естрогенів можна досягнути за допомогою таких препаратів

Таблиця 1

#### Біоеквівалентні дози гормонів для проведення гормональної терапії первинної оваріальної недостатності\*

Естроген	Прогестаген	
	Безперервно	Циклічно
1–2 мг мікронізованого 17β-естрадіолу (перорально)	2,5–5 мг метоксипрогестерону ацетат щоденно (перорально)	10 мг метоксипрогестерону ацетат щоденно (перорально) протягом 12 днів кожного місяця
100 мкг мікронізованого 17β-естрадіолу (трансдермально) 0,625–1,25 мг кон'югованого кінського естрогену (перорально)	100 мг мікронізованого прогестерону щоденно (перорально)	200 мг мікронізованого прогестерону щоденно (перорально) протягом 12 днів кожного місяця

\*Виберіть один із варіантів естрогену, який потрібно комбінувати з одним із варіантів прогестагену.

естрадіолу: 17β-естрадіолу по 1–2 мг перорально на добу, 17β-естрадіолу 100 мкг трансдермально на добу або кон'югованих кінських естрогенів 0,625–1,25 мг на добу (див. табл. 1) [1, 65, 67].

Терапію естрогенами слід поєднувати з призначенням прогестагенів у відповідних дозах (безперервно або циклічно) для запобігання гіперплазії ендометрія та раку. На відміну від безперервної схеми призначення прогестагенів, циклічне вживання дозволяє раніше розпізнати вагітність. У жінок із первинною оваріальною недостатністю іноді може відбутись спонтанна овуляція, і відсутність кровотечі відміни повинно спонукати пацієнтку провести тест на вагітність.

Ще одним поширеним підходом терапії є призначення комбінованих гормональних контрацептивів, що може зменшити стигматизацію пацієнта порівняно з жінками, які отримують ГТ. Однак доза естрогену та прогестину у комбінованих гормональних контрацептивах не є замісною дозою; ці гормональні препарати значно ефективніші, ніж згадані вище варіанти ГТ [65].

На сьогодні не існує потужних рандомізованих досліджень, які б порівнювали ГТ та комбіновані гормональні контрацептиви у жінок із первинною оваріальною недостатністю для визначення ризику розвитку серцево-судинного патології (профілактика ішемічної хвороби серця або венозної тромбоемболії), показників якості життя (наприклад, вазомоторні симптоми, характеристика кровотечі, сексуальна дисфункція, задоволеність пацієнта) або стану кісткової тканини. Оскільки замісні дози естрогену, що застосовують при ГТ, є менш сильнодіючими, ніж дози естрогенів, які входять до складу комбінованих гормональних контрацептивів, ГТ може зумовлювати менший ризик виникнення венозної тромбоемболії. Для подальшого зниження ризику венозної тромбоемболії при ГТ деякі експерти рекомендують трансдермальний шлях введення препаратів, тим самим усуваючи ефект «першого проходження» через печінку [68, 69].

Застосування комбінованих гормональних контрацептивів запобігає виникненню овуляції та вагітності

більш надійно, ніж ГТ; незважаючи на незначну ймовірність настання спонтанної вагітності у жінок із первинною оваріальною недостатністю, це дуже важливо для тих жінок, які хочуть запобігти вагітності. Жінкам, які надають перевагу замісній терапії естрогенами, що не має контрацептивного ефекту, і прагнуть високоефективного контрацептивного захисту, введення внутрішньоматкової спіралі з левоноргестрелом є кращим, ніж призначення пероральної терапії прогестинами [62, 70]. Також можна використовувати бар'єрні методи контрацепції.

Лікування всіх жінок із первинною оваріальною недостатністю слід продовжувати до досягнення ними середнього віку природної менопаузи (50–51 рік) [2]. Лікування можна продовжувати після 50–51 року, якщо у жінки є клінічні симптоми або показання. Незалежно від віку, рішення про продовження застосування ГТ повинно прийматися індивідуально та ґрунтуватися на наявних симптомах у жінки та співвідношенні ризик–користь.

## ВИСНОВКИ

Первинна оваріальна недостатність – це стан, який впливає на життя та створює численні медичні та психосоціальні проблеми для жінок. Незважаючи на те що існує необхідність у додаткових дослідженнях, які би визначили оптимальні методи лікування з урахуванням всіх переваг та ризиків, ГТ є основним видом терапії для тривалого клінічного ведення цих пацієнтів. Первинна оваріальна недостатність є патологічним станом, який не слід вважати передчасним настанням природної менопаузи.

Незважаючи на те що у пацієнок із первинною оваріальною недостатністю є спільні ризики стосовно стану здоров'я, як і у жінок в менопаузі, підхід до підтримання здоров'я у цих жінок відрізняється. Підхід до ГТ при первинній оваріальній недостатності полягає у застосуванні повних замісних доз гормону для тривалого лікування. Зважаючи на проблеми, з якими можуть стикнутися підлітки та молоді жінки, для подолання фізичних, репродуктивних та соціальних наслідків первинної оваріальної недостатності важливим є комплексне тривале лікування цього стану.

## ПОСИЛАННЯ

1. Nelson LM. Clinical practice. Primary ovarian insufficiency. *N Engl J Med*. 2009;360:606-14.
2. Welt CK. Primary ovarian insufficiency: a more accurate term for premature ovarian failure. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2008;68(4):499-509. doi: 10.1111/j.1365-2265.2007.03073.x.
3. Committee Opinion No. 605: primary ovarian insufficiency in adolescents and young women. *Obstet Gynecol*. 2014;124(1):193-7. doi: 10.1097/01.AOG.0000451757.51964.98.
4. Laml T, Preyer O, Umek W, Hengstschlager M, Hanzal H. Genetic disorders in premature ovarian failure. *Hum Reprod Update*. 2002;8(5):483-91. doi: 10.1093/humupd/8.5.483.
5. Crisponi L, Deiana M, Loi A, Chiappe F, Uda M, Amati P, et al. The putative forkhead transcription factor FOXL2 is mutated in blepharophimosis/ptosis/epicanthus inversus syndrome. *Nat Genet*. 2001;27(2):159-66. doi: 10.1038/84781.
6. Fraser IS, Shearman RP, Smith A, Russell P. An association among blepharophimosis, resistant ovary syndrome, and true premature menopause. *Fertil Steril*. 1988;50(5):747-51. doi: 10.1016/s0015-0282(16)60309-6.
7. Sherman SL. Premature ovarian failure in the fragile X syndrome. *Am J Med Genet*. 2000;97(3):189-94. doi: 10.1002/1096-8628(200023)97:3<189::AID-AJMG1036>3.0.CO;2-J.
8. Welt CK, Smith PC, Taylor AE. Evidence of early ovarian aging in fragile X pre-mutation carriers. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(9):4569-74. doi: 10.1210/jc.2004-0347.
9. De Vos M, Devroey P, Fauser BC. Primary ovarian insufficiency. *Lancet* 2010;376:911-21.
10. Mondul AM, Rodriguez C, Jacobs EJ, Calle EE. Age at natural menopause and cause-specific mortality. *Am J Epidemiol*. 2005;162(11):1089-97. doi: 10.1093/aje/kw324.
11. Snowdon DA, Kane RL, Beeson WL, Burke GL, Sprafka JM, Potter J, et al. Is early natural menopause a biologic marker of health and aging? *Am J Public Health*. 1989;79(6):709-14. doi: 10.2105/ajph.79.6.709.
12. Anasti JN, Kalantaridou SN, Kimzey LM, Defensor RA, Nelson LM. Bone loss in young women with karyotypically normal spontaneous premature ovarian failure. *Obstet Gynecol*. 1998;91(1):12-5. doi: 10.1016/s0029-7844(97)00583-8.
13. Gallagher JC. Effect of early menopause on bone mineral density and fractures. *Menopause*. 2007;14(3 Pt 2):567-71. doi: 10.1097/gme.0b013e31804c793d.
14. Popat VB, Calis KA, Vanderhoof VH, Cizza G, Reynolds JC, Sebring N, et al. Bone mineral density in estrogen-deficient young women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(7):2277-83. doi: 10.1210/jc.2008-1878.
15. Vega EM, Egea MA, Mautalen CA. Influence of the menopausal age on the severity of osteoporosis in women with vertebral fractures. *Maturitas*. 1994;19(2):117-24. doi: 10.1016/0378-5122(94)90061-2.
16. Gardsell P, Johnell O, Nilsson BE. The predictive value of bone loss for fragility fractures in women: a longitudinal study over 15 years. *Calcif Tissue Int*. 1991;49(2):90-4. doi: 10.1007/BF02565127.
17. Tuppurainen M, Kroger H, Honkanen R, Puntilla E, Huopio J, Saarikoski S, et al. Risks of perimenopausal fractures – a prospective population-based study. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 1995;74(8):624-8. doi: 10.3109/00016349509013475.
18. Van der Klift M, de Laet CE, McCloskey EV, Johnell O, Kanis JA, Hofman A, et al. Risk factors for incident vertebral fractures in men and women: the Rotterdam Study. *J Bone Miner Res*. 2004;19(7):1172-80. doi: 10.1359/JBMR.040215.
19. Leite-Silva P, Bedone A, Pinto-Neto AM, Costa JV, Costa-Paiva L. Factors as-

- sociated with bone density in young women with karyotypically normal spontaneous premature ovarian failure. *Arch Gynecol Obstet*. 2009;280(2):177-81. doi: 10.1007/s00404-008-0881-3.
20. Drake MT, Clarke BL, Khosla S. Bisphosphonates: mechanism of action and role in clinical practice. *Mayo Clin Proc*. 2008;83(9):1032-45. doi: 10.4065/83.9.1032.
21. Atsma F, Bartelink ML, Grobbee DE, Van der Schouw YT. Postmenopausal status and early menopause as independent risk factors for cardiovascular disease: a meta-analysis. *Menopause*. 2006;13(2):265-79. doi: 10.1097/01.gme.0000218683.97338.ea.
22. Gordon T, Kannel WB, Hjortland MC, McNamara PM. Menopause and coronary heart disease. The Framingham Study. *Ann Intern Med*. 1978;89(2):157-61. doi: 10.7326/0003-4819-89-2-157.
23. Campos H, McNamara JR, Wilson PW, Ordovas JM, Schaefer EJ. Differences in low density lipoprotein subfractions and apolipoproteins in premenopausal and postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab*. 1988;67(1):30-5. doi: 10.1210/jcem-67-1-30.
24. Jensen J, Nilas L, Christiansen C. Influence of menopause on serum lipids and lipoproteins. *Maturitas*. 1990;12(4):321-31. doi: 10.1016/0378-5122(90)90012-u.
25. Jacobsen BK, Knutsen SF, Fraser GE. Age at natural menopause and total mortality and mortality from ischemic heart disease: the Adventist Health Study. *J Clin Epidemiol* 1999;52(4):303-7. doi: 10.1016/s0895-4356(98)00170-x.
26. De Kleijn MJ, van der Schouw YT, Verbeek AL, Peeters PH, Banga JD, Van der Graaf Y. Endogenous estrogen exposure and cardiovascular mortality risk in postmenopausal women. *Am J Epidemiol*. 2002;155(4):339-45. doi: 10.1093/aje/155.4.339.
27. Van der Schouw YT, Van der Graaf Y, Steyerberg EW, Eijkemans JC, Banga JD. Age at menopause as a risk factor for cardiovascular mortality. *Lancet*. 1996;347(9003):714-8. doi: 10.1016/s0140-6736(96)90075-6.
28. Kalantaridou SN, Naka KK, Papanikolaou E, Kazakos N, Kravariti M, Calis KA, et al. Impaired endothelial function in young women with premature ovarian failure: normalization with hormone therapy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(8):3907-13. doi: 10.1210/jc.2004-0015.
29. Ostberg JE, Storry C, Donald AE, Attar MJ, Halcox JP, Conway GS. A dose-response study of hormone replacement in young hypoandadal women: effects on intima media thickness and metabolism. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2007;66(4):557-64. doi: 10.1111/j.1365-2265.2007.02772.x.
30. Langrish JP, Mills NL, Bath LE, Warner P, Webb DJ, Kelnar CJ, et al. Cardiovascular effects of physiological and standard sex steroid replacement regimens in premature ovarian failure. *Hypertension*. 2009;53(5):805-11. doi: 10.1161/hypertensionaha.108.126516.
31. Butts S, Riethman H, Ratcliffe S, Shaunik A, Coutifaris C, Barnhart K. Correlation of telomere length and telomerase activity with occult ovarian insufficiency. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(12):4835-43. doi: 10.1210/jc.2008-2269.
32. Rebar RW. Premature ovarian failure. *Obstet Gynecol*. 2009;113:1355-63.
33. Rocca WA, Bower JH, Maraganore DM, Ahlskog JE, Grossardt BR, De Andrade M, et al. Increased risk of cognitive impairment or dementia in women who underwent oophorectomy before menopause. *Neurol*. 2007;69(11):1074-83. doi: 10.1212/01.wnl.0000276984.19542.e6.
34. Ross JL, Stefanatos GA, Kushner H, Bondy C, Nelson L, Zinn A, et al. The effect of genetic differences and ovarian failure: intact cognitive function in adult women with premature ovarian failure versus turner syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89(4):1817-22. doi: 10.1210/jc.2003-031463.
35. Singer D, Mann E, Hunter MS, Pitkin J, Panay N. The silent grief: psychosocial aspects of premature ovarian failure. *Climacteric*. 2011;14(4):428-37. doi: 10.3109/13697137.2011.571320.
36. Benetti-Pinto CL, de Almeida DM, Makuch MY. Quality of life in women with premature ovarian failure. *Gynecol Endocrinol*. 2011;27(9):645-9. doi: 10.3109/09513590.2010.520374.
37. Orshan SA, Ventura JL, Covington SN, Vanderhoof VH, Troendle JF, Nelson LM. Women with spontaneous 46,XX primary ovarian insufficiency (hypergonadotropic hypogonadism) have lower perceived social support than control women. *Fertil Steril*. 2009;92(2):688-93. doi: 10.1016/j.fertnstert.2008.07.1718.
38. Grorsh AA, Covington SN, Halverson LR, Fitzgerald OR, Vanderhoof V, Calis K, et al. Assessing the emotional needs of women with spontaneous premature ovarian failure. *Fertil Steril*. 2005;83(6):1734-41. doi: 10.1016/j.fertnstert.2004.11.067.
39. Schmidt PJ, Cardoso GM, Ross JL, Haq N, Rubinow DR, Bondy CA. Shyness, social anxiety, and impaired self-esteem in Turner syndrome and premature ovarian failure. *JAMA*. 2006;295(12):1374-6. doi: 10.1001/jama.295.12.1374.
40. Mann E, Singer D, Pitkin J, Panay N, Hunter MS. Psychosocial adjustment in women with premature menopause: a cross-sectional survey. *Climacteric*. 2012;15(5):481-9. doi: 10.3109/13697137.2011.647841.
41. No authors listed. Effects of estrogen or estrogen/progestin regimens on heart disease risk factors in postmenopausal women. The Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) Trial. *JAMA*. 1995;273(3):199-208.
42. Beral V. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Million Women Study*. *Lancet*. 2003;362(9382):419-27. doi: 10.1016/s0140-6736(03)14065-2.
43. Rebbeck TR, Friebel T, Wagner T, Lynch HT, Garber JE, Daly MB, et al. Effect of short-term hormone replacement therapy on breast cancer risk reduction after bilateral prophylactic oophorectomy in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: the PROSE Study Group. *J Clin Oncol*. 2005;23(31):7804-10. doi: 10.1200/JCO.2004.00.8151.
44. Malone KE, Daling JR, Weiss NS. Oral contraceptives in relation to breast cancer. *Epidemiol Rev*. 1993;15:80-97.
45. Romieu I, Berlin JA, Colditz G. Oral contraceptives and breast cancer. Review and meta-analysis. *Cancer*. 1990;66(11):2253-63. doi: 10.1002/1097-0142(1990)120166:11<2253::aid-cncr2820661102>3.0.co;2-g.
46. Thomas DB. Oral contraceptives and breast cancer: review of the epidemiologic literature. *Contraception*. 1991;43: 597-642.
47. Rosenberg L, Miller DR, Kaufman DW, Helmerich SP, Stolley PD, Schottenfeld D, et al. Breast cancer and oral contraceptive use. *Am J Epidemiol*. 1984;119:167-76.
48. Romieu I, Willett WC, Colditz GA, Stampfer MJ, Rosner B, Hennekens CH, et al. Prospective study of oral contraceptive use and risk of breast cancer in women. *J Natl Cancer Inst* 1989;81(1):1313-21. doi: 10.1023/a:1018435205695.
49. Paul C, Skegg DC, Spears GF. Oral contraceptives and risk of breast cancer. *Int J Cancer*. 1990;46:366-73.
50. No authors listed. Oral contraceptive use and breast cancer risk in young women. UK National Case-Control Study Group. *Lancet*. 1989;1(8645):973-82.
51. Shelton JD. Breast cancer and combined oral contraceptives. *Br J Cancer*. 1990;62:468-70.
52. Vessey MP, McPherson K, Villard-Mackintosh L, Yeates D. Oral contraceptives and breast cancer: latest findings in a large cohort study. *Br J Cancer* 1989;59(4):613-7. doi: 10.1038/bjc.1989.124.
53. McPherson K, Vessey MP, Neil A, Doll R, Jones L, Roberts M. Early oral contraceptive use and breast cancer: results of another case-control study. *Br J Cancer* 1987;56(5):653-60. doi: 10.1038/bjc.1987.261.
54. Jick SS, Walker AM, Stergachis A, Jick H. Oral contraceptives and breast cancer. *Br J Cancer*. 1989;59:618-21.
55. Miller DR, Rosenberg L, Kaufman DW, Schottenfeld D, Stolley PD, Shapiro S. Breast cancer risk in relation to early oral contraceptive use. *Obstet Gynecol*. 1986;68(6):863-8.
56. Meirik O, Lund E, Adami HO, Bergstrom R, Christoffersen T, Bergsjö P. Oral contraceptive use and breast cancer in young women. A joint national case-control study in Sweden and Norway. *Lancet*. 1986;2(8508):650-4. doi: 10.1016/s0140-6736(86)90166-2.
57. Paffenbarger RS Jr, Kampert JB, Chang HG. Characteristics that predict risk of breast cancer before and after the menopause. *Am J Epidemiol*. 1980;112(2):258-68. doi: 10.1093/oxfordjournals.aje.a112992.
58. Woodruff JD, Pickar JH. Incidence of endometrial hyperplasia in postmenopausal women taking conjugated estrogens (Premarin) with medroxyprogesterone acetate or conjugated estrogens alone. The Menopause Study Group. *Am J Obstet Gynecol* 1994;170(5 Pt 1):1213-23. doi: 10.1016/s0002-9378(94)70129-6.
59. Schiff I, Sela HK, Cramer D, Tulchinsky D, Ryan KJ. Endometrial hyperplasia in women on cyclic or continuous estrogen regimens. *Fertil Steril*. 1982;37(1):79-82. doi: 10.1016/s0015-0282(16)45981-9.
60. Henderson BE. The cancer question: an overview of recent epidemiologic and retrospective data. *Am J Obstet Gynecol*. 1989;161(6 Pt 2):1859-64. doi: 10.1016/s0002-9378(89)80007-9.
61. Beral V, Bull D, Reeves G. Endometrial cancer and hormone replacement therapy in the Million Women Study. *Million Women Study Collaborators*. *Lancet*. 2005;365(9470):1543-51. doi: 10.1016/s0140-6736(05)66455-0.
62. Endometrial cancer. *Practice Bulletin No. 149*. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Obstet Gynecol*. 2015;125:1006-26.
63. Voigt LF, Weiss NS, Chu J, Daling JR, McKnight B, van Belle G. Progestagen supplementation of exogenous oestrogens and risk of endometrial cancer. *Lancet* 1991;338(8762):274-7. doi: 10.1016/0140-6736(91)90417-n.
64. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML, et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. *JAMA* 2002;288(3):321-33. doi: 10.1001/jama.288.3.321.
65. Fritz MA, Speroff L. Clinical and gynecologic endocrinology and infertility. 8th ed. Philadelphia (PA): Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins; 2011.
66. Management of menopausal symptoms. *Practice Bulletin No. 141*. *Obstet Gynecol*. 2014;123(1):202-16. doi: 10.1097/01.AOG.0000441353.20693.78.
67. Chetkowski RJ, Meldrum DR, Steingold KA, Randle D, Lu JK, Eggena P, et al. Biologic effects of transdermal estradiol. *N Engl J Med*. 1986;314(25):1615-20. doi: 10.1056/NEJM198606193142505.
68. Canonico M, Oger E, Plu-Bureau G, Conard J, Meyer G, Levesque H, et al. Hormone therapy and venous thromboembolism among postmenopausal women: impact of the route of estrogen administration and progestogens: the ESTHER study. *Estrogen and Thromboembolism Risk (ESTHER) Study Group*. *Circulation*. 2007;115(7):840-5. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.642280.
69. No authors listed. Postmenopausal estrogen therapy: route of administration and risk of venous thromboembolism. *Committee Opinion No. 556*. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Obstet Gynecol*. 2013;121(4):887-90. doi: 10.1097/01.AOG.0000428645.90795.d9.
70. Jaakkola S, Lyytinen HK, Dyba T, Ylikorkala O, Pukkala E. Endometrial cancer associated with various forms of postmenopausal hormone therapy: a case control study. *Int J Cancer*. 2011;128(7):1644-51. doi: 10.1002/ijc.25762.



# Вплив гістеректомії на функцію збережених яєчників та корекція гормонального дисбалансу

О.М. Прощенко, І.Б. Венцківська

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ

**Мета дослідження:** оцінювання гормональних порушень у пацієнток після радикального лікування з приводу лейоміоми матки та розроблення терапевтичних опцій для корекції.

**Матеріали та методи.** Проведено клініко-лабораторне оцінювання перебігу післяопераційного періоду у 160 жінок репродуктивного віку, які прооперовані з приводу лейоміоми матки. Сформовано досліджувані групи: I група – 90 пацієнток, яким виконано вагінальну гістеректомію (ГЕ) з опортуністичною сальпінгектомією зі збереженням яєчників, та II група – 70 пацієнток, яким проведено класичну абдомінальну ГЕ з опортуністичною сальпінгектомією зі збереженням яєчників. До контрольної групи увійшли 50 жінок репродуктивного віку з безсимптомною міомою.

Для оцінювання ефективності запропонованої програми було сформовано такі групи: основна група – 46 пацієнток, яким виконано вагінальну ГЕ з опортуністичною сальпінгектомією зі збереженням яєчників, та 36 жінок, яким виконано абдомінальну ГЕ з опортуністичною сальпінгектомією зі збереженням яєчників, – що отримувала запропоновану програму корекції, та група порівняння, у яку увійшли 44 та 34 хворі після вагінальної та абдомінальної ГЕ з опортуністичною сальпінгектомією зі збереженням яєчників відповідно, у яких післяопераційний та реабілітаційний періоди моніторовані згідно із загальноприйнятими стандартами.

Діагностична програма включала оцінювання гормонального гомеостазу, опрацювання анкет-опитувальників для визначення ступеня тяжкості постгістеректомічного синдрому за допомогою модифікованого менопаузального індексу, вираженості урогенітальної та сексуальної дисфункції, а також визначення показників вульвовагінальної атрофії за шкалою Varlow.

**Результати.** Установлено наявність нейровегетативних симптомів у 36,7% жінок у I групі та 48,6% – у II групі, вегетосудинних симптомів – у 46,7% та 62,3% спостереженнях відповідно. Інсомнія характеризувалася порушенням саме процесу сну, збереженням відчуття втоми після пробудження. Необхідно відзначити зростання у період до 36 міс після операції частки серцево-судинних захворювань (артеріальна гіпертензія, дисгормональна кардіоміопатія та їхнє поєднання), у 23,1% діагностовано дисгормональну мастопатію, удвічі частіше жінки повідомляли про артралгію, ранкову скутість суглобів, остеоалгію.

Оцінювання сексуальних порушень та проявів дисфункції урогенітального тракту дозволило відзначити найбільш вагому частку дизуричних скарг у 72,9% випадків у II групі після класичної трансабдомінальної ГЕ. До 36 міс після операції верифіковано субклінічний гіпотиреоз у 62,2% жінок I групи та у 31,4% – II групи; клінічно значущий гіпотиреоз – у 21,1% та 55,7% відповідно.

Слід зазначити, що у половини спостережень без статистично значущих відмінностей від методики виконання ГЕ гормональний дисбаланс із проявами гіпоестрогенії верифікують до 36 міс моніторингу. При цьому важливим фактором є вік пацієнток, яким виконано оперативне втручання, – нейроендокринні, вегетосудинні порушення та спектр клінічних проявів психосоматичного характеру розвиваються у більшому відсотку та значно раніше у жінок пізнього репродуктивного віку.

При застосуванні запропонованої програми терапевтичних опцій після ГЕ зі збереженням яєчників спостерігали тенденцію до нормалізації середніх показників естрадіолу, прогестерону та тестостерону, констатовано наближення до референтних значень параметрів пролактину та кортизолу. Концентрація естрадіолу у жінок основної клінічної групи підвищувалася, хоча залишалася значно нижче вікової норми, і найбільш суттєво нормалізувалися зазначені параметри у жінок, що отримували замісну гормональну терапію. Клінічно позитивний ефект у пацієнток щодо вираженості нейровегетативних та психоемоційних проявів на фоні диференційованого лікування спостерігався уже після 3 міс від початку терапії.

**Висновки.** Отримані результати дозволили припустити, що оптимізація лікувальної програми із застосуванням запропонованого комплексу медикаментозних препаратів у жінок досліджуваних груп приводить до відносної нормалізації гормонального статусу та ініціації компенсаторно-приспосувальних реакцій організму. Це сприяє покращенню якості життя та нівелюванню симптомокомплексу гіпоестрогенемії.

**Ключові слова:** постгістеректомічний синдром, гормональні розлади, урогенітальні та сексуальні порушення, замісна гормонотерапія.

## Effect of hysterectomy on the function of saved ovaries and correction of hormonal imbalance O.M. Proshchenko, I.B. Ventskivska

**The objective:** to assess the hormonal disorders in patients after the radical treatment for leiomyoma and to develop the therapeutic options for correction.

**Materials and methods.** The clinical and laboratory assessment of postoperative course after leiomyoma surgery in 160 women of reproductive age was carried out. The following groups of patients were formed: I group – 90 patients after vaginal hysterectomy (HE) with opportunistic salpingectomy and ovarian preservation, II group – 70 patients after abdominal HE with opportunistic salpingectomy and ovarian preservation. The control group included 50 women of reproductive age with asymptomatic leiomyoma.

Then the following groups were formed to assess the effectiveness of the proposed medical correction program: the main group – 46 patients after vaginal HE with fallopian tubes and 36 persons after abdominal HE with fallopian tubes – received the proposed medical correction program, and the comparison group – 44 and 34 individuals after vaginal and abdominal HE with opportunistic salpingectomy and ovarian preservation, respectively, with standard approach for postoperative and rehabilitative periods. The diagnostic program included the assessment of hormonal level, post-hysterectomy syndrome degree by modified menopausal index using survey, urogenital and sexual dysfunction, and the indicators of vulvovaginal atrophy according to the Barlow scale.

**Results.** Neurovegetative symptoms were observed in 36,7 % patients in the I group and 48.6 % - II group, vegetative-vascular symptoms – 46.7 % and 62.3 %, respectively. Insomnia was characterized by the sleep process disorders, the preservation of the feeling of fatigue after waking up. It is necessary to mention that an increase in the proportion of cardiovascular diseases up to 36 months after surgery (hypertension, dysghormonal cardiomyopathy and their combinations, 23.1 % were diagnosed with dysghormonal mastopathy, the women complained on arthralgia, morning joint stiffness, ostealgia twice more.

The assessment of sexual disorders and manifestations of urogenital tract dysfunction allowed to indicate the most significant rate of dysuria complains in 72.9 % of cases in the II group after classical abdominal HE. Up to 36 months after surgery the subclinical hypothyroidism was found in 62.2 % of women in the I group and 31.4 % – II group, clinically significant hypothyroidism – in 21.1 % and 55.7 %, respectively.

In the half of the cases the hormonal imbalance like hypoesrogenia was determined up to 36 months of monitoring without statistically significant differences between groups of different HE methodic. The main factor was patient's age in which endocrine, vegetative-vascular disorders and the clinical manifestations of psychosomatic are developed in a larger percentage of significantly earlier in women of late reproductive age.

The use of proposed program of therapeutic options after HE with ovarian preservation allowed to provide a tendency of the estradiol, progesterone and testosterone levels normalization, prolactin and cortisol concentrations were close to the reference values. Estradiol concentration in the women in main group increased, although it remained significantly below the age normal indices, and the most significant normalization of these parameters were determined in women who received hormonal replacement therapy. Clinically positive effect in patients on the severity of neurovegetative and psychoemotional manifestations on the background of differentiated treatment was observed after 3 months from the beginning of therapy.

**Conclusions.** The obtained results suggest that the optimization of the treatment program with the the proposed drugs in women in the groups leads to relative optimization of hormonal status and initiation of compensatory-adaptive responses of the organism, which improves the quality of life and eliminates symptoms of hypoestrogenism.

**Keywords:** *posthysterectomy syndrome, hormonal disorders, urogenital and sexual disorders, hormone replacement therapy.*

## Влияние гистерэктомии на функцию сохраненных яичников и коррекция гормонального дисбаланса

O.Н. Проценко, И.Б. Венцковская

**Цель исследования:** оценка гормональных нарушений у пациенток после радикального лечения по поводу лейомиомы матки и разработка терапевтических опций коррекции.

**Материалы и методы.** Проведена клинико-лабораторная оценка течения послеоперационного периода у 160 женщин репродуктивного возраста, которые прооперированы по поводу лейомиомы матки. Сформированы исследуемые группы: I группа – 90 пациенток, которым выполнена вагинальная гистерэктомия (ГЭ) с оппортунистической сальпингэктомией с сохраненными яичниками, и II группа – 70 пациенток, которым проведена классическая абдоминальная ГЭ с оппортунистической сальпингэктомией с сохраненными яичниками. В контрольную группу вошли 50 женщины репродуктивного возраста с бессимптомной миомой.

Для оценки эффективности предложенной программы были сформированы следующие группы: основная группа – 46 пациенток, которым выполнена вагинальная ГЭ с оппортунистической сальпингэктомией, и 36 женщин, которым выполнена абдоминальная ГЭ с оппортунистической сальпингэктомией, – получавшая предложенную программу коррекции, и группа сравнения, в которую вошли 44 и 34 больные после вагинальной и абдоминальной ГЭ с маточными трубами соответственно, у которых послеоперационный и реабилитационный периоды мониторированы согласно общепринятым стандартам.

Диагностическая программа включала оценку гормонального гомеостаза, обработку анкет-опросников для определения степени тяжести постгистерэктомического синдрома с помощью модифицированного менопаузального индекса, выраженности уrogenитальной и сексуальной дисфункции, а также определение показателей вульвовагинальной атрофии по шкале Barlow.



**Результати.** Установлено наявність нейровегетативних симптомів у 36,7% жінок в I групі та 48,6% – в II групі, вегетосудинних симптомів – у 46,7% та 62,3% відповідно. Інсомнія характеризувалась порушенням самого процесу сну, збереженням відчуття втоми після пробудження. Необхідно відзначити зростання частоти до 36 міс після операції частоти серцево-судинних захворювань (артеріальна гіпертензія, дисгормональна кардіоміопатія та їх поєднання), у 23,1% діагностовано дисгормональна мастопатія, вдвоє частіше жінки повідомляли про артралгії, збільшення жорсткості суглобів, остеоалгії.

Оцінка сексуальних порушень та проявів дисфункції уrogenітального тракту дозволила відзначити найбільш значущу частоту дисуричних скарг у 72,9% випадків в II групі після класичної трансабдомінальної ГЕ. До 36 міс після операції верифіковано субклінічний гіпотиреоз у 62,2% жінок I групи та у 31,4% – II групи; клінічно значущий гіпотиреоз – у 21,1% та 55,7% відповідно.

Слід зазначити, що у половині спостережень без статистично значущих відмінностей від методики виконання ГЕ гормональний дисбаланс з проявами гіпоестрогенії верифікують до 36 міс моніторингу. При цьому важливим фактором є вік пацієнток, у яких виконано оперативне втручання, – нейроендокринні, вегетосудинні порушення та спектр клінічних проявів психосоматичного характеру розвиваються в більшій частині та значно раніше у жінок пізнього репродуктивного віку.

При застосуванні запропонованої програми терапевтичних опцій після ГЕ з збереженням яєчників спостерігали тенденцію до нормалізації середніх показувальників естрадіолу, прогестерону та тестостерону, констатовано наближення до референтних значень параметрів пролактину та кортизолу. Концентрація естрадіолу у жінок основної клінічної групи підвищилась, хоча залишалась значно нижче вікової норми, та найбільш значущо нормалізувалась вказана параметр у жінок, отримувалих замість гормональної терапії. Клінічно позитивний ефект у пацієнток щодо вираженості нейровегетативних та психоемоційних проявів на фоні диференційованого лікування спостерігався вже після 3 міс від початку терапії.

**Висновки.** Отримані результати дозволяють передбачити, що оптимізація лікувальної програми з використанням комплексних медикаментозних засобів у жінок досліджуваної групи призводить до часткової нормалізації гормонального статусу та ініціації компенсаторно-приспособительних реакцій організму. Це сприяє покращенню якості життя та нивелюванню симптомокомплексу гіпоестрогенії.

**Ключові слова:** постгістеректомічний синдром, гормональні порушення, уrogenітальні та сексуальні порушення, замісна гормонотерапія.

В останні роки гістеректомія (ГЕ) є найбільш частим оперативним втручанням, становлячи більше 40%, згідно з даними вітчизняних та зарубіжних джерел [1–4]. Близько 90% ГЕ виконують з приводу доброякісних процесів матки, де третину показань у структурі становить лейоміома матки з ускладненим перебігом [1, 3].

Як демонструють літературні джерела, матка має власну ендокринну активність за рахунок складної системи біологічно активних речовин, що впливають як на центральні регуляторні механізми, так і на яєчники безпосередньо [5, 6]. Наприклад, ціла низка біологічно активних речовин, що синтезуються у матці, зокрема простагландини, депресорно впливають на регуляцію артеріального тиску, володіють досить значущими антиатерогенними та антитромботичними властивостями, а видалення матки як важливого ендокринного органу ініціює функціональну поломку регулювальних структур мозку, що призводить до порушення стероїдогенезу у яєчничовій тканині. Крім того, у тканині піхви, сечівника, сечового міхура містяться рецептори до естрогенів, що в умовах гормонального дисбалансу може зумовлювати маніфестації клінічних проявів вульвовагінітів, розвиток сухості слизової оболонки, диспареунії, полікурії, ніктурії та ознак нетримання сечі [7–9].

Важливими проявами патогенетичної картини ендокринно-обмінних розладів у жінок, що перенесли ГЕ з опортуністичною сальпінгектомією та збереженням яєчничової тканини, все ж таки залишається гіпоестрогенія. При цьому метаболічна та гормональна функції периферійних ендокринних залоз у даній категорії пацієнток залишаються маловивченими, а наукові положення зберігають елементи дискусії та неоднозначності, тоді як існуючі літературні дані є суперечливими та небагаточисленними.

Висока поширеність постгістеректомічного синдрому у пацієнток, які перебувають у розквіті своєї професійної та суспільної діяльності, багатогранність його проявів та наростання ступеня їхньої тяжкості є значною медичною та соціальною проблемою [10, 11]. Це зберігає актуальність та доцільність наукових пошуків. Власне тому в останні роки все частіше науковці та практики акцентують увагу не тільки на усунення патологічної картини симптомокомплексу психоемоційних, вегетосудинних та соматичних проявів після ГЕ, але і на збереження якості життя, що напряму пов'язано із гормональним дисбалансом.

Сучасні принципи щодо терапевтичного впливу на ендокринний дисбаланс після ГЕ базуються на підходах до вибору естрогенів як компонента коригувальної терапії у таких пацієнток із урахуванням «метаболічної нейтральності» обраних препаратів. Проте лікувальна програма у даній категорії жінок не завжди є персоналізованою, а доцільність її призначення у практичній медицині зберігає елементи дискусії та неоднозначності підходів.

**Мета дослідження:** оцінювання гормональних порушень у пацієнток після радикального лікування з приводу лейоміоми матки та розроблення терапевтичних опцій для корекції.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

У даному дослідженні проведено клініко-лабораторне оцінювання перебігу післяопераційного періоду у віддалені терміни у 160 жінок репродуктивного віку, у яких була проведена ГЕ з приводу лейоміоми матки.

Було сформовано дві досліджувані групи:

I група – 90 пацієнток, у яких була виконана вагінальна ГЕ із опортуністичною сальпінгектомією зі збе-

реженням яєчників, як класична, так і асоційована із лапароскопічним доступом,

II група – 70 пацієнок, у яких була виконана класична абдомінальна ГЕ із опортуністичною сальпінгектомією зі збереженням яєчників.

До контрольної групи увійшли 50 жінок репродуктивного віку із безсимптомною міомою.

Критеріями включення у дослідження були: вік пацієнок від 40 до 49 років, ГЕ з приводу міоми матки з опортуністичною сальпінгектомією зі збереженням яєчничкової тканини, згода пацієнтки на участь у дослідженні.

Критеріями виключення були: тяжкі соматичні захворювання, які формували преморбідний фон пацієнтки до операції, оваріоектомія в анамнезі, онкологічні процеси будь-якої локалізації або підозра на їхню наявність, абсолютні протипоказання для призначення замісної гормональної терапії (ЗГТ), відмова пацієнок від участі у дослідженні.

Для оцінювання ефективності запропонованої програми ПГЕС було сформовано дві групи: основна група (увійшли 46 пацієнок, яким виконана вагінальна ГЕ з опортуністичною сальпінгектомією, та 36 пацієнок з абдомінальною ГЕ), де жінки отримували запропоновану програму корекції. Параметри оцінки ефективності запропонованої лікувальної програми були зіставлені з даними групи порівняння (44 пацієнтки, яким виконана вагінальна ГЕ з опортуністичною сальпінгектомією та 34 пацієнтки з абдомінальною ГЕ), де післяопераційний та реабілітаційний періоди моніторовані згідно із загальноприйнятими стандартами. Досліджувані групи зіставні за віком, антропометричними показниками, соціальним статусом та частотою екстрагенітальної патології ( $p > 0,05$ ).

Система терапевтичних опцій у пацієнок основної групи включала корекцію з використанням психологічних технік у кабінеті психолога, а також застосування препаратів психофармакологічної групи: гліцин; мелатонін з метою профілактики порушень сну, для зниження проявів венозного застою – ангіопротектори із капляростабілізуючою дією (біофлавоноїди) протягом трьох місяців. У віддалений післяопераційний період у пацієнок з вираженими проявами ПГЕС – препарати групи ЗГТ з трансдермальним методом використання. У довготривалій перспективі запропонували підтримувальну терапію негормональним природним засобом *Cimicifuga racemosa* з тривалим режимом використання.

Діагностична програма включала оцінювання гормонального гомеостазу, опрацювання анкет-опитувальників для визначення ступеня тяжкості постгістеректомічного синдрому з допомогою модифікованого менопаузального індексу, вираженості уrogenітальної та сексуальної дисфункції із використанням стандартизованої системи POP-Q, що проводили на всіх етапах моніторингу післяопераційного періоду та реабілітації протягом 12 міс та 36 міс після оперативного втручання. Функціональний стан гіпоталамо-гіпофізарно-яєчничкової системи оцінювали до та після оперативного втручання за вмістом у сироватці крові рівнів ФСГ, ЛГ, естрадіолу, прогестерону та

пролактину, а також антимюллерова гормону (АМГ) методом імуноферментного аналізу. Проведено визначення показників вульвовагінальної атрофії за шкалою Barlow.

Усі питання щодо можливості проведення цих досліджень були узгоджені з комісією з питань біоетичної експертизи та етики наукових досліджень Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, протокол № 140 від 21.12.2020 р. Дослідження виконували із аналізом медичної документації перед оперативним лікуванням ретроспективно, усі пацієнтки дали добровільну згоду на обстеження.

Дані динамічного моніторингу за пацієнтками були уведені у створену в пакеті Microsoft Office Excel базу, а їхнє статистичне оброблення та графічне представлення здійснювали із застосуванням пакета програм для статистичного аналізу STATISTICA v. 10 і за допомогою прикладної програми Microsoft Office Excel.

## РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Показаннями до ГЕ були:

- лейоміома матки з геморагічним синдромом на фоні неефективності консервативної терапії (50 жінок I групи – 55,56% і 40 жінок II групи – 57,1%), у тому числі із типом вузлів 2, 2-5,
- великі розміри або швидкий ріст міоми (14 жінок I групи – 15,56% і 17 жінок II групи – 24,29%),
- лейоміома матки у поєднанні з аденоміозом та доброякісними ретенційними утворами яєчників (17 жінок I групи – 18,88% і 23 жінки II групи – 32,86%),
- лейоміома матки, поєднана із рецидивною залозистою гіперплазією ендометрія (32 жінки I групи – 35,56% і 31 жінка II групи – 44,29%)

Оцінка гормонального дисбалансу у групах обстежених жінок представлена у табл. 1. Вона дозволила продемонструвати напередодні операції зміни вихідного рівня гонадотропних гормонів (ФСГ та ЛГ).

Найбільш виражені зміни визначено у 28 жінок I групи – 31,11% і 31 жінки II групи – 37,14% порівняно з контролем – в 11 жінок – 22,0%. При цьому середній рівень гонадотропінів становив  $13,26 \pm 8,12$  МО/мл та  $12,18 \pm 2,16$  МО/мл відповідно, що в 1,2 раза вище проти показників контрольної групи –  $10,06 \pm 2,12$  МО/мл та  $9,16 \pm 1,14$  МО/мл.

Через 12 міс післяопераційного періоду спостерігалася тенденція до зростання рівня ФСГ у 2,2 раза, ЛГ – в 1,6 раза проти даних контролю ( $p < 0,05$ ). Статистично значущі зміни виявлено у 34 жінок I групи – 37,78% і 39 пацієнок II групи – 55,71% і тільки у 41 (25,6%) пацієнтки відзначено наближення наведених показників до референтних значень. Що стосується рівня стероїдних гормонів, то напередодні операції спостерігалася домінування стану гіперстрогенії, що підтверджувалося зростанням середніх значень естрадіолу в 1,5 раза проти даних контролю ( $p < 0,05$ ).

Через 12 міс моніторингу після оперативного втручання середні показники даного пулу стероїдних

Показники рівнів гіпофізарних та яєчникових гормонів у жінок досліджуваних груп через 12 міс після гістеректомії зі збереженням яєчників, М±m

Показник	Середні значення вихідних даних	I група, n=90	II група, n=70	Контрольна група, n=50
ФСГ, мМО/мл	13,26±8,12	19,62±1,24*	20,18±1,42*	10,06±2,12
ЛГ, мМО/мл	12,18±2,16*	10,68±3,24	11,28±2,32	9,16±1,14
ФСГ/ЛГ	1,08±0,14	1,84±0,66**	1,79±0,14**	1,09±0,08
ЛГ/ФСГ	0,91±0,02	0,54±0,14**	0,56±0,04**	0,91±0,03
Пролактин, мМО/л	486,92±22,63*	624,32±34,23**	662,24±35,42**	298,26±6,34
Естрадіол, пг/мл	296,92±16,14*	106,64±4,14**	98,44±4,22**	198,22±14,12
Прогестерон, нг/мл	1,96±0,02	1,12±0,01**	1,16±0,04**	1,90±0,03
Тестостерон, нмоль/л	2,26±0,12*	2,44±0,10*	2,36±0,03*	1,48±0,03
Кортизол, нмоль/л	499,60±12,12*	564,82±32,12**	618,62±22,12**	268,32±12,18

Примітки: \* – різниця достовірна щодо показників групи контролю,  $p < 0,05$ ; \*\* – різниця достовірна щодо вихідних даних,  $p < 0,05$ .

гормонів продемонстрували зниження параметрів у всіх пацієнок II групи та у 47 (52,2%) зразках у I групі ( $p < 0,05$ ), причому статистично значуще – у 3,0 раза проти вихідних даних. Середні вихідні рівні прогестерону суттєво не відрізнялися від даних контролю, проте зменшувалися (в 1,8 раза) через 12 міс спостереження.

Рівень пролактину напередодні операції зростав в 1,6 раза і демонстрував тенденцію до підвищених параметрів (у 2,2 раза проти даних контролю,  $p < 0,05$ ) протягом 12 міс післяопераційного періоду. Це свідчить про домінування стресорної компоненти психологічного захисту організму та підтверджується високими показниками кортизолу (у 2,3 раза), поступово наближаючись до вихідних даних у наступні 36 міс моніторингу (табл. 2).

Рівень пулу андрогенів протягом 12 міс після операційного спостереження залишався статистично значуще вищим в обох досліджуваних групах порівняно із контролем (в 1,7 раза). Це слід пов'язати із компенсаторним посиленням функції надниркових залоз, а також імовірною периферійною конверсією андрогенів з позагонадних джерел синтезу естрогенів (жирової тканини).

Дослідження клінічних проявів ПГЕС протягом року післяопераційного періоду за допомогою опитувальників дозволило встановити наявність нейровегетативних симптомів у 33 (36,7%) спостереженнях у I групі та у 34 (48,6%) – у II групі, вегетосудинних симптомів («приливи», слабкість, пітливість) – у 42 (46,7%) та 45 (62,3%) спостереженнях відповідно.

Основними скаргами нейровегетативного характеру були лабільність АТ, цефалгія, тахікардія у спокої, дисомнія, парестезії та оніміння кінцівок, сухість та в'ялість шкіри. Психоемоційні розлади проявлялися емоційною лабільністю, дратівливістю, підвищеною втомою, зниженням працездатності, погіршенням пам'яті, зниженням та втратою лібідо. Депресивні стани протягом першого року після операції зазначали 44 (27,5%) пацієнтки обох груп. Інсомнія (порушення режиму сну/неспанья) характеризувалася порушенням саме процесу сну – пацієнтки вказували на «розірваний» сон, відзначали незадоволе-

ність його якістю, збереженням відчуття втоми після пробудження.

З іншого боку, прогресування психоемоційних порушень зумовлюють генітоуринарні та сексуальні розлади, які встановлено у 27 (19,3%) випадках через 12 міс після оперативного втручання. Вони ж посилюються із часом, вочевидь, під впливом прогресуючого порушення яєчникового стероїдогенезу. Поєднання мінімальних дизуричних, сексуальних розладів та порушення мікробіоти піхви встановлено практично у половини опитаних в обох групах – у 42 жінок I групи – 46,66% і 31 жінки II групи – 44,29%.

Кольпоскопічне дослідження продемонструвало зростання частки клінічних проявів атрофічного процесу слизової оболонки піхви у третині спостережень в обох групах (стоншення епітеліального шару, його кровоточивість та схильність до травматизації), дві третини пацієнок оцінили свій стан за шкалою D. Barlow у 2–3 бали, тобто відзначили дисконфорт, що погіршує повсякденне життя, та інші порушення помірного вираженості. У даної категорії пацієнок зазначені симптоми залежали від віку (ступінь вираженості вульвовагінальної атрофії був більш виражений у жінок пізнього репродуктивного віку).

Результати аналітичного опрацювання опитувальників свідчать про відмінності щодо частки погіршення сексуальної функції та уродинамічних розладів у пацієнок II групи, яким була виконана класична трансабдомінальна ГЕ.

Низький індекс ЛГ/ФСГ у жінок досліджуваних груп інформує про інволютивні процеси у системі гіпоталамус–гіпофіз–яєчники. Це корелювало із появою у цих пацієнок нейровегетативної й психоемоційної симптоматики, ознак вульвовагінальної атрофії, сексуальної дисфункції і стало критерієм для застосування в реабілітаційній програмі препаратів естрадіолу.

Показники гормонального статусу у динаміці пізнього післяопераційного періоду представлено у табл. 2.

Через 36 міс післяопераційного періоду у 61 (67,7%) пацієнтки I групи рівень ФСГ залишався незмінно вищим проти даних контролю, і практич-

Показники рівнів гіпофізарних та яєчникових гормонів у жінок досліджуваних груп через 36 міс після гістеректомії зі збереженням яєчників, М±m

Показник	Середні значення вихідних даних	I група, n=90		II група, n=70		Контрольна група, n=50
		Основна група, n=46	Група порівняння, n=44	Основна група, n=36	Група порівняння, n=34	
ФСГ, мМО/мл	13,26±8,12	17,76±1,14*	25,12±2,10* <sup>*</sup>	18,128±1,22*	30,13±2,14**	12,76±3,12
ЛГ, мМО/мл	12,18±2,16*	10,18±1,12	15,86±1,12*	10,04±1,12	17,84±1,15**	9,98±5,14
Пролактин, мМО/л	486,92±22,63*	319,82±32,42**	378,26±22,20*	321,12±31,24**	346,62±25,30*	318,26±8,34
Естрадіол, пг/мл	296,92±16,14*	139,44±3,16**	69,12±16,10**	142,24±2,26**	99,11±2,60**	158,22±4,12
Прогестерон, нг/мл	1,96±0,02	1,18±0,02*	0,98±0,32	1,21±0,011*	1,12±0,13	1,54±0,03
Тестостерон, нмоль/л	2,26±0,12*	1,78±0,12**	1,28±0,12*	1,86±0,06**	1,19±0,11*	1,98±0,03
Кортизол, нмоль/л	499,60±12,12*	354,42±24,12**	386,26±12,32*	328,12±10,16**	416,54±15,34*	268,32±12,18

Примітки: \* – різниця достовірна щодо показників групи контролю,  $p < 0,05$ ; \* – різниця достовірна щодо вихідних даних,  $p < 0,05$ .

но у всіх жінок II групи цей параметр підвищувався вдвічі зі збереженням стабільно високих показників. У третини пацієток через 36 міс моніторингу відзначено підвищення рівня естрадіолу паралельно зростанню концентрації ФСГ, що можна розцінити як гормональну картину перехідного, перименопаузального періоду. Від 12 до 36 міс вміст естрадіолу знижувався до межі постменопаузальних значень у 44 (27,5%) пацієток обох груп ( $p < 0,05$ ) і залишався стабільно низьким – у 2,6 раза проти вихідних даних без статистично значущих коливань прогестерону. При встановленні у них клінічних проявів гіпоестрогенемії цим пацієткам було запропоновано додатково застосування ЗГТ за відсутності протипоказань.

Отримані результати продемонстрували, що при застосуванні запропонованої програми терапевтичних опцій після ГЕ зі збереженням яєчників спостерігалися тенденція до нормалізації середніх показників естрадіолу, прогестерону і тестостерону, хоча концентрація естрадіолу залишалася нижчою проти даних контролю (139,44±3,16, 142,24±2,26 пг/мл проти 158,22±4,12 пг/мл відповідно).

Слід зазначити, що констатовано наближення до референтних значень параметрів пролактину та кортизолу. Середній показник кортизолу у I і II основних групах становив 354,42±24,12 нмоль/л і 328,12±10,16 нмоль/л відповідно, показник контролю – 268,32±12,18 нмоль/л, а в групах порівняння 386,26±12,32 нмоль/л і 416,54±15,34 нмоль/л відповідно. Так, розвитком хронічної гіперкортизолемії можна, з іншого боку, пояснити розвиток депресії у таких жінок. У результаті даного дослідження було виявлено взаємозв'язок рівня кортизолу з психоемоційними, депресивними та емоційно-афективними проявами, що доводить участь структур лімбічної системи у розвитку розладів психовегетативної сфери і є свідченням вагомості ролі кортизолу, що синтезується у відповідь на операційний стрес, а також може бути критерієм ефективності, доцільності та позитивного впливу терапевтичних засобів у процесі моніторингу.

У групі порівняння через 36 міс констатовано зниження рівня тестостерону (на 20,0%), що у комплексі

змінювало сексуальну мотивацію, додатково спричинювало розвиток урогенітальних порушень та погіршення психологічного стану жінки у віддалений післяопераційний період.

Характеризуючи частоту соматичних проявів у даної категорії пацієток, необхідно відзначити зростання саме через 36 міс після операції частки серцево-судинних захворювань (артеріальна гіпертензія, дисгормональна кардіоміопатія та їхнє поєднання). Удвічі частіше жінки фіксували артралгії, ранкову скутість суглобів, остеоалгії. Головними ж скаргами на розлади психоемоційної сфери у цей період були порушення когнітивної функції та збереження транзиторних депресивних станів у третини пацієток групи порівняння (22 спостереження – 28,20%), які майже не фіксували в основній групі – 7 (8,53%).

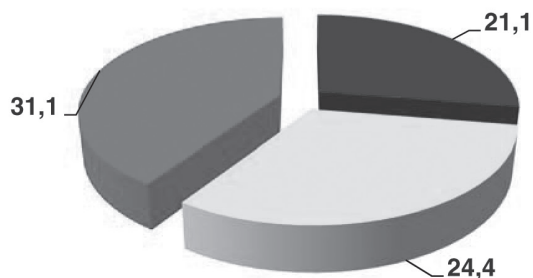
Оцінювання сексуальних порушень та проявів дисфункції урогенітального тракту дозволило зафіксувати найбільш вагомому частку саме дизуричних скарг, причому частіше у пацієток (5 – 13,88%, 21 – 61,76%) II групи після класичної трансабдомінальної ГЕ. У даної категорії пацієток через 36 міс моніторингу відзначали клінічні прояви нетримання сечі, що поєднувалися з поліакіурією, ніктурією, імперативним позивом, загострювалися при споживанні алкоголю, супроводжувалися цисталгією та пролапсом статевих органів I–II ст.

Установлене у майже половини (42 жінки I групи – 46,66% і 31 жінка II групи – 44,29%) опитаних в обох групах через рік після ГЕ поєднання мінімальних дизуричних, сексуальних порушень та дисбіозу піхви практично нівелювалось в основній групі (I група: 5 – 10,86% і II група: 5 – 13,89%) й, навпаки, мало тенденцію до посилення вираженості й спостерігалось у більшій частці у групі порівняння (I група: 25 – 56,82% і II група: 22 – 64,71%). Домінуючими через 36 міс спостереження були такі симптоми, як сухість та свербіж, часто – диспареунія та вульводінія.

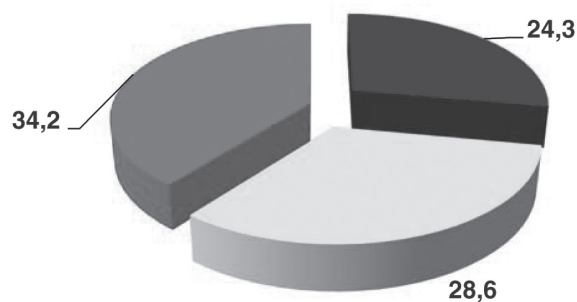
Клінічно позитивний ефект у пацієток щодо вираженості нейровегетативних та психоемоційних проявів на фоні диференційованого лікування спостерігався уже після 3 міс від початку терапії. У 58 (86,57%) із 67 спостережень в основній групі нівелювалась



I група, n=90



II група, n=70



■ Після операції    □ Протягом 12 міс    ■ Через 36 міс

### Частка клінічних проявів гіпоестрогенного стану у пацієток досліджуваних груп (n=160),%

симптоматика «приливів», пітливості, стабілізувався АТ, покращився сон, настрій, підвищилася працездатність, тоді як серед пацієток групи порівняння, де дотримувалися традиційного підходу, позитивний ефект відзначали тільки у 13 (16,67%) осіб.

Слід зазначити, що у половини спостережень без статистично значущих відмінностей від методики виконання ГЕ гормональний дисбаланс із проявами гіпоестрогенії верифікують до 36 міс моніторингу. При цьому важливим фактором є вік пацієток, яким виконано оперативне втручання, – нейроендокринні, вегетосудинні порушення та спектр клінічних проявів психосоматичного характеру розвиваються у більшому відсотку та значно раніше у жінок пізнього репродуктивного віку.

Терміни появи гормонального дисбалансу та гіпоестрогенії із відповідною клінічною симптоматикою подані на рисунку.

Як демонструють дані, представлені на рисунку, одразу ж після оперативного втручання клінічні прояви гіпоестрогенії відмітили без статистично значущих відхилень в обох групах, хоча у пацієток з класичною трансабдомінальною ГЕ клінічні прояви ПГЕС фіксували у кожній четвертій пацієнтки I групи та у третині осіб у II групі, через 36 міс після оперативного лікування – кожна третя пацієнтка обох досліджуваних груп вказувала на клінічні прояви гіпоестрогенного стану різного ступеня вираженості.

Отже, отримані результати дозволили припустити, що оптимізація лікувальної програми із застосуванням запропонованого комплексу медикаментозних препаратів у жінок досліджуваних груп сприяє відносній оптимізації гормонального статусу та ініціації компенсаторно-приспосовальних реакцій організму.

Частка ГЕ у структурі гінекологічних операцій у світі досягає 35–50%, при цьому середній вік пацієток, за даними вітчизняних та зарубіжних літературних джерел, становить 40–44 роки [3, 4]. Незважаючи на поширення та популяризацію консервативних методів, основним підходом у лікуванні лейоміоми матки залишається ГЕ, яка хоча і усуває проблему та симптоматику ускладненої пухлини, проте і формує складні глобальні патогенетичні перебудови в організмі, які проявляються симптомокомплексом ПГЕС, висту-

пають основними предикторами атеросклеротичних уражень судинної стінки та розвитку соматичної патології, підвищуючи ризик розвитку серцево-судинних захворювань та метаболічних порушень [11–14].

На сьогодні увагу науковців, учених та практиків щодо етіології, профілактики та лікування ПГЕС було сконцентровано на порушенні оваріального стероїдогенезу. У результаті ГЕ та порушення кровопостачання, іннервації та функції яєчників в організмі розвиваються характерні психоемоційні, нейровегетативні, судинні, метаболічні, уrogenітальні, сексуальні та інші розлади, зумовлені естрогендефіцитним станом, тісно асоціюючись із розвитком астенії та синдромом хронічної втоми. Це суттєво знижує якість життя, спричинює виникнення фізичної та соціальної дезадаптації пацієток [15–18].

ПГЕС у 20–80% зумовлює випадіння функції яєчників, і ступінь вираженості дефіциту стероїдогенезу залежить від віку пацієнтки, преморбідного фону, характеру супутніх захворювань, а також об'єму оперативних втручань та особливостей кровопостачання яєчників [19–22]. Це підтверджено і результатами даного наукового пошуку – домінування нейровегетативних та вегетосудинних симптомів у більшості спостережень.

Загальноприйнятим є факт, що пусковим чинником формування гіпоестрогенемії після ГЕ, навіть зі збереженням яєчничкової тканини, є порушення мікроциркуляції яєчників внаслідок виключення із кровопостачання гілок маткових артерій та розвитку стрес-реакції з викидом біологічно активних речовин. Це зумовлює зміну внутрішньорганної архітекtonіки судинної системи яєчників, порушення інтраоваріального кровотоку, зростання венозного застою та лімфостазу, вторинно погіршуючи адекватне кровопостачання. Наслідкова ішемія яєчників спричинює не тільки перебудову судинної архітекtonіки, але і наслідкове зниження стероїдогенезу, овуляторного резерву та структурну дегенерацію тканинних елементів [16, 20].

Наявність у пацієнтки анатомічного варіанта кровопостачання гонад з домінуванням маткової судинної системи визначає ступінь ішемізації та вираженість естрогенного дефіциту, а одночасне видалення матки та нівелювання ролі функціонуючого



ендометрія як рецепторного органа нейроендокринних взаємодій демонструє зниження рівня активності стероїдогенезу [16]. Власне прогресуюча ішемізація яєчників, венозне кровонаповнення та лімфостаз прискорюють дегенеративні й атрофічні процеси та зумовлюють пригнічення оваріальної та гормонопродукувальної функції яєчників, що робить обґрунтованим та доцільним використання венотоніків.

Слід відзначити, що стероїдний дисбаланс, що супроводжує радикальні оперативні втручання, навіть зі збереженням тканини яєчника, характеризується гіпоестрогенним статусом. Естрогени здійснюють суттєвий вплив на нарвово-м'язову систему піхви з подальшою нормалізацією тону та скоротливої активності її стінок, а естрогенний дефіцит може бути чинником атонії піхвових стінок та розвитку їхнього опущення. На думку багатьох авторів, ці фактори, разом зі станом гіпоестрогенії, призводять до розвитку основних симптомів дизуричних проявів (нетримання сечі, полакіурія, ніктурія та цисталгія) [8, 23–25]. Водночас літературні джерела демонструють, що призначення естрогенів сприяє проліферації епітелію піхви, відновленню нормальної популяції лактобацил та кислого рН-середовища, покращуючи кровопостачання стінки сечівника, м'язів тазового дна, колагенових структур зв'язкового апарату, стимуляції синтезу місцевих факторів імунного захисту – нівелюючи симптоми генітоуринарного синдрому [26, 27].

Зазначені вище питання є досить актуальними ще й тому, що нейровегетативні та вазомоторні прояви, які супроводжують постгістеректомічний синдром, мають тенденцію до зменшення навіть без специфічної гормональної терапії, у той час як симптоми генітоуринарного синдрому зберігаються, прогресують, суттєво погіршуючи параметри якості життя [24, 25]. І незважаючи на те що, згідно з літературними даними, після ГЕ рівні статевих гормонів частіше за все наближаються до референтних значень, у «гормонально зміненому статусі» організму жінки сама операція є тригерним фактором, що прискорює настання природної менопаузи, особливо у молодих жінок [9, 18].

## ВИСНОВКИ

Оперативне лікування лейоміоми, на жаль, не повною мірою усуває проблеми зі здоров'ям та

якістю життя жінки, демонструючи яскраву картину патологічних станів, зумовлених нейроендокринними та вегетосудинними порушеннями внаслідок дефіциту гормонів на тлі гістеректомії (ГЕ), навіть зі збереженням яєчників. Це вимагає ретельного моніторингу післяопераційного періоду та своєчасної корекції проявів постгістеректомічного синдрому.

Виконання ГЕ зумовлює поглиблення гормонального дисбалансу, посилюючи цей важливий компонент патогенетичного механізму, що проявляється вираженою гіпоестрогенією, зміною рівнів фолікулостимулювального, лютеїнізуючого гормонів, естрогенів, прогестерону, андрогенів, пролактину та кортизолу. Результатами даного дослідження продемонстровано (через 36 міс спостереження) статистичне зниження сироваткового рівня естрадіолу, зниження рівня тестостерону, що змінює сексуальну мотивацію, зумовлює розвиток урогенітальних порушень та визначає аномальність психологічного стану жінки у післяопераційний період, а підвищений рівень кортизолу як стресового гормону може слугувати чинником ендогенної депресії.

Отже, у половини спостережень без статистично значущих відмінностей від методики виконання ГЕ гормональний дисбаланс верифікують через 36 міс моніторингу, клінічні прояви гіпоестрогенного стану відзначено у кожній третій пацієнтки. При цьому важливим фактором є вік пацієнток, яким виконано оперативне втручання, – нейроендокринні, вегетосудинні порушення та спектр клінічних проявів психосоматичного характеру розвиваються у більшому відсотку та значно раніше у жінок пізнього репродуктивного віку. Проте результати аналітичного опрацювання опитувальників свідчать про суттєві відмінності щодо частки зниженням сексуальної функції та уродинамічних розладів у пацієнток II групи, де була виконана класична трансабдомінальна ГЕ.

Ураховуючи отримані результати, вважаємо використання даного комплексу засобів у пацієнток з ГЕ патогенетично обґрунтованим та доцільним, незалежно від збереження гонад, з позицій нівелювання нейровегетативної, судинної симптоматики, а також профілактики інших, асоційованих із віком та гормональним дисбалансом, захворювань та станів.

## Відомості про авторів

**Прощенко Ольга Миколаївна** – канд. мед. наук, асистент кафедри акушерства та гінекології №1 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, м. Київ. *E-mail: proshchenko777@gmail.com*

ORCID: 0000-0002-2187-4562

**Венцківська Ірина Борисівна** – д-р мед. наук, завідувачка кафедри акушерства та гінекології №1 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, м. Київ. *E-mail: ventskivska@gmail.com*

ORCID: 0000-0002-7685-5289

## Information about the authors

**Proshchenko Olha M.** – PhD, assistant of the Department Obstetrics and Gynecology №1 Bogomolets National Medical University, Kyiv. *E-mail: proshchenko777@gmail.com*

ORCID: 0000-0002-2187-4562

**Ventskivska Iryna B.** – Doctor of Medical Sciences, Head of the Department Obstetrics and Gynecology №1 Bogomolets National Medical University, Kyiv. *E-mail: ventskivska@gmail.com*

ORCID: 0000-0002-7685-5289

## ПОСИЛАННЯ

1. Parashchuk YUS, Hryshchenko MH, Parashchuk VYU. Operatyvna hinekologhiya: navch. posibnyk. Kharkiv: KHNMU; 2017. 132 s.
2. Roseske NC. Hysterectomy and other gynecological surgeries: a psychological view. Women's place in med psychol interfaces. 2007;1:172-80. doi: 10.1007/978-1-4615-8840-5\_16.
3. Fernandez H, Farrugia M, Jones SE, Mauskopf JA, Oppelt P, Subramanian D. Rate, type, and cost of invasive interventions for uterine myomas in Germany, France, and England. J Minim Invasive Gynecol. 2009;16(1):40-6. doi: 10.1016/j.jmig.2008.09.581.
4. Reboul Q, Mehdi A, Chauleur C. Vaginal hysterectomy in outpatient procedure: Feasibility and satisfaction study. Gynecol Obstet Fertil Senol. 2018;46(2):65-70. doi: 10.1016/j.gofs.2017.12.010.
5. Semenyuk LM, Demyanenko LV, Yarotska KM. Endokrynni dysbalansy yak predyktor formuvannya posthisterktomichnoho syndromu u zhinok reproduktyvnoho viku. Zb nauk prats spivrobotnykiv NMAPO imeni P.L. Shupyka. 2018;31(1):171-5.
6. Lee DY, Park HJ, Kim BG, Bae D-S, Yoon B-K, Choi D. Change in the ovarian environment after hysterectomy as assessed by ovarian arterial blood flow indices and serum anti-Mullerian hormone levels. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2010;151(1):82-5. doi: 10.1016/j.ejogrb.2010.02.037.
7. Lashkul OS. Kachestvo zhnizni i seksualnaya funktsiya u zhenshchin, operirovannykh na organakh reproduktyvnoy systemy. Zaporozhskiy med zhurn. 2018;20(1(106)):76-81.
8. Robinson D, Iozz-Hobson P, Cardoso L. The effect of hormones on the lower urinary tract. Menopause. 2013;19:155-62. doi: 10.1177/1754045313511398.
9. Farquhar CM, Sadler L, Harvey SA, Stewart AW. The association of hysterectomy and menopause: a prospective cohort study. BJOG. 2005;112(7):956-62. doi: 10.1111/j.1471-0528.2005.00696.x.
10. Shcherbyna MO, Skorbach OI, Skorbach YUI, Dynnik OO, Kuzmina OO. Kliniko-metabolichni naslidky posthisterektomichnoho syndromu. Zb nauk prats Asotsiatsiyi akusher-hinekolog Ukrayiny. 2017;2(40):296-30.
11. Moorman PG, Myers ER, Schildkraut JM, Iversen ES, Wang F, Warren N. Effect of hysterectomy with ovarian preservation on ovarian function. J Obstet Gynecol. 2011;118(6):1271-9. doi: 10.1097/AOG.0b013e318236fd12.
12. Laughlin-Tommaso SK, Khan Z, Weaver AL, Smith CY, Rocca WA, Elizabeth AS. Cardiovascular and metabolic morbidity after hysterectomy with ovarian conservation: a cohort study. Menopause. 2018;25(5):483-92. doi: 10.1097/GME.0000000000001043.
13. Ching-Hsiang C, Weishan C, I-Ju T, Chung YH, Jen-Hung W, Shinn-Zong L, et al. Diabetes mellitus risk after hysterectomy. Medicine. 2021;100(4):e24468. doi: 10.1097/MD.00000000000024468.
14. Richards DH. A post-hysterectomy syndrome. Lancet. 1974;2(7887):983-5. doi: 10.1016/s0140-6736(74)92074-1.
15. Vomvolaki E, Kalmantis K, Kioses E, Antsaklis A. The effect of hysterectomy on sexuality and psychological changes. Eur J Contraception Reprod Health Care. 2006;11(1):23-7. doi: 10.1080/13625180500430200.
16. Lypchanska HM, Kvashenko VP, Holubyatnykov IV. Osoblyvosti hemodynamiky yayechnykh pislyu histerektomiyi u zhinok reproduktyvnoho viku. Visn. Khark. nats. un-tu. 2006;20:102-6.
17. Souza AZ, Fonseca AM, Izzo VM, Clauzet RM, Salvatore CA. Ovarian histology and function after total abdominal hysterectomy. J Obstet Gynecol. 1986;68(6):847-9.
18. Read MD, Edey KA, Hapeshi J, Foy C. The age of ovarian failure following premenopausal hysterectomy with ovarian conservation. Menopause Int. 2010;16(2):56-9. doi: 10.1258/mi.2010.010022.
19. Kostikov W. Osoblyvosti operatyvnoho likuvannya hinekologichnykh zakhvoryuvan laparotomichnym ta laparoskopichnym dostupom u zhinok z ekstrahenital noyu patolohiyeyu. Zdorove zhenshchyny. 2017;120(4):111-4.
20. Nah s EAP, Pontes A, Nahas-Neto J, Borges VTM, Dias R, Traiman P. Effect of Total Abdominal Hysterectomy on Ovarian Blood Supply in Women of Reproductive Age. J Ultrasound Med. 2005;24:169-74. doi: 10.7863/jum.2005.24.2.169.
21. Guldberg R, Wehberg S, Skovlund CW, Mogensen O, Lidegaard O. Salpingectomy as standard at hysterectomy? A Danish cohort study, 1977-2010. BMJ Open. 2013;3(6):e002845. doi: 10.1136/bmjopen-2013-002845.
22. Morelli M, Venturella R, Mocciano R, Di Cello A, Rania E, Lico D, et al. Prophylactic salpingectomy in premenopausal low-risk women for ovarian cancer: Primum non nocere. Gynecol Oncol. 2013;129:448-51. doi: 10.1016/j.ygyno.2013.03.023.
23. Horovoho VI, Yatsyniy OI. Netrymanya sechi u zhinok: navch pos. Vinnytsya: TOV "TVORY"; 2020. 472 s.
24. L thje P, Hirschberg AL, Brauner A. Estrogenic action on innate defense mechanisms in the urinary tract. Maturitas. 2014;77(1):32-6. doi: 10.1016/j.maturitas.2013.10.018.
25. Lukacz ES, Santiago-Lastra Y, Albo ME, Brubaker L. Urinary incontinence in women. A review. JAMA. 2017;318:1592-604.
26. Edey KA, Rundle S, Hickey M. Hormone replacement therapy for women previously treated for endometrial cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2018;2018(5): CD008830. doi: 10.1002/14651858.CD008830.pub3. doi: 10.1002/14651858.
27. The NAMS 2017 Hormone Therapy Position Statement Advisory Panel. The 2017 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society Menopause. 2017;24(7):728-53. doi: 10.1097/GME.0000000000000921.

*Стаття надійшла до редакції 13.04.2022. – Дата першого рішення 18.04.2022. – Стаття подана до друку 16.05.2022*

# Імуноморфологічні ознаки хронічного ендометриу у пацієнток після невдалих спроб застосування допоміжних репродуктивних технологій

Т.Г. Романенко, А.Д. Гайдук

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

**Мета дослідження:** аналіз морфологічних та імуногістохімічних особливостей ендометрія у пацієнток із хронічним ендометритом після невдалих спроб застосування допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ).

**Матеріали та методи.** Проведено проспективне дослідження у жінок із хронічним ендометритом в анамнезі на базі Медичного центру ТОВ «ISIDA-IVF» за період з 2019 до 2021 р. До І групи увійшли 55 жінок репродуктивного віку з хронічним ендометритом і повторними невдалими спробами застосування ДРТ, до контрольної групи (КГ) – 40 жінок репродуктивного віку без порушення фертильності, які готуються до програм замінного материнства або є донорами ооцитів.

Для вивчення імуноморфологічної характеристики ендометрія у пацієнток із хронічним ендометритом проведено оцінювання результатів біопсії ендометрія, виконане на 5–7-й та 19–21-й дні менструального циклу за допомогою аспіраційної кюретки пайпель. Для імуноморфологічного дослідження рецепторів естрогенів та прогестерону використовували імунопероксидазний метод із застосуванням первинних специфічних моноклональних антитіл. Статистично значущими вважали розбіжності при  $p < 0,05$ .

**Результати.** Патоморфологічне дослідження ендометрія виявило характерні ознаки хронічного запалення – наявність великої кількості плазматичних клітин у стромі ендометрія, лімфоїдних інфільтратів поблизу кровоносних судин та устя залоз, нерівномірно виражений фіброз стромі, склеротичні зміни стінок спіральних артерій. У всіх обстежених відзначали дві та більше морфологічних ознак хронічного ендометриу (ХЕ).

При ХЕ відзначено збільшення у залозах та стромі ендометрія кількості макрофагів та моноцитів –  $31,3 \pm 2,9$  % проти  $2,3 \pm 0,1$  % у КГ ( $p < 0,05$ ). Виявлено збільшення проліферативної активності клітин епітелію залоз та стромі ендометрія на 5–7-й день менструального циклу у пацієнток І групи порівняно з аналогічними показниками фази секреції у КГ. Проліферація залозистих та стромальних клітин, виявлена на 19–21-й день менструального циклу, супроводжувалася інтенсифікацією процесів програмованої клітинної загибелі у покривному та залозистому епітелії ендометрія. Це характеризувалось структурними змінами ядер клітин – крайове стояння хроматину, поява каріорексису та каріопікнозу.

У стромі ендометрія відзначали появу судин капілярного типу, інтенсивність розвитку яких мала сильний кореляційний зв'язок зі ступенем вираженості запальних змін ( $r = 0,74$ ;  $p < 0,05$ ). Визначення рецепторів прогестерону виявило переважно зниження рівня експресії у залозах як порівняно із показниками здорових жінок, так і у фазі секреції порівняно з фазою проліферації –  $H\text{-score } 145,5 \pm 7,7$  у фазу проліферації проти  $H\text{-score } 55,5 \pm 10,4$  у фазу секреції ( $p < 0,05$ ).

**Висновки.** Імуноморфологічне дослідження ендометрія у пацієнток після невдалих спроб застосування допоміжних репродуктивних технологій на тлі хронічного ендометриу свідчить, що запальні зміни в тканинах мають чіткі морфологічні критерії, які найбільш виражені на 5–7-й день менструального циклу, – наявність плазматичних клітин, фіброз стромі, склероз стінок судин, зниження рівня рецепторів естрогенів та прогестерону. Ці морфологічні та імуногістохімічні зміни зберігаються у секреторній фазі менструального циклу з найбільш значущими проявами у вигляді зниження рівня рецепторів прогестерону.

**Ключові слова:** хронічний ендометрит, допоміжні репродуктивні технології, невдалі спроби, пайпель-біопсія, імуноморфологічне дослідження, ендометрій.

## Immunomorphological signs of chronic endometritis in patients after failed attempts of auxiliary reproductive technologies

T.G. Romanenko, A.D. Haiduk

**The objective:** to analyze the morphological and immunohistochemical features of the endometrium in the patients with chronic endometritis after unsuccessful attempts of assisted reproductive technologies (ART).

**Materials and methods.** A prospective study was conducted in women with a history of chronic endometritis on the basis of the Medical Center LLC "ISIDA-IVF" for the period from 2019 to 2021. The I group included 55 women of reproductive age with chronic endometritis and repeated unsuccessful attempts of ART, the control group (CG) – 40 women of reproductive age without fertility disorders who are preparing for the replacement motherhood programs or who are oocyte donors. The results of the endometrial biopsy performed on the 5–7th and 19th–21st days of the menstrual cycle using a pipelle aspiration curette were studied for the assessment of the immunomorphological characteristics of the endometrium in the patients with chronic endometritis. The immunoperoxidase method with primary specific monoclonal antibodies was used for the immunomorphological study of estrogen and progesterone receptors. Differences at  $p < 0.05$  were considered statistically significant.

**Results.** Pathomorphological study of the endometrium revealed characteristic signs of chronic inflammation – the presence of a large number of plasma cells in the endometrium stroma, lymphoid infiltrates near the blood vessels and the gland orifices, unevenly expressed stroma fibrosis, sclerotic changes in the walls of spiral arteries. All examined persons had two or more morphological signs of chronic endometritis (CE).

An increase number of macrophages and monocytes in the endometrium glands and stroma was found by CE –  $31.3 \pm 2.9$  % versus  $2.3 \pm 0.1$  % in CG ( $p < 0.05$ ). An increase proliferative activity of epithelium cells of the endometrium glands and stroma on the 5-7th day of the menstrual cycle in patients in the I group compared to similar indicators of the secretion phase in CG was determined. The proliferation of glandular and stromal cells, detected on the 19th–21st days of the menstrual cycle, had the intensification of the programmed cell death process in the covering and glandular epithelium of the endometrium. This was characterized by the structural changes in the cell nuclei – the marginal state of chromatin, the appearance of karyorrhexis and karyopyknosis.

In the endometrium stroma the presence of capillary-type vessels was found, the intensity of their development had a strong correlation with the degree of severity of the inflammatory changes ( $r = 0.74$ ;  $p < 0.05$ ). During the study of progesterone receptors mainly a decrease of the level of expression in the glands both compared to the indicators of healthy women and in the secretion phase compared to the proliferation phase - H-score  $145.5 \pm 7.7$  was found, in the proliferation phase versus H-score  $55.5 \pm 10.4$  in the secretion phase ( $p < 0.05$ ).

**Conclusions.** Immunomorphological study of the endometrium in patients with chronic endometritis after unsuccessful attempts of assisted reproductive technologies demonstrates that the inflammatory changes in the tissues have clear morphological criteria, which are most pronounced on the 5-7th day of the menstrual cycle – the presence of plasma cells, stroma fibrosis, sclerosis vessel walls, decrease of the estrogen and progesterone level receptors. These morphological and immunohistochemical changes persist in the secretory phase of the menstrual cycle with the most significant manifestations in the form of a decrease in the level of progesterone receptors.

**Keywords:** chronic endometritis, assisted reproductive technologies, failed attempts, pipelle biopsy, immunomorphological study, endometrium.

## Иммунорфологические признаки хронического эндометрита у пациенток после неудачных попыток применения вспомогательных репродуктивных технологий Т.Г. Романенко, А.Д. Гайдук

**Цель исследования:** анализ морфологических и иммуногистохимических особенностей эндометрия у пациенток с хроническим эндометритом после неудачных попыток применения вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ).

**Материалы и методы.** Проведено проспективное исследование у женщин с хроническим эндометритом в анамнезе на базе Медицинского центра ООО «ISIDA-IVF» за период с 2019 по 2021 г. В I группу вошли 55 женщин репродуктивного возраста с хроническим эндометритом и повторными неудачными попытками применения (ВРТ), в контрольную группу (КГ) – 40 женщин репродуктивного возраста без нарушения фертильности, которые готовятся к программам заменяемого материнства или являются донорами ооцитов.

Для изучения иммуноморфологической характеристики эндометрия у пациенток с хроническим эндометритом проведена оценка результатов биопсии эндометрия, выполненная на 5–7-й и 19–21-й дни менструального цикла с помощью аспирационной кюретки пайпель. Для иммуноморфологического исследования рецепторов эстрогенов и прогестерона применяли иммунопероксидазный метод с использованием первичных специфических моноклональных антител. Статистически значимыми считали расхождения при  $p < 0,05$ .

**Результаты.** Патоморфологическое исследование эндометрия выявило характерные признаки хронического воспаления – наличие большого количества плазматических клеток в строме эндометрия, лимфоидных инфильтратов вблизи кровеносных сосудов и устья желез, неравномерно выраженный фиброз стромы, склеротические изменения стенок спиральных артерий. У всех обследованных отмечали два и более морфологических признака хронического эндометрита (ХЭ).

При ХЭ отмечено увеличение в железах и строме эндометрия числа макрофагов и моноцитов –  $31,3 \pm 2,9$  % против  $2,3 \pm 0,1$  % в КГ ( $p < 0,05$ ). Выявлено увеличение пролиферативной активности клеток эпителия желез и стромы эндометрия на 5–7-й день менструального цикла у пациенток I группы по сравнению с аналогичными показателями фазы секреции в КГ. Пролiferация железистых и стромальных клеток, выявленная в 19–21-й дни менструального цикла, сопровождалась интенсификацией процессов программируемой клеточной гибели в покровном и железистом эпителии эндометрия. Это характеризовалось структурными изменениями клеток – краевое стояние хроматина, появление кариорексиса и кариопикноза.

В строме эндометрия отмечали появление сосудов капиллярного типа, интенсивность развития которых имела сильную корреляционную связь со степенью выраженности воспалительных изменений ( $r = 0,74$ ;  $p < 0,05$ ). Определение рецепторов прогестерона выявило преимущественно снижение уровня экспрессии в железах как по сравнению с показателями здоровых женщин, так и в фазу секреции по сравнению с фазой пролиферации – H-score  $145,5 \pm 7,7$  в фазу пролиферации против H-score  $55,5 \pm 10,4$  в фазу секреции ( $p < 0,05$ ).

**Выводы.** Иммуноморфологическое исследование эндометрия у пациенток после неудачных попыток применения вспомогательных репродуктивных технологий на фоне хронического эндометрита показывает, что воспалительные изменения в тканях имеют четкие морфологические критерии, наиболее выраженные на 5–7-й день менструального цикла, – наличие плазматических клеток, фиброз стромы, стенок сосудов, снижение уровня рецепторов эстрогенов и прогестерона. Эти морфологические и иммуногистохимические изменения сохраняются в секреторной фазе менструального цикла с наиболее значимыми проявлениями в виде снижения уровня рецепторов прогестерона.

**Ключевые слова:** хронический эндометрит, вспомогательные репродуктивные технологии, неудачные попытки, пайпель-биопсия, иммуноморфологическое исследование, эндометрий.



«Золотий стандарт» діагностики хронічного ендометриту (ХЕ) – патоморфологічне дослідження тканин ендометрія. Ендометрій є «дзеркалом», що відбиває патологічні процеси, які відбуваються в органах малого таза при їхніх запальних захворюваннях. Труднощі діагностики ХЕ пов'язані з необхідністю морфологічного підтвердження діагнозу [1–3]. На зміну вишкрібання порожнини матки, що вимагає госпіталізації у стаціонар, прийшов менш травматичний метод діагностики – аспіраційна біопсія ендометрія, яку можна проводити в амбулаторних умовах. При цьому діагностична точність цього дослідження відповідає 85–98% [4, 5].

Можливість використання цього простого у виконанні та високоінформативного методу дослідження ендометрія значно підвищує перспективи діагностичного пошуку щодо виявлення хронічного ендометриту на поліклінічному етапі обстеження. На думку низки авторів, немає чіткого розподілення між гострим і хронічним запаленням в ендометрії. Це пов'язано з тим, що у морфологічному дослідженні запальні інфільтрати зазвичай схожі за складом. Також, на думку низки авторів, на сьогодні велика кількість ХЕ перебігає з відсутністю класичних ознак при гістологічному дослідженні. Це пов'язано з широким використанням антибактеріальних препаратів.

Сформульовані такі гістологічні ознаки ХЕ:

- наявність запальних інфільтратів, що розташовуються частіше вогнищево і мають вигляд «лімфоїдних фолікулів», які складаються з лімфоцитів та макрофагів;
- розвиток за рахунок гіперплазії актинових міофібрил гладком'язових клітин;
- наявність склеротичних змін стінок спіральних артерій;
- вогнищевий фіброз строми [6].

Досить часто у гістологічному препараті виявляють лише одну-дві ознаки з перерахованих вище загально-визначних критеріїв («неповна морфологічна картина ХЕ»), що викликає великі труднощі у встановленні діагнозу. Для верифікації діагнозу ХЕ необхідно два та більше морфологічних критеріїв захворювання. У разі виявлення однієї з морфологічних ознак необхідно враховувати результати комплексного обстеження – дані анамнезу, клінічні прояви захворювання, результати мікробіологічного тестування [7–14].

Сьогодні велика увага у діагностиці ХЕ приділяється імуногістохімії. Незважаючи на те що велику увагу також приділяють проблемі ендометріальної дисфункції, не розроблено єдиного алгоритму імуногістохімічної діагностики ХЕ. Ендометрій багатий на різноманітні імунокомпетентні клітини. За даними літератури, для ХЕ характерно збільшення кількості моноцитів/макрофагів (CD14+) і NK-клітин (CD56+) у проліферативну фазу, а також підвищення загальної кількості Т-лімфоцитів (CD3+) [15–19].

Більшість морфологів збігаються в думці, що для верифікації ХЕ обов'язковим є виявлення плазматичних клітин, які не виявляють у здоровій тканині ендометрія. Уперше плазматичні клітини у стромі ендометрія як ознака ХЕ були описані у 1908 р. Серед гістологічних ознак ХЕ наявність стромального інфільтрату

плазматичних клітин в ендометрії – найспецифічніша та найчутливіша ознака. Основою гістологічної верифікації ХЕ слід вважати запальну інфільтрацію, що складається з лімфоцитів, макрофагів та плазматичних клітин, грануляційних композитів у стромі ендометрія. Ведуться гострі дискусії про гістофізіологічні особливості ендометрія.

Багато авторів вважають, що наявність CD138 у біоптатах ендометрія є основним критерієм для встановлення діагнозу ХЕ, при цьому підкреслюється, що іноді достатньо мінімум двох клітин у полі зору (при збільшенні 400). Низка вчених дійшли думки, що визначення CD138 як маркера плазматичної клітини слід вважати «золотим стандартом» діагностики ХЕ. Специфічність та чутливість ідентифікації плазматичних клітин становлять 65% та 78% відповідно [19].

Доведено, що при визначенні ІГХ-методом наявності маркера плазматичних клітин (CD138) у пацієнток з ХЕ його виявлення становило 100%, у той час як при використанні світлової мікроскопії цей показник становив 68%. Унаслідок хронічного запального процесу в ендометрії відбувається порушення його рецептивності до стероїдних гормонів. Як правило, це проявляється у значному посиленні експресії рецепторів до естрогенів та прогестерону (у 2 рази); при цьому експресія рецепторів до прогестерону більш виражена, ніж до естрогену. Отже, при ХЕ співвідношення  $E_2/P$  в епітелії становить 0,97 (у нормі – 1,42),  $E_2/P$  у стромі – 0,41 (у нормі – 0,58) [20–22].

З цього виходить, що хронічний запальний процес значно змінює функціональний потенціал тканини. Ураховуючи складність будови та здатність до циклічної трансформації, в ендометрії такі зміни особливо виражені та складні для корекції. При цьому рецептивність ендометрія складається з багатьох факторів, кожен з яких вимагає оцінювання. Патогенетично обґрунтована прегравідарна підготовка жінок у програм допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ) на тлі ХЕ дозволить відновити структуру та функціональну активність ендометрія та нівелювати фактори, що перешкоджають настанню та нормальному розвитку вагітності.

**Мета дослідження:** аналіз морфологічних та імуногістохімічних особливостей ендометрія у пацієнток з ХЕ після невдалих спроб застосування ДРТ.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Проведено проспективне дослідження у жінок із ХЕ в анамнезі на базі Медичного центру ТОВ «ISIDA – IVF» у 2019–2021 рр. До І групи залучено 55 жінок репродуктивного віку з ХЕ і повторними невдалими спробами застосування ДРТ, до контрольної групи (КГ) – 40 жінок репродуктивного віку без порушення фертильності, які готуються до програм замінного материнства або є донорами ооцитів.

Морфологічне та імуногістохімічне дослідження ендометрія проводили на базі Медичного центру ТОВ «ISIDA – IVF» у 2019–2021 рр., Медичній лабораторії CDS м. Київ, на кафедрі патологічної та топографічної анатомії НУОЗУ імені П.Л.Шупика (зав. кафедри проф. О.О. Дядик).

Морфологічні ознаки хронічного ендометриту, M±m

Ознака	I група, n=55	КГ, n=40
Лімфоплазмоцитарна інфільтрація	54,2±5,2*	7,6±3,5
Лімфоїдна інфільтрація	35,3±6,5*	0
Фіброз строми	48,4±6,9*	3,3±3,3
Зміни у судинах мікроциркуляторного русла	38,0±6,6*	0

Примітка. \* – Статистична значущість відмінностей між I групою та КГ;  $p < 0,05$ .

Патоморфологічне дослідження ендометрія виявило характерні ознаки хронічного запалення – наявність великої кількості плазматичних клітин у стромі ендометрія, лімфоїдних інфільтратів поблизу кровоносних судин та устів залоз, нерівномірно виражений фіброз строми, склеротичні зміни стінок спіральних артерій. У всіх обстежених відзначали дві та більше морфологічних ознак ХЕ (табл. 1).

Під час морфологічного дослідження завжди в ендометрії виявляли різного ступеня вираженості скупчення лімфоцитів, плазматичних клітин, макрофагів, оточених фібробластами. Лімфогістіоцитарні запальні інфільтрати частіше розташовувалися локально навколо залоз та судин або дифузно у базальному та функціональному шарах ендометрія. У пацієнток з ХЕ фіксували збільшення кількості макрофагів та моноцитів, які представлені як у залозистих структурах ендометрія, так і у стромі. При ХЕ відзначено збільшення у залозах та стромі ендометрія числа макрофагів та моноцитів –  $31,3 \pm 2,9\%$  проти  $2,3 \pm 0,1\%$  у контролі ( $p < 0,05$ ).

У стромі ендометрія, навколо спіральних артерій та у базальних відділах, відзначали виражені склеротичні зміни з накопиченням колагену (рис. 1 а, б).

Необхідно відзначити збільшення проліферативної активності клітин епітелію залоз та строми ендометрія на 5–7-й день менструального циклу у пацієнток I групи порівняно з аналогічними показниками фази секреції у КГ. Проліферація залозистих та стромальних клітин, виявлена на 19–21-й день менструального циклу, супроводжувалася інтенсифікацією процесів програмованої клітинної загибелі у покривному та залозистому епітелії ендометрія. Це характеризувалось структурними змінами ядер клітин – крайовим стоянням хроматину, появою каріорексису та каріопікнозу.

Максимальна вираженість цих змін у II фазу менструального циклу була значно меншою, ніж їхня максимальна вираженість у I фазу менструального циклу, та визначалася на базальному рівні у КГ. У стромі ендометрія відзначали появу судин капілярного типу, інтенсивність розвитку яких мала сильний кореляційний зв'язок зі ступенем вираженості запальних змін –  $r = 0,74$ ;  $p < 0,05$  (рис. 2 а, б).

Наявність в ендометрії комплексу клітин, що опосередковують механізми імунної відповіді, – плазматичні клітини, макрофаги, лімфоцити, фібробласти, наявність внутрішньоядерних включень у покривному та залозистому епітелії, патогномонічних для вірусних

Матеріалом для дослідження були біоптати ендометрія, отримані в амбулаторних умовах за допомогою аспіраційної кюретки Pipelle de Cornier (Франція). До морфологічних ознак ХЕ, використаних для верифікації діагнозу, належали:

- наявність в ендометрії запальних інфільтратів, що складаються в основному з лімфоїдних елементів із включенням макрофагів і еозинофілів та локалізованих частіше навколо залоз та кровоносних судин;
- наявність лімфоїдних фолікулів у функціональному шарі ендометрія, а також плазматичних клітин у складі лімфоїдних фолікулів;
- наявність плазматичних клітин у запальних інфільтратах;
- вогнище фібрування строми ендометрія;
- склеротичні зміни стінок спіральних артерій ендометрія.

Для імуноморфологічного дослідження рецепторів естрогенів та прогестерону використовували імунопереоксидазний метод із застосуванням первинних специфічних моноклональних антитіл (виробництво ДАКО, Данія, Німеччина, Lab Vision, США) до естрогенового рецептора (ER, клон 1D5), прогестеронового рецептора (PgR, клон 3). Для оцінювання експресії рецепторів естрогену та прогестерону використовували кількісний метод з підрахунком Histochemical score (HS) за формулою:

$$HS = 1a + 2b + 3c,$$

де а – частка слабо забарвлених ядер клітин, %;

б – частка помірно забарвлених ядер клітин, %;

с – частка сильно забарвлених ядер клітин, %.

Ступінь вираженості експресії до естрогену та прогестерону розцінювали так: 0–10 балів – відсутність експресії, 11–100 балів – слабка експресія, 101–200 балів – помірна експресія, 201–300 балів – виражена експресія (розроблено McCarty та співавт., 1985).

Після проведення імунопереоксидазної реакції гістологічні препарати дофарбовували гематоксиліном, вивчали та фотографували, використовуючи світловий мікроскоп DM-LB (Leica, Німеччина) з цифровою фотокамерою Olympus (Японія).

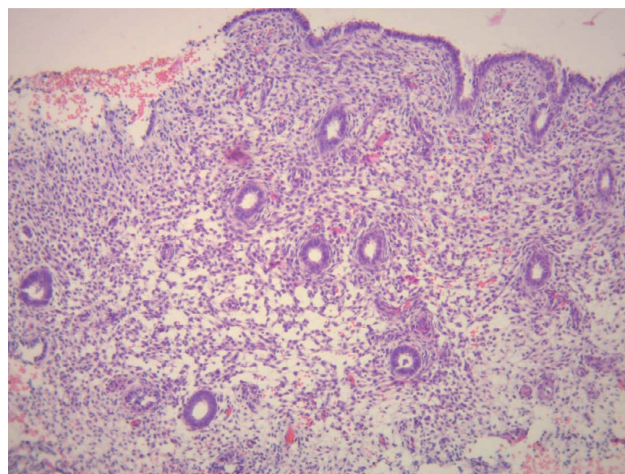
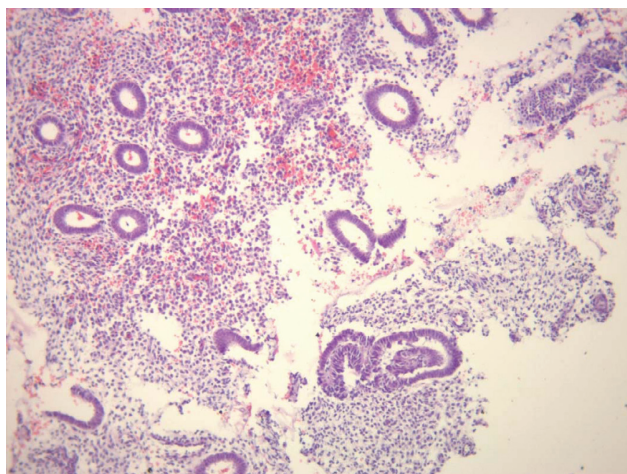
Статистичне оброблення результатів досліджень проведено з використанням стандартних програм «Microsoft Excel 5.0» та «Statistica 8.0». Статистично значущими прийнято розбіжності за  $p < 0,05$  [23–25].

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження ухвалено Локальним етичним комітетом зазначеної у даній роботі установи. На проведення дослідження отримано інформовану згоду жінок.

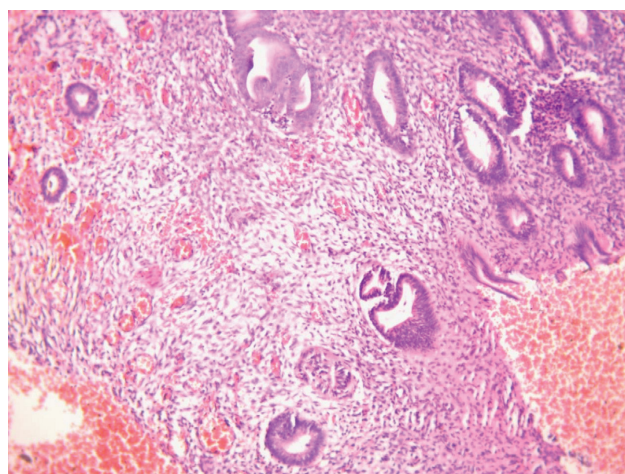
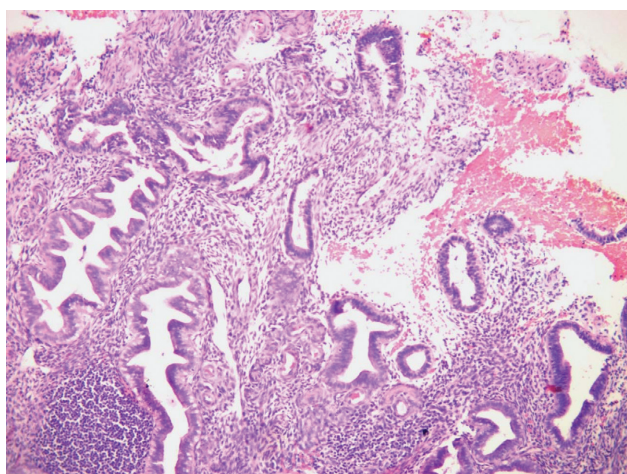
## РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Імуноморфологічне дослідження ендометрія є невід'ємною частиною стандарту обстеження пацієнток із ХЕ. Для вивчення імуноморфологічної характеристики ендометрія у хворих на ХЕ проведено оцінювання результатів біопсії ендометрія, на 5–7-й та 19–21-й дні менструального циклу за допомогою аспіраційної кюретки пайпель.

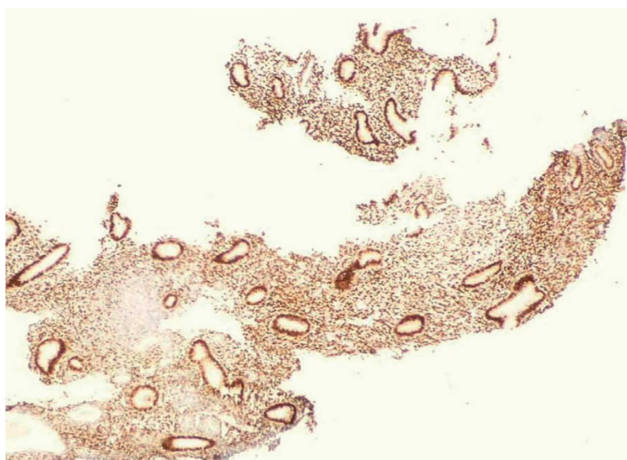




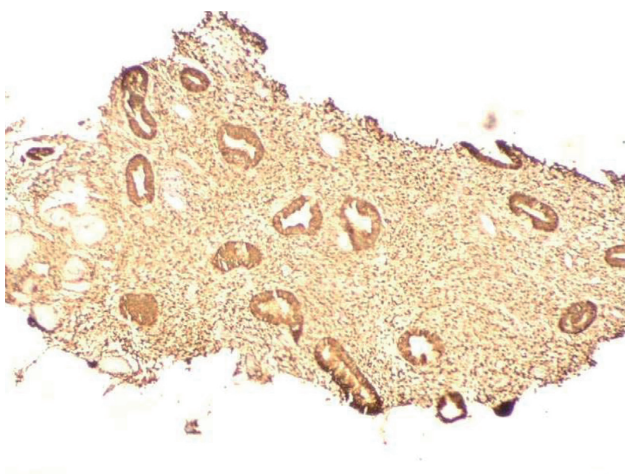
**а**  
**б**  
**Рис. 1 (а, б).** Дифузна запальна лейкоцитарна інфільтрація ендометрія, розлад мікроциркуляції, крововиливи.  $\times 200$



**а**  
**б**  
**Рис. 2 (а, б).** Склероз строми ендометрія з помірно запальною інфільтрацією.  $\times 200$



**Рис. 3.** Помірна експресія ER у клітинах епітелія, строми та екстрацелюлярному матриксі ендометрія. Непрямий імунопероксидазний метод з антитілами до ER.  $\times 200$



**Рис. 4.** Помірна експресія PgR у клітинах строми та залоз ендометрія. Непрямий імунопероксидазний метод з антитілами до PgR.  $\times 120$

## Рецептори естрогенів та прогестерону в ендометрії в обстежених пацієнток залежно від фази менструального циклу

Показник, H-score	I група, n=55		КГ, n=40	
	I фаза менструального циклу	II фаза менструального циклу	I фаза менструального циклу	II фаза менструального циклу
ER, залози	126,0±11,5* **	100,0±6,5*	162,2±10,4	140,4±9,2
ER, строма	138,8±9,0* **	103,7±7,4*	171,0±9,6	159±11,5
PgR, залози	145,5±7,7* **	55,5±10,4*	194,4±17,6	188,0±9,8
PgR, строма	133,0±16,	122±16,1*	147,9±10,4	123,6±8,4

Примітки: \* – статистична значущість відмінностей між I групою та КГ,  $p < 0,05$ ; \*\* – статистична значущість відмінностей між I та II фазами менструального циклу у I групі,  $p < 0,05$  та  $p < 0,001$  відповідно.

інфекцій, – наочно демонструють етіопатогенетичні механізми розвитку ХЕ. Це має принципове значення у комплексній терапії цієї категорії пацієнток.

У КГ вивчення пайпель-біоптатів ендометрія продемонструвало відсутність ознак ХЕ на 5–7-й день циклу.

Морфометричні дослідження ендометрія на 22–24-й день характеризувались наявністю змін, пов'язаних з фазою секреції, – хвилеподібний матковий епітелій, представлений війчастими клітинами з вираженою щітковою облямівкою та значним числом маткових залоз з наявністю функціонально активного циліндричного епітелію та великої кількості секрету; у стромі ендометрія переважала предецидуальна реакція.

Для подальшої деталізації виявлених морфологічних змін ендометрія проведено імуногістохімічне дослідження ER та PgR, вміст та співвідношення яких у поєднанні з етіологічною складовою (бактеріальна та вірусна інфекція) визначають етапність та обсяг лікувально-діагностичних заходів при проведенні передгравідарної підготовки у хворих на ХЕ. Функціональна спроможність ендометрія залежить не так від вмісту стероїдних гормонів і морфологічної структури ендометрія, як від його рецептивності, тобто кількості функціонально повноцінних рецепторів до відповідних стероїдних гормонів.

Зміни експресії ER у пацієнток з ХЕ характеризувались зниженням рівня експресії ER залоз та стромі при порівнянні з показниками КГ та при порівнянні рівня експресії у I та II фазах менструального циклу. Рівень експресії ER залоз та стромі відповідав помірним значенням – H-score 126,0±11,5 та H-score 138,8±9,0 на 5–7-й день менструального циклу та знижувався до 19–22-го дня циклу до H-score 100,0±6,5 та H-score 103,7±7,4 відповідно (табл. 2, рис. 3).

Визначення PgR виявило переважно зниження рівня експресії у залозах як порівняно з показниками здорових жінок, так і у фазу секреції порівняно з фазою проліферації. Експресія PgR характеризувалась помірним рівнем їхнього визначення у стромі та залозах – H-score 133,0±16,1 та H-score 145,5±7,7, що відрізнялося від показників КГ – H-score 147,9±10,4 та H-score 194,4±17,6 відповідно. Динаміку змін вмісту PgR протягом менструального циклу відзначали лише у залозах, вона залишалася на одному рівні у стромі та у фазу проліферації і у фазу секреції.

Так, при дослідженні PgR у стромі на 5–7-й день циклу вміст рецепторів відповідав значенням H-score 133,0±16,1 та на 19–22-й день – H-score 122,0±16,1. Значне зниження рівня експресії PgR виявляли у залозистому компоненті ендометрія залежно від фази менструального циклу – H-score 145,5±7,7 у фазу проліферації проти H-score 55,5±10,4 у фазу секреції.

Зрозуміло, що виражене зменшення кількості PgR у секреторну фазу зумовлює порушення децидуалізації ендометріальних клітин. Однак помірно виражений рівень експресії стероїдних рецепторів, коли H-score > 100,0, передбачає можливість ефективного використання у передгравідарній підготовці гормонмісних препаратів (рис. 4).

Експресія маркера плазматичних клітин (syndecan-1 – CD138) в ендометрії була виявлена у 76,4% пацієнток (n=42) I групи і не була виявлена у жодної пацієнтки КГ ( $p < 0,05$ ).

Отже, узагальнюючи отримані результати, можна зробити висновок про те, що під час розроблення протоколу застосування ДРТ у пацієнток при невдалих спробах на тлі ХЕ необхідне проведення імуногістохімічного дослідження ендометрія, оскільки ні гормональне, ні сонографічне, ні навіть гістологічне дослідження не дають повного уявлення про патологічні процеси, що відбуваються в ендометрії. Тільки комплексне обстеження жінок, які страждають на ХЕ та безплідність, з урахуванням усіх компонентів діагностичного процесу дозволить визначити тактику подальшого ведення таких пацієнток.

## ВИСНОВКИ

Отже, проведене імуноморфологічне дослідження ендометрія у пацієнток після невдалих спроб застосування допоміжних репродуктивних технологій на тлі хронічного ендометриу свідчить, що запальні зміни у тканинах мають чіткі морфологічні критерії, які найбільш виражені на 5–7-й день менструального циклу – наявність плазматичних клітин, фіброз стромі, склероз стінок судин, зниження рівня рецепторів естрогенів та прогестерону. Ці морфологічні зміни зберігаються у секреторній фазі менструального циклу з найбільш значущими проявами – зниження рівня рецепторів прогестерону.

*Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.*



## Відомості про авторів

**Романенко Тамара Григорівна** – д-р мед. наук, проф. кафедри акушерства та гінекології № 1 Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, м. Київ; тел.: (067) 700-03-47. *E-mail: romanenko.tmr@gmail.com*  
ORCID: 0000-0003-0157-6223

**Гайдук Анастасія Дмитрівна** – аспірант кафедри акушерства та гінекології № 1 Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, м. Київ; тел.: (093) 009-63-29. *E-mail: haiduk.anastasiia@gmail.com*  
ORCID: 0000-0002-7242-2494

## Information about the authors

**Romanenko Tamara H.** – Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology №1, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kiev; tel. (067) 700-03-47. *E-mail: romanenko.tmr@gmail.com*  
ORCID: 0000-0003-0157-6223

**Haiduk Anastasiia D.** – PhD student of the Department of Obstetrics and Gynecology №1, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kiev; tel.: (093) 009-63-29. *E-mail: haiduk.anastasiia@gmail.com*  
ORCID: 0000-0002-7242-2494

## ПОСИЛАННЯ

- Aylamazyan EK, Tolibova HKH, Tral TH. Novi pidkhydy do otsinky endometrialnoyi dysfunktsiyi. Zhurn akusherstva ta zhinchyuy khvorob. 2017;66(3):8-15.
- Khmelnitskyi OK. Patomorfologichna diahnostyka hinekologichnykh zakhvoryuvan. Sankt-Peterburh: Sotis; 1994. 480 s.
- Kishakevych IT, Kotsabin NV, Radchenko W. Endometriy u fokusi uvahy hinekologa: rol histeroskopiyyi ta imunohistokhimiyyi u diahnostytsi khronichnoho endometriytu, vybir likuvannya. Reprod endokrynol. 2017;2(34):24-7.
- Danylyuk SV, Kiriya DH, Dovha OV, Olynyk AYE. Patohistologichni ta imunohistokhimični osoblyvosti endometriya pry khronichnomu endometrite u zhinok z bezplodyem (ohlyad literatury). Visn. probl. biol med. 2020;(4):13-7.
- Kolmyk VA, Kutushova HF, Nasyrov RA. Histologichna ta imunohistokhimična veryfikatsiya khronichnoho endometriytu u patsiyentok iz obyazhenym akushers kym anamnezom. Klin eksperymental morfol. 2017;(3):29-32.
- Kozyreva YEV, Davidyan LYU. Imunogistokhimičeskiye osobennosti khronicheskogo endometrita pri besplodii i nevynashivani beremennosti (obzor literatury). Izvestiya vyssh. ucheb. zavedeniy. 2015;36(4):124-36.
- Radzinsky WE, Petrov YUA, Polina ML. Khronichnyy endometriy: suchasni nyuansy. Kubansky nauk med visn. 2017;(5):69-74.
- Kitaya K, Tada Y, Hayashi T, Taguchi S, Funabiki M, Nakamura Y. Comprehensive endometrial immunoglobulin subclass analysis in infertile women suffering from repeated implantation failure with or without chronic endometritis. Am J Reprod Immunol. 2014;72(4):386-91. doi: 10.1111/ajr.12277.
- Kitaya K, Yasuo T. Immunohistochemical and clinicopathological characterization of chronic endometritis. Am J Reprod Immunol. 2011;66(5):410-5. doi: 10.1111/j.1600-0897.2011.01051.x.
- Kitaya K, Yasuo T. Aberrant expression of selectin E, CXCL1, and CXCL13 in chronic endometritis. Mod Pathol. 2010;23(8):1136-46. doi: 10.1038/modpathol.2010.98.
- Kitaya K, Ishikawa T. Chronic endometritis: simple can be harder than complex? Fertil Steril. 2021;115(6):1443-4. doi: 10.1016/j.fertnstert.2021.03.023.
- Kitaya K, Takeuchi T, Mizuta S, Matsubayashi H, Ishikawa T. Endometritis: new time, new concepts. Fertil Steril. 2018;110(3):344-50. doi: 10.1016/j.fertnstert.2018.04.012.
- Kitaya K, Matsubayashi H, Yamaguchi K, Nishiyama R, Takaya Y, Ishikawa T, et al. Chronic Endometritis: Potential Cause of Infertility and Obstetric and Neonatal Complications. Am J Reprod Immunol. 2016;75(1):13-22. doi: 10.1111/ajr.12438.
- Davydova AA, Sulima AN, Rybalka AN, Vorona W. Imunohistokhimični markery u suchasnyy diahnostytsi khronichnoho endometriytu u zhinok z bahatorazovymy nevdaynymy implantatsiyamy. Krymsky zhurn eksperymental ta klin med. 2017;7(3):86-90.
- Kohan YEA, Demura TA, Vodyanyy VYA, Shurshalina AV. Molekulyarni ta morfologichni aspekty porushen retseptyvnosti endometriyu pry khronichnomu endometrii. Arkh patolohiyi. 2012;(3):15-7.
- Liu H, Song J, Zhang F, Li J, Kong W, Lv S, et al. A New Hysteroscopic Scoring System for Diagnosing Chronic Endometritis. J Minim Invasive Gynecol. 2020;27(5):1127-32. doi: 10.1016/j.jmig.2019.08.035.
- Zargar M, Ghafourian M, Nikbakht R, Mir Hosseini V, Moradi CP. Evaluating Chronic Endometritis in Women with Recurrent Implantation Failure and Recurrent Pregnancy Loss by Hysteroscopy and Immunohistochemistry. J Minim Invasive Gynecol. 2020;27(1):116-21. doi: 10.1016/j.jmig.2019.02.016.
- Wilkins J, Male V, Ghazal P, Forster T, Gibson DA, Williams ARW, et al. Uterine NK Cells Regulate Endometrial Bleeding in Women and Are Suppressed by the Progesterone Receptor Modulator Asoprisnil. J Immunol. 2013;191(5):2226-35. doi: 10.4049/jimmunol.1300958.
- Shylov A, Mnikhovych M, Luchynin St, Vasin I, Snihur S, Kazantseva HP, ta in. Patomorfologichna ta imunomorfologichna kharakterystyka khronichnoho endometriytu. Visnyk novykh medychnykh tekhnolohiy. Elektronne vydannya. 2018;12(4):65-70.
- Puente E, Alonso L, Lagana AS, Ghezzi F, Casarin J, Carugno J. Chronic endometritis: old problem, novel insights and future challenges. Int J Fertil Steril. 2020;13(4):250-6. doi: 10.22074/ijfs.2020.5779.
- Bouet PE, El Hachem H, Monceau E, Garipey G, Kadoch IJ, Sylvestre C. Chronic endometritis in women with recurrent pregnancy loss and recurrent implantation failure: prevalence and role of office hysteroscopy and immunohistochemistry in diagnosis. Fertil Steril. 2016;105(1):106-10. doi: 10.1016/j.fertnstert.2015.09.025.
- Ellinidi VN, Khromov-Borysov NN, Lyamina AV, Suvorova IYU, Feoktystiv AA, Aleksanin SS. Diahnostychna informatyvniyst vyznachennya plazmatychnykh klifny histologichnykh ta imunohistokhimičnykh metodamy pry vstanovleni diahnozu khronichnoho endometriytu: porivnyal nny analiz. Medline. ru. Ros biomed zhurn. 2019;20(2):349-62.
- Mintser AP. Statisticheskie metody issledovaniya v klinicheskoy meditsine. Prakticheskaya meditsina. 2010;3:41-5.
- Lang TA, Sesik M. Kak opisyvat statistiku v meditsine : rukovodstvo dlya avtorov, redaktorov i retsenzentov. Moskva: Prakticheskaya Meditsina; 2011. 480 p.
- Glants S. Mediko-biologicheskaya statistika: per. s angl. Moskva: Praktika; 1998. 459 p.

Стаття надійшла до редакції 12.04.2022. – Дата першого рішення 20.04.2022. – Стаття подана до друку 11.05.2022

# Indicators of angiogenesis and hormonal profile in pregnant women with chronic hypertension in the first trimester

**O.V. Deinichenko, V.G. Siusiuka, Yu.Ya. Krut', N.V. Gaidai, M.I. Pavlyuchenko, V.A. Puchkov, O.A. Bohomolova**  
Zaporizhzhia State Medical University

The role of angiogenesis factors and hormonal profile in pregnant women with arterial hypertension has not been detailed studied, and their interaction in such patients has not been determined at present time.

*The objective:* to determine the features of angiogenesis factors and hormonal profile in pregnant women with arterial hypertension of the 1 and 2 grade.

*Materials and methods.* A prospective study was conducted in 88 pregnant women, which included: analysis of clinical and anamnestic characteristics and the study of pregnancy characteristics in women with chronic arterial hypertension (CAH) in the I trimester of pregnancy (11–12 weeks). The open prospective controlled study involved 61 pregnant women with CAH of the 1 and 2 stages which consisted the main group. The control group included 27 healthy pregnant women with physiological pregnancy.

Concentrations of human chorionic gonadotropin (hCG), progesterone (PG), estradiol (E) and markers of angiogenesis – placental growth factor (PIGF) as a proangiogenic factor and soluble fms-like tyrosine kinase (sFlt-1) as an antiangiogenic factor were determined in the blood serum of all patients, sFlt-1/PIGF ratio was also estimated (K). Statistical analysis was performed using «STATISTICA® for Windows 13.0».

*Results.* In the I trimester of pregnancy in women with CAH, a shift in the balance between pro- and anti-angiogenic factors is determined, which is manifested by a statistically significant ( $p < 0.05$ ) increase sFlt-1 level (1700.9 pg/ml) and a decrease PIGF level in 3.7 times (9.1 pg/ml) and, accordingly, an increase K coefficient (sFlt-1/PIGF) by 5.3 times (184.5). The mean concentrations of E, PG and hCG in pregnant women of the main group did not differ statistically significantly from those in the control group. However, according to the results of the correlation analysis, PIGF and PG indicators have feedback in pregnant women with CAH ( $r = -0.29$ ;  $p < 0.05$ ).

When calculating the correlation of PIGF and hormones, it was found that in pregnant women with CAH there is their growth according to the control group, namely the indicator hCG correlates with PIGF (51.8 units vs. 14.8 units) 3.5 times, E correlates with PIGF (309.7 units vs. 70.0 units) 4.4 times and PG correlates with PIGF (4.8 units vs. 1.0 units) 4.8 times ( $p < 0.001$  for all indicators). These changes indicate the presence of angiogenesis disorders in pregnant women with chronic hypertension, starting from the I trimester of gestation.

*Conclusions.* Pregnant women with CAH in the I trimester have disturbances in balance between pro-angiogenic and anti-angiogenic factors with prevalence of sFlt-1 and decrease of PIGF in blood serum. Because of such imbalance in pregnant women with CAH of the 1 and 2 grade, the interaction of angiogenesis factors and hormones changed from direct to inverse. It may lead to the development of placental dysfunction in the future, so treatment and prevention should be provided for the pregnant women with CAH in the I trimester.

*Keywords:* angiogenesis factors, placenta, hormones, pregnancy, hypertension.

## Показники ангіогенезу та гормонального профілю у вагітних з хронічною артеріальною гіпертензією у I триместрі

**О.В. Дейніченко, В.Г. Сюсюка, Ю.Я. Круть, Н.В. Гайдай, М.І. Павлюченко, В.А. Пучков, О.А. Богомолова**

Роль факторів ангіогенезу та гормонального профілю у вагітних з артеріальною гіпертензією вивчена недостатньо і їхня взаємодія у таких пацієнтів на сьогодні не з'ясована.

*Мета дослідження:* встановлення особливостей факторів ангіогенезу та гормонального профілю у вагітних з артеріальною гіпертензією 1-го та 2-го ступеня.

*Матеріали та методи.* Проведено проспективне дослідження у 88 вагітних, яке включало: аналіз клініко-анамнестичної характеристики та вивчення особливостей вагітності у жінок із хронічною артеріальною гіпертензією (ХАГ) у I триместрі гестації (11–12 тиж). У відкритому проспективному контрольованому дослідженні брали участь 61 вагітна з ХАГ 1-го та 2-го ступеня, які увійшли до основної групи. До контрольної групи увійшли 27 вагітних із фізіологічним перебігом вагітності.

Усім пацієнткам визначали у сироватці крові концентрації хоріонічного гонадотропіну (ХГТ), прогестерону (ПГ), естрадіолу (Е) та маркери ангіогенезу – фактор росту плаценти (PIGF) як проангіогенний фактор і розчинну fms-подібну тирозинкіназу (sFlt-1) як антиангіогенний фактор, також оцінювали співвідношення (К) sFlt-1/PIGF. Статистичний аналіз проводили за допомогою «STATISTICA® for Windows 13.0».

**Результати.** У І триместрі вагітності у жінок із ХАГ визначається зсув балансу між про- та антиангіогенними факторами, що проявляється статистично значущим ( $p < 0,05$ ) підвищенням рівня sFlt-1 (1700,9 пг/мл) і зниженням рівня PlGF у 3,7 раза (9,1 пг/мл) та відповідно підвищенням коефіцієнта К (sFlt-1/PlGF) у 5,3 раза (184,5). Середні значення концентрації Е, ПГ та ХГТ у вагітних основної групи статистично значуще не відрізнялися від таких у контрольній групі. Однак за результатами кореляційного аналізу показники PlGF і ПГ мають зворотний зв'язок у вагітних із ХАГ ( $r = -0,29$ ;  $p < 0,05$ ).

При розрахунку кореляції PlGF і гормонів було виявлено, що у вагітних із ХАГ спостерігається зростання їхніх значень у контрольній групі, а саме – показник ХГТ корелює з PlGF (51,8 од. проти 14,8 од.) у 3,5 раза, Е корелює з PlGF (309,7 од. проти 70,0 од.) у 4,4 раза, а ПГ корелює з PlGF (4,8 од. проти 1,0 од.) у 4,8 раза ( $p < 0,001$  для всіх показників). Ці зміни свідчать про наявність порушень ангиогенезу у вагітних із ХАГ, починаючи з І триместра вагітності.

**Висновки.** У вагітних із ХАГ у І триместрі спостерігається порушення балансу між проангіогенними та антиангіогенними факторами з переважанням sFlt-1 та зниженням PlGF у сироватці крові. Через такий дисбаланс у вагітних із ХАГ 1-го та 2-го ступенів взаємодія факторів ангиогенезу та гормонів змінилася з прямої на зворотну. Надалі це може призвести до розвитку плацентарної дисфункції, тому лікування та профілактику слід проводити вагітним із ХАГ у І триместрі.

**Ключові слова:** фактори ангиогенезу, плацента, гормони, вагітність, гіпертензія.

## Показатели ангиогенеза и гормонального профиля у беременных с хронической артериальной гипертензией в I триместре

**Е.В. Дейниченко, В.Г. Сюсюка, Ю.Я. Круть, Н.В. Гайдай, М.И. Павлюченко, В.А. Пучков, О.А. Богомолова**

Роль факторов ангиогенеза и гормонального профиля у беременных с артериальной гипертензией изучена недостаточной и их взаимодействие у таких пациентов на сегодня не установлено.

**Цель исследования:** установление особенностей факторов ангиогенеза и гормонального профиля у беременных с артериальной гипертензией 1-й и 2-й степени.

**Материалы и методы.** Проведено проспективное исследование у 88 беременных, которое включало: анализ клинико-анамнестической характеристики и изучение особенностей беременности у женщин с хронической артериальной гипертензией (ХАГ) в I триместре беременности (11–12 нед). В открытом проспективном контролируемом исследовании участвовала 61 беременная с ХАГ 1-й и 2-й степени, которые вошли в основную группу. В контрольную группу вошли 27 беременных с физиологическим течением беременности.

Всем пациенткам определяли в сыворотке крови концентрации хорионического гонадотропина (ХГТ), прогестерона (ПГ), эстрадиола (Э) и маркеры ангиогенеза – фактор роста плаценты (PlGF) как проангиогенный фактор и растворимую fms-подобную тирозинкиназу (sFlt-1) как антиангиоген, также оценивали соотношение (К) sFlt-1/PlGF. Статистический анализ проводили с помощью «STATISTICA® for Windows 13.0».

**Результаты.** В I триместре беременности у женщин с ХАГ определяется смещение баланса между про- и антиангиогенными факторами, что проявляется статистически значимым ( $p < 0,05$ ) повышением уровня sFlt-1 (1700,9 пг/мл) и снижением уровня PlGF в 3,7 раза (9,1 пг/мл) и соответственно повышением коэффициента К (sFlt-1/PlGF) в 5,3 раза (184,5). Средние значения концентрации Э, ПГ и ХГТ у беременных в основной группе статистически значимо не отличались от таковых в контрольной группе. Однако по результатам корреляционного анализа показатели PlGF и ПГ имеют обратную связь у беременных с ХАГ ( $r = -0,29$ ;  $p < 0,05$ ).

При расчете корреляции PlGF и гормонов было обнаружено, что у беременных с ХАГ наблюдается рост их значений в контрольной группе, а именно – показатель ХГТ коррелирует с PlGF (51,8 ед. против 14,8 ед.) в 3,5 раза, Э коррелирует с PlGF (309,7 ед. против 70,0 ед.) в 4,4 раза, а ПГ коррелирует с PlGF (4,8 ед. против 1,0 ед.) в 4,8 раза ( $p < 0,001$  для всех показателей). Эти изменения указывают на наличие нарушений ангиогенеза у беременных с ХАГ, начиная с I триместра беременности.

**Выводы.** У беременных с ХАГ в I триместре наблюдается нарушение баланса между проангиогенными и антиангиогенными факторами с преобладанием sFlt-1 и снижением PlGF в сыворотке крови. Из-за такого дисбаланса у беременных с ХАГ 1-й и 2-й степени взаимодействие факторов ангиогенеза и гормонов изменилось с прямого на обратное. В дальнейшем это может привести к развитию плацентарной дисфункции, поэтому лечение и профилактику следует проводить беременным с ХАГ в I триместре.

**Ключевые слова:** факторы ангиогенеза, плацента, гормоны, беременность, гипертензия.

Cardiovascular diseases complicates between 1% and 4% of pregnancies, and accounts for up to 15% of maternal deaths [1, 2]. According to the most recent statistics from the World Health Organization (WHO), maternal mortality in developed economies is around 12 per 100 000 live births (0.012%) and 239 per 100 000 live births (0.2%) in emerging economies, with large disparities both between and within countries [3]. Cardiovascular diseases also have the first place among extragenital diseases in the structure of the causes of perinatal morbidity and mortality [2, 21]. Arterial hypertension (AH) occupies a leading position among these cardiovascular diseases. AH promotes the development of long-term vascular and metabolic disorders [4]. There is a

decrease in placental blood flow in pregnant women with AH due to changes in the functioning of the cardiovascular system. Disturbances of the normal relationship between vasodilators and vasoconstrictors in pregnant women with AH are accompanied by dysregulation of vascular tone and leads to placental insufficiency [5]. One of the leading theories of placental insufficiency is vascular-endothelial dysfunction theory [6]. Endothelial cells of vessels synthesize a large number of biologically active substances that are involved in providing a variety of processes in the physiological and pathological gestational processes [7].

The activity of placental angiogenesis is controlled by a spectrum of growth factors with pro-angiogenic and anti-

angiogenic properties [8, 9, 10, 11]. The placental growth factor (PIGF) in the first trimester of pregnancy stimulates the synthesis of trophoblastic DNA, increases the number of trophoblast cells and improves the conditions for its infestation [12, 13, 14, 15]. During the third trimester of pregnancy PIGF expression reaches a maximum of 28-30 weeks of gestation, gradually increasing from the first to the second trimester of pregnancy [16, 18]. Anti-angiogenic factors include placental soluble fms-like tyrosine kinase (sFlt-1) [17]. It counteracts the action of PIGF on specific receptors [19]. The imbalance between pro- and anti-angiogenic factors contributes to placental insufficiency [9, 11, 19].

Estradiol (E) is the main hormone of pregnancy. Reduced E, its constantly low concentration, or insufficient growth indicate a violation of the fetoplacental complex [22, 23]. Chorionic gonadotropin (CHG) appears in the blood of the mother on 8-9 days after fertilization of the egg. During the first trimester of pregnancy, CHG levels are rapidly increasing, doubling every 2-3 days, reaching its maximum at 8-10 weeks of gestation. After that, its content is somewhat reduced and remains constant during the second half of pregnancy [24, 25, 26, 27]. Progesterone (PG) improves the conditions for trophoblast migration in 1-2 gestational trimesters by stimulating the growth and remodeling of the coiled arteries of the uterus, increasing the expression of the vascular endothelial growth factor and its receptor [28].

The role of the factors of angiogenesis and hormones of pregnancy in pregnant women with hypertension has been studied inadequately and their interaction in such patients is not fully elucidated at present time.

**The objective:** to detect peculiarities of angiogenesis factors and hormonal profile in pregnant women with arterial hypertension 1 and 2 grade.

**MATERIALS AND METHODS**

Criteria for inclusion in the study: pregnancy, the presence of CAH of 1-2 grades. Criteria for exclusion from the study: CAH of 3 grade, diabetes mellitus, multiple pregnancy, chromosomal and genetic disorders, thrombophilia, perinatal infections, systemic connective tissue diseases, heart disease (heart`s defects, myocarditis), anemia of moderate to severe degrees, diseases of the lungs, oncological diseases, pregnancy that comes with assisted reproductive technology.

Conducting a prospective study of 88 pregnant women, which included: analysis of clinical and anamnestic characteristics and study of the peculiarities of pregnancy in women with chronic hypertension in the first trimester of pregnancy (11-12 weeks). In the dynamics of pregnancy, all patients were examined by a physician. According to

the indications of pregnant women, consultations of specialists of other specialties were carried out and additional instrumental research methods were performed.

The open prospective controlled study involved 61 pregnant women with CAH 1-2 degrees, who were included in the first – the main group (mean age was 27.7 ± 1.7 years). The second control group included 27 healthy pregnant women with physiological pregnancies (mean age – 27.9 ± 1.4). Anamnesis, general clinical examination, measured of blood pressure, standard obstetric and gynecological examination according to clinical protocols were done in all cases. The evaluation of the outcome of the accouchement was performed on the assessment of the fetal condition on the Apgar scale, weight of the fetus. AH was diagnosed according to the existing clinical protocols.

The following hormones were determined in blood serum: chorionic gonadotropin (HCG), progesterone (PG), estradiol (E). Among the markers of angiogenesis in blood serum, the following were determined: the placental growth factor (PGF), as a pro-angiogenic factor and placental soluble fms-like tyrosine kinase (sFlt-1) was determined as an anti-angiogenic factor, sFlt-1/PGF ratio was also estimated. Research of hormones and factors of angiogenesis was performed on the basis of the Educational Medical Laboratory Center (the head is professor A.V. Abramov) of the Zaporizhzhya State Medical University. For this purpose, the full-wave enzyme-linked enzyme analyzer Sirio-S (Seac, Italy) was used. Indicators of hormones and factors of angiogenesis were performed using immuno-enzymatic methods in accordance with the relevant instructions using the appropriate sets of reagents: CHG, PG, E (Monobind Inc, USA); PGF and sFlt-1 (R&D systems, Inc, USA&Canada).

All stages of research were carried out with the assurance of the rights and freedoms of patients provided for by the Declaration of Helsinki (Declaration of Helsinki 1964 - 2000) of the International Conference on Harmonization (ICH) and compliance with the standards of good clinical practice (GCP), the Convention of the Council of Europe on the protection of human rights and dignity in connection with the use of achievements of biology and medicine (from 04.04.1997).

Statistical analysis was done by using «STATISTICA® for Windows 13.0». Normality of data`s distribution in groups was determined by Shapiro-Wilk method. Results were presented as mean ± error of mean (M±m). Differences between groups were estimated by Student`s criterion. To determine the relationship between the indicators, the correlation coefficient was calculated using the Spirmen method; statistically significant results were considered with a coefficient of more than 0,3 and with a level of p<0,05.

Table 1

**Levels of angiogenesis in groups of pregnant women**

Indexes	I group, n=61 Me (Q25; Q75)	control group, n=27 Me (Q25; Q75)	P
PIGF, pg/ml	9,1 (3,8; 19,2)	33,6 (26,8; 45,6)	< 0,001
sFlt-1, pg/ml	1700,9 (1315,6; 2005,6)	1419,7 (1060,3; 1673,5)	< 0,05
K	184,5 (59,5; 565,3)	34,7 (24,1; 53,7)	< 0,001



Table 2

Levels of pregnancy hormones in groups of pregnant women

Indexes	I group, n=61 Me (Q <sub>25</sub> ; Q <sub>75</sub> )	control group, n=27 Me (Q <sub>25</sub> ; Q <sub>75</sub> )	P
PG, ng/ml	33,8 (26,2; 43,8)	30,5 (27,1; 44,9)	> 0,05
E, pg/ml	2226,8 (1488,3; 3333,3)	2512,9 (1778,4; 3562,5)	> 0,05
CHG, ng/ml	534,6 (424,9; 611,3)	501,3 (456,9; 616,9)	> 0,05

Table 3

The relationship between PIGF and pregnancy hormones in groups of women

Indexes	I group, n=61 Me (Q <sub>25</sub> ; Q <sub>75</sub> )	control group, n=27 Me (Q <sub>25</sub> ; Q <sub>75</sub> )	P
CHG/PIGF	51,8 (22,6; 168,6)	14,8 (10,4; 17,8)	< 0,001
E/PIGF	309,7 (129,1; 724,6)	70,0 (49,2; 96,2)	< 0,001
PG/PIGF	4,8 (1,5; 9,2)	1,0 (0,6; 1,2)	< 0,001

Table 4

The results of the correlation analysis between angiogenesis and pregnancy hormones in group I

Indexes	PIGF	sFlt-1	PG	E	CHG
PIGF	-	-0,13	-0,29 *	-0,21	-0,19
sFlt-1		-	-0,06	0,05	0,07
PG			-	0,5 *	0,13
E				-	0,1
CHG					-

Note. \* – p<0.05.

Table 5

The results of the correlation analysis between angiogenesis and pregnancy hormones in the control group

Indexes	PIGF	sFlt-1	PG	E	CHG
PIGF	-	-0,09	0,04	0,16	0,43 *
sFlt-1		-	0,12	-0,13	0,13
PG			-	0,25	0,22
E				-	0,2
CHG					-

Note. \* – p<0.05.

## RESULTS AND THEIR DISCUSSION

We could say that assessing the average levels of angiogenic factors, found a statistically significant difference between the groups, p>0,05 (tab. 1).

It was found that the level of PIGF was significantly reduced in persons of group I 3.7 times: 9.1 (3.8; 19.2) pg / ml against 33.6 (26.8; 45.6) pg / ml in women of the II group, p<0,001. The rate of sFlt-1, in contrast, was higher in pregnant women with CAH: 1700.9 (1315.6; 2005.6) pg / ml against 1419.7 (1060.3; 1673.5) pg / ml, p<0, 05. Given the changes in the markers of angiogenesis, it was decided to calculate the ratio of these factors (soluble fms-like tyrosine kinase to placental growth factor) to each other. The ratio of sFlt-1 to PIGF was denoted by the coefficient K. Accordingly, K was significantly increased in persons of group I in 5.3 times: 184.5 (59.5; 565.3) units against 34.7 (24.1; 53.7) units, p<0.001.

Assessing hormone levels in pregnant women (progesterone, estradiol, human chorionic gonadotropin), no sta-

tistically significant difference was found between groups, p>0.05 (tab. 2).

The situation was somewhat different when comparing the ratios of PIGF and pregnancy hormones with each other (tab. 3).

Thus, the rate of CHG / PIGF was 3.5 times higher in women with CAH than the corresponding rate of pregnant women with a physiological course of pregnancy. The E / PIGF index exceeded 4.4 times, and the PG / PIGF- 4.8 times, respectively, p<0.001 for all indicators.

Correlation analysis between angiogenesis and pregnancy hormones in group I of women with CAH revealed that PIGF and CHG had a weak force feedback (R = -0.29), PG and E levels – a direct link of medium strength (R = +0.50). Statistically significant correlations were not determined between other data (tab. 4).

The corresponding analysis in women of the control group showed that PIGF and CHG had a direct relationship of medium strength (R = + 0.43) (p<0.05).

Other indicators did not have reliable relationships (tab. 5).

Thus, it was found that in the first trimester of pregnancy (11-12 weeks of gestation) in women with CAH is determined by a shift in the balance between pro- and antiangiogenic factors, manifested by statistically significant ( $p < 0.05$ ) increase in sFlt-1 levels (1700,9 pg/ml) and a decrease in PlGF levels in 3.7 times (9.1 pg/ml) and, accordingly, an increase in the levels of the coefficient K in 5.3 times (sFlt-1 / PlGF) (184.5).

The mean values of estradiol, progesterone and chorionic gonadotropin levels in pregnant women with CAH did not differ statistically significantly from those of the control group ( $p > 0.05$ ). However, according to the results of correlation analysis, the indicators of PlGF and PG have feedback in pregnant women with CAH ( $r = -0.29$ ;  $p < 0.05$ ).

When calculating the correlation of PlGF and hormones, it was found that in pregnant women with CAH there is their growth according to the control group,

namely the indicator CHG correlates with PlGF (51.8 units vs. 14.8 units) 3.5 times, E correlates with PlGF (309.7 units vs. 70.0 units) 4.4 times and PG correlates with PlGF (4.8 units vs. 1.0 units) 4.8 times,  $p < 0.001$  for all indicators. These changes indicate the presence of angiogenesis disorders in pregnant women with chronic hypertension, starting from the first trimester of gestation.

## CONCLUSIONS

1. Pregnant women with CAH in 1 trimester have disturbances in balance between pro-angiogenic and anti-angiogenic factors with prevalence of sFlt-1 and reducing of PlGF in serum.

2. Due to such disbalance in pregnant women with CAH of 1 and 2 grade changed cooperation between angiogenesis factors and hormones from direct to inverse.

3. It may lead to development of placental insufficiency in future. That's why treatment/prophylaxis of it should be administered to pregnant women with CAH in 1 trimester.

## Information about the authors

**Deinichenko Olena V.** – Doctor of Medical Sciences, assistant Department of Obstetrics and Gynecology, Zaporizhzhia State Medical University. *E-mail: agol0309@gmail.com*

ORCID: 0000-0002-8932-230X

**Siusiuka Volodymyr G.** – Doctor of Medical Sciences, associate professor Department of Obstetrics and Gynecology, Zaporizhzhia State Medical University. *E-mail: svg.zp.ua@gmail.com*

ORCID: 0000-0002-3183-4556

**Krut Yuriy Y.** – Doctor of Medical Sciences, Professor, head of the Department Department of Obstetrics and Gynecology, Zaporizhzhia State Medical University. *E-mail: yuriy.krut@ukr.net*

ORCID: 0000-0002-0501-6752

**Gaidai Nataliya V.** – PhD, associate professor Department of Obstetrics and Gynecology, Zaporizhzhia State State Medical University. *E-mail: gaidai.n@ukr.net*

ORCID: 0000-0002-1324-3189

**Pavlyuchenko Mykhailo I.** – PhD, associate professor Department of Obstetrics and Gynecology, Zaporizhzhia State Medical University. *E-mail: dr\_pavl@ukr.net*

ORCID: 0000-0002-9235-0205

**Puchkov Volodymyr A.** – PhD, associate professor Department of Obstetrics and Gynecology, Zaporizhzhia State Medical University. *E-mail: docpva1972@gmail.com*

ORCID: 0000-0003-4393-5079

**Bohomolova Oksana A.** – assistant Department of Obstetrics and Gynecology, Zaporizhzhia State Medical University. *E-mail: persik.bogomolova@gmail.com*

ORCID: 0000-0002-6577-5574

## Відомості про авторів

**Дейніченко Олена Валеріївна** – д-р мед. наук, асистент кафедри акушерства і гінекології Запорізького державного медичного університету *E-mail: agol0309@gmail.com*

ORCID: 0000-0002-8932-230X

**Сюсюка Володимир Григорович** – д-р мед. наук, доцент кафедри акушерства і гінекології Запорізького державного медичного університету. *E-mail: svg.zp.ua@gmail.com*

ORCID: 0000-0002-3183-4556

**Круть Юрій Якович** – д-р мед. наук, проф., завідувач кафедри акушерства і гінекології Запорізького державного медичного університету. *E-mail: yuriy.krut@ukr.net*

ORCID: 0000-0002-0501-6752

**Гайдай Наталія Вікторівна** – канд. мед. наук, доцент кафедри акушерства і гінекології Запорізького державного медичного університету. *E-mail: gaidai.n@ukr.net*

ORCID: 0000-0002-1324-3189

**Павлюченко Михайло Іванович** – канд. мед. наук, доцент кафедри акушерства і гінекології Запорізького державного медичного університету. *E-mail: dr\_pavl@ukr.net*

ORCID: 0000-0002-9235-0205

**Пучков Володимир Анатолійович** – канд. мед. наук, доцент кафедри акушерства і гінекології Запорізького державного медичного університету. *E-mail: docpva1972@gmail.com*

ORCID: 0000-0003-4393-5079

**Богомолова Оксана Андріївна** – асистент кафедри акушерства і гінекології Запорізького державного медичного університету. *E-mail: persik.bogomolova@gmail.com*

ORCID: 0000-0002-6577-5574

## REFERENCES

- Regitz-Zagrosek V, Roos-Hesselink JW, Bauersachs J, Carina Blomström-Lundqvist, Renata Cifková, Michele De Bonis, et al. ESC Scientific Document Group. 2018 ESC Guidelines for the management of cardiovascular diseases during pregnancy. Eur Heart J. 2018;39(34):3165-241. doi: 10.1093/eurheartj/ehy340.
- Knight M, Nair M, Tuffnell D. Saving Lives Improving Mothers' Care-Lessons Learned to Inform Maternity Care from the UK and Ireland Confidential Enquiries into Maternal Deaths and Morbidity 2013-15 [Internet]. Oxford: National Perinatal Epidemiology Unit, University of Oxford; 2017. Available from: <https://www.npeu.ox.ac.uk/mbrrace-uk/presentations/saving-lives-improving-mothers-care>.
- Alkema L, Chou D, Hogan D, Zhang S, Moller A-B, Gemmill A, et al. Global, regional, and national levels and trends in maternal mortality between 1990 and 2015, with scenario-based projections to 2030: a systematic analysis by the UN Maternal Mortality Estimation Inter-Agency Group. Lancet. 2016;387(10017):462-74. doi: 10.1016/S0140-6736(15)00838-7.
- Medubaeva MD, Latypova L, Kerimkulova A, Markabaeva A, Kiselova N, et al. Features of the course of pregnancy and outcomes of childbirth in women with various forms of arterial hypertension. Georgian med news. 2020;3(300):26-32.
- Korol TM. Fetoplacental insufficiency (FPN) – actual problem of medicine. Clinical-etiological diagnostic criteria, treatment and prevention. Visnyk probl biologii i med. 2013;1(2):49-54.
- Hromadnikova I, Kotlabova K, Dvorakova L, Krofta L. Evaluation of vascular endothelial function in young and middle-aged women with respect to a history of pregnancy, pregnancy-related complications, classical cardiovascular risk factors, and epigenetics. Int J Molecular Sci. 2020;21(2):430. doi: 10.3390/ijms21020430.
- Borzenko I, Konkov D, Kondratova I, Basilayshvili O, Gargin V, et al. Influence of endotheliopathy of spiral arteries on placental ischemia. Georgian Med news. 2019;11(296):131-4.
- Zhu J, Zhang J, Ng M, Chern B, SH Yeo G, Tan KH. Angiogenic factors during pregnancy in Asian women with elevated blood pressure in early pregnancy and the risk of preeclampsia: a longitudinal cohort study. BMJ Open. 2019;9(11):e032237. doi: 10.1136/bmjopen-2019-032237.
- Perry H, Binder J, Kalafat E, Jones S, Thilaganathan B, Khalil A. Angiogenic marker prognostic models in pregnant women with hypertension. Hypertension. 2020;75(3):755-61. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.13997.
- Holger S, Hund M, Andraczek T. Combining biomarkers to predict pregnancy complications and redefine preeclampsia. The Angiogenic-Placental Syndrome. Hypertension. 2020;75:918-26. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.13763.
- Stepan H, Hund M, Andraczek T. Combining biomarkers to predict pregnancy complications and redefine preeclampsia the angiogenic-placental syndrome. Hypertension. 2020;75(4):918-26. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.13763.
- Billingham RE, Brent L, Medawar PB. Actively acquired tolerance of foreign cells. Nature. 1953;172:603-06. doi: 10.1038/172603a0.
- Erlebacher A. Immunology of the maternal-fetal interface. Annu Rev Immunol. 2013;31:387-411. doi: 10.1146/annurev-immunol-032712-100003.
- Mor G, Aldo P, Alvero AB. The unique immunological and microbial aspects of pregnancy. Nat Rev Immunol. 2017;17:469-82.
- Schumacher A, Sharkey DJ, Robertson SA, Zenclussen C. Immune Cells at the Fetomaternal Interface: How the Microenvironment Modulates Immune Cells To Foster Fetal Development. J Immunol. 2018;201(2):325-34. doi: 10.4049/jimmunol.1800058.
- Abalos E, Cuesta C, Grosso AL, Chou D, Say L. Global and regional estimates of preeclampsia and eclampsia: a systematic review. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2013;170:1-7. doi: 10.1016/j.ejogrb.2013.05.005.
- Maynard SE, Min JY, Merchan J, Lim K-H, Li J, Mondal S, et al. Excess placental soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt1) may contribute to endothelial dysfunction, hypertension, and proteinuria in preeclampsia. J Clin Invest. 2003;111(5):649-58. doi: 10.1172/JCI17189.
- Allen RE, Rogozinska E, Cleverly K, Aquilina J, Thangaratnam S, et al. Abnormal blood biomarkers in early pregnancy are associated with preeclampsia: a meta-analysis. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2014;182:194-201. doi: 10.1016/j.ejogrb.2014.09.027.
- Nejabati HR, Latifi Z, Ghasemnejad T, Fattahi A, Nouri M. Placental growth factor (PlGF) as an angiogenic/inflammatory switcher: Lesson from early pregnancy losses. Gynecol. Endocrinol. 2017;33(9):668-74. doi: 10.1080/09513590.2017.1318375.
- Brien ME, Boufaied I, Bernard N, Forest JC, Giguere Y, Girard S. Specific inflammatory profile in each pregnancy complication: A comparative study. Am J Reprod Immunol. 2020;84(6):e13316. doi: 10.1111/aji.13316.
- Thilaganathan B, Kalafat E. Cardiovascular System in Preeclampsia and Beyond. Hypertension. 2019;73(3):522-31. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.11191.
- Taylor RN, Lebovic DI. The Endocrinology of Pregnancy. In: Greenspan FS, Gardner DG, editors. Basic & Clinical Endocrinology. New York: Lange Medical Books/McGraw-Hill; 2004. 637-57 p.
- O'Leary P, Boyne P, Flett P, Beilby J, James I. Longitudinal assessment of changes in reproductive hormones during normal pregnancy. Clin Chem. 1991;37(5) 667-72.
- Toth P, Li X, Rao CV, Lincoln SR, Sanfilippo JS, Spinnato 2nd JA, et al. Expression of functional human chorionic gonadotropin/human luteinizing hormone receptor gene in human uterine arteries. J Clin Endocrinol Metab. 1994;79(1):307-15. doi: 10.1210/jcem.79.1.8027246.
- Lei ZM, Reshef E, Rao CV. The expression of human chorionic gonadotropin/luteinizing hormone receptors in human endometrial and myometrial blood vessels. J Clin Endocrinol Metab. 1992;75(2):651-9. doi: 10.1210/jcem.75.2.1379262.
- Zygmunt M, Herr F, Keller-Schoenwetter S, Kunzi-Rapp K, Münsterdt K, Rao CV, Lang U, et al. Characterization of human chorionic gonadotropin as a novel angiogenic factor. J Clin Endocrinol Metab. 2002;87:290-5296. doi: 10.1210/jc.2002-020642.
- Herr F, Baal N, Reisinger K, Lorenz A, McKinnon T, Preissner KT, et al. HCG in the regulation of placental angiogenesis. Results of an in vitro study. Placenta. 2007;28 (Suppl A):S85-93. doi: 10.1016/j.placenta.2007.02.002.
- Wahabi HA, Fayed AA, Esmaeil SA, Al Zeidan RA. Progesterone for treating threatened miscarriage. Cochrane Database Syst Rev. 2011;12:CD005943. doi: 10.1002/14651858. CD005943.pub5.

Стаття надійшла до редакції 06.04.2022. – Дата першого рішення 12.04.2022. – Стаття подана до друку 17.05.2022

# Динаміка показників функціонування системи мати–плацента–плід у вагітних з інфекціями, що передаються статевим шляхом, в анамнезі

**О.І. Кротік**

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

**Мета дослідження:** аналіз динаміки функціональних та лабораторних показників системи мати–плацента–плід у вагітних із інфекціями, що передаються статевим шляхом (ПСП), в анамнезі після проведеної прегравідарної підготовки перед циклами допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ).

**Матеріали та методи.** Проведено аналіз функціонування системи мати–плацента–плід у 200 вагітних з ПСП в анамнезі після застосування ДРТ. До I (основної) групи увійшли 100 вагітних, яким проведено прегравідарну підготовку перед циклом ДРТ, акушерське та перинатальне супроводження і розродження відповідно до розроблених нами медико-організаційних алгоритмів, прогностичної методики та лікувально-профілактичних схем; до II групи – 100 вагітних, які одержували загальноприйнятні прогностичні та лікувально-профілактичні препарати.

До контрольної групи включено 100 практично здорових вагітних зі сприятливим репродуктивним анамнезом і неускладненим перебігом цієї вагітності.

Статистичне оброблення результатів досліджень проведено з використанням стандартних програм Microsoft Excel 5.0 та Statistica 8.0.

**Результати.** У I триместрі гестації у вагітних I групи вірогідно рідше ( $p < 0,05$ ) діагностували гіпоплазію хоріона (23,0%) та стовщення “decidua basalis” (32,0%) проти 39,0% та 51,0% відповідно у II групі. Підвищений тону м'якотрі (особливо у місці розташування хоріона) відзначено у 16,0% жінок I групи проти 26,0% у II групі ( $p < 0,05$ ).

Протягом II триместра встановлено помірне потовщення плаценти з посиленням дифузної гіперехогенності у 35,0% вагітних I групи та у 48,0% – II групі; гіпертрофія плаценти у 14,0% та 18,0% випадків відповідно супроводжувалась ознаками багатоводдя. Привертає до себе увагу вірогідне ( $p < 0,05$ ) зменшення кількості випадків гіпоплазії плаценти серед жінок I групи (17,0%) проти 26,0% у II групі. У III триместрі гестації встановлено значне зменшення кількості випадків гіпоплазії та деструктивних змін плаценти (у 3 рази) серед жінок I групи проти вагітних II групи ( $p < 0,05$ ).

У 14,0% випадків у I групі вагітних фіксували маловоддя, а у 15,0% – ультразвукові ознаки пізньої затримки росту плода (ЗРП) проти 34,0% та 39,0% випадків відповідно у II групі. Пондераловий індекс (ip) за наявності пізньої ЗРП у I групі залишався у межах 1,9–2,0, а у II групі – 1,6–1,8. У динаміці III триместра вагітності (33–34 тиж, 37–38 тиж) при проведенні непрямої кардіотокографії показник страждання плода (ПСП) у I групі вагітних знаходився у межах 0,98–1,02 та майже не перевищував контрольних нормативів ( $p > 0,05$ ), у II групі вже на початку III триместра він був в 1,7 рази вищий, що свідчило про наявність субкомпенсованого дистресу плода. У 37–38 тиж вагітності ПСП у I групі дорівнював 1,02 і був у 2,5 рази нижчий, ніж у жінок II групи (2,58;  $p < 0,05$ ).

Гормональна активність фетоплацентарного комплексу протягом III триместра вагітності у II групі свідчить про зміни, характерні для виснаження гормоносинтетичної та метаболічної функцій плаценти. Так, вміст прогестерону у II групі становив  $501,6 \pm 51,6$  нмоль/л проти  $596,4 \pm 56,4$  нмоль/л у I групі ( $p < 0,05$ ); рівні кортизолу та естріолу –  $546,8 \pm 24,3$  нмоль/л та  $77,6 \pm 5,4$  нмоль/л проти  $655,5 \pm 31,3$  нмоль/л та  $98,5 \pm 6,9$  нмоль/л відповідно ( $p < 0,05$ ).

**Висновки.** Згідно із отриманими даними, у вагітних, які отримували запропоновану нами комплексну прегравідарну підготовку (I група), виявлено стан нестійкого напруження гормональної регуляції плаценти до кінця вагітності, а у II групі вагітних спостерігалось виснаження секреції плацентарних та плодових гормонів.

Запропонована нами прегравідарна підготовка перед циклами ДРТ у жінок з інфекціями, що передаються статевим шляхом, в анамнезі приводить до стабілізації гормональної та метаболічної функцій плаценти.

**Ключові слова:** інфекції, що передаються статевим шляхом, фетоплацентарний комплекс, гормони, плацента, плід, пондераловий індекс, доплерометрія, кровотік.

## Dynamics of mother–placenta–fetus system functioning in pregnant women with a history of sexually transmitted infections

**О.І. Кротік**

**The objective:** to analyze the dynamics of functional and laboratory indicators of the mother-placenta-fetus system in pregnant women with a history of sexually transmitted infections (STIs) after pregravid preparation before cycles of assisted reproductive technologies (ART).

**Materials and methods.** An analysis of the mother-placenta-fetus system functioning was performed in 200 pregnant women with a history of STIs after the use of ART. The I (main) group included 100 pregnant women with pregravid preparation before the ART cycle, obstetric and perinatal support and childbirth in accordance with the medical and organizational al-



gorithms, prognostic methods and treatment and prevention schemes developed by us; II group – 100 pregnant women who received generally accepted prognostic and treatment-prophylactic drugs. The control group included 100 practically healthy pregnant women with a normal reproductive history and uncomplicated course of this pregnancy.

Statistical processing of research results was carried out using standard Microsoft Excel 5.0 and Statistica 8.0 programs.

**Results.** In the I trimester of pregnancy, pregnant women in the I group were diagnosed hypoplasia of the chorion (23.0%) and thickening of the decidua basalis (32.0%) less often ( $p<0.05$ ), compared to 39.0% and 51.0% persons, respectively, in the II group. The increased myometrium tone (especially in the location of the chorion) was found in 16.0% of women of the I group versus 26.0% – in the II group ( $p<0.05$ ).

During the II trimester, the moderate thickening of the placenta with increased diffuse hyperechogenicity was determined in 35.0% of pregnant women in the I group and in 48.0% – II group; hypertrophy of the placenta was accompanied by signs of polyhydramnio in 14.0% and 18.0% of cases, respectively. The probable decrease in the number of cases of placental hypoplasia was established among women of the I group (17.0%) versus 26.0% in the II group ( $p<0.05$ ). In the III trimester of pregnancy, a significant decrease in the number of cases of hypoplasia and destructive changes in the placenta was found (by 3 times) among women of group I compared to pregnant women of group II ( $p<0.05$ ).

In 14.0% of the pregnant women in the I group oligohydramnios was detected, and in 15.0% – ultrasound signs of late fetal growth retardation (FGR) compared to 34.0% and 39.0% individuals, respectively, in the II group. The Ponderal index (ip) in the presence of late FGR in the I group was within the range of 1.9–2.0, and in the II group – 1.6–1.8. In the dynamics of the III trimester of pregnancy (33–34 weeks, 37–38 weeks) during the indirect cardiotocography, the fetal distress index in the I group of pregnant women was within the range of 0.98–1.02 and almost did not exceed the control standards ( $p>0.05$ ), in the II group at the beginning of the III trimester it was 1.7 times higher, which indicated the presence of subcompensated fetal distress. At 37–38 weeks of pregnancy, the fetal distress index in the I group was 1.02 and it was 2.5 times lower than in women in the II group (2.58;  $p<0.05$ ).

The hormonal activity of the fetoplacental complex during the III trimester of pregnancy in the II group indicates the changes which were typical for depletion of the placenta's hormone synthetic and metabolic functions. Thus, the progesterone level in the II group was  $501.6\pm 51.6$  nmol/l versus  $596.4\pm 56.4$  nmol/l in the I group ( $p<0.05$ ); cortisol and estriol levels –  $546.8\pm 24.3$  nmol/l and  $77.6\pm 5.4$  nmol/l versus  $655.5\pm 31.3$  nmol/l and  $98.5\pm 6.9$  nmol/l, respectively ( $p<0.05$ ).

**Conclusions.** According to the obtained data, in pregnant women who received our proposed complex pregravid training (I group), a state of unstable tension of hormonal regulation of the placenta was revealed until the end of pregnancy, and in the II group the exhaustion of placental and fetal hormones synthesis was observed. Our proposed pregravid preparation before ART cycles in women with a history of sexually transmitted infections leads to stabilization of the hormonal and metabolic functions of the placenta.

**Keywords:** *sexually transmitted infections, fetoplacental complex, hormones, placenta, fetus, Ponderal index, dopplerometry, blood flow.*

## Динамика показателей функционирования системы мать–плацента–плод у беременных с инфекциями, передающимися половым путем, в анамнезе

**Е.И. Кротик**

**Цель исследования:** анализ динамики функциональных и лабораторных показателей системы мать–плацента–плод у беременных с инфекциями, передающимися половым путем (ИППП), в анамнезе после проведенной преграavidарной подготовки перед циклами вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ).

**Материалы и методы.** Проведен анализ функционирования системы мать–плацента–плод у 200 беременных с ИППП в анамнезе после применения ВРТ. В I (основную) группу вошли 100 беременных с преграavidарной подготовкой перед циклом ВРТ, акушерским и перинатальным сопровождением и родоразрешением в соответствии с разработанными нами медико-организационными алгоритмами, прогностической методикой и лечебно-профилактическими схемами; во II группу – 100 беременных, получавших общепринятые прогностические и лечебно-профилактические препараты.

В контрольную группу включены 100 практически здоровых беременных с благоприятным репродуктивным анамнезом и неосложненным течением этой беременности.

Статистическая обработка результатов исследований проведена с использованием стандартных программ Microsoft Excel 5.0 и Statistica 8.0.

**Результаты.** В I триместре гестации у беременных I группы достоверно реже ( $p<0,05$ ) диагностировали гипоплазию хориона (23,0%) и утолщение “decidua basalis” (32,0%) против 39,0% и 51,0% соответственно во II группе. Повышенный тонус миометрия (особенно в месте расположения хориона) отмечен у 16,0% женщин I группы против 26,0% во II группе ( $p<0,05$ ).

В течение II триместра установлено умеренное утолщение плаценты с усилением диффузной гиперэхогенности у 35,0% беременных I группы и у 48,0% – II группы; гипертрофия плаценты в 14,0% и 18,0% случаев соответственно сопровождалась признаками многоводия. Обращает на себя внимание вероятное ( $p<0,05$ ) уменьшение количества случаев гипоплазии плаценты среди женщин I группы (17,0%), против 26,0% во II группе. В III триместре гестации отмечено значительное уменьшение количества случаев гипоплазии и деструктивных изменений (в 3 раза) плаценты среди женщин I группы против беременных II группы ( $p<0,05$ ).

В 14,0% случаев в I группе беременных фиксировали маловодие, а в 15,0% – ультразвуковые признаки поздней задержки роста плода (ЗРП) против 34,0% и 39,0% случаев соответственно во II группе. Пондеральный индекс (ip) при наличии поздней ЗРП в I группе оставался в пределах 1,9–2,0, а во II группе – 1,6–1,8. В динамике III триместра беременности (33–34 нед, 37–38 нед) при проведении непрямого кардиотокографии показатель страдания плода (ПСП) в I группе беременных находился в пределах 0,98–1,02 и почти не превышал контрольных нормативов ( $p>0,05$ ), во II группе уже в начале III триместра он был в 1,7 раза выше, что свидетельствовало о наличии субкомпенсированного дистресса плода. В 37–38 нед беременности ПСП в I группе равнялся 1,02 и был в 2,5 раза ниже, чем у женщин II группы (2,58;  $p<0,05$ ).

Гормональна активність фетоплацентарного комплексу в течение III триместра вагітності продемонструвала во II групі вагітних зміни, характерні для вичерпання гормоносинтетичної та метаболічної функцій плаценти. Так, концентрація прогестерону во II групі становила  $501,6 \pm 51,6$  нмоль/л проти  $596,4 \pm 56,4$  нмоль/л в I групі ( $p < 0,05$ ); рівень кортизолу та естріолу –  $546,8 \pm 24,3$  нмоль/л та  $77,6 \pm 5,4$  нмоль/л проти  $655,5 \pm 31,3$  нмоль/л та  $98,5 \pm 6,9$  нмоль/л ( $p < 0,05$ ) відповідно.

**Висновки.** Згідно отриманих даних, у вагітних, отримавши запропоновану нами комплексну прегравідарну підготовку (I група), встановлено стан нестійкого напруження гормональної регуляції плаценти кінця вагітності, а во II групі вагітних спостерігалося вичерпання секреції плацентарних та плодних гормонів. Запропонована нами прегравідарна підготовка перед циклами ВРТ у вагітних з інфекціями, передаваними статевим шляхом, призводить до стабілізації гормональної та метаболічної функцій плаценти.

**Ключові слова:** інфекції, передавані статевим шляхом, фетоплацентарний комплекс, гормони, плацента, плід, пондеральний індекс, доплерометрія, кровоток.

Особливості клініки та перебігу інфекцій, що передаються статевим шляхом (ІПСШ), справляють негативний вплив на організм жінки. Тривалий перебіг, часті загострення хронічних процесів органів малого таза негативно впливають на репродуктивну функцію жінки, перебіг вагітності, результат пологів і здоров'я новонародженого [1–4]. Запальні захворювання також є однією з причин розвитку плацентарної дисфункції, затримки розвитку плода, внутрішньоутробного інфікування плода. Частота внутрішньоутробного інфікування плода спостерігається у межах 6–53,6%, серед недоношених дітей – до 70%. У структурі перинатальної смертності питома вага інфекції становить 2–65%.

Глибокі гормональні порушення під час вагітності, змінена імунологічна реактивність можуть позначатися на клінічній картині захворювання, активувати інфекцію, несприятливо впливати на перебіг, результат вагітності, на плід та новонародженого [5–8]. Різноманітність відповідей макроорганізму (порушення взаємовідносин у системі мати–плацента–плід, збільшення кількості ускладнень перебігу вагітності і пологів, відхилення у лактаційній функції), зокрема й процесів адаптації різних систем життєзабезпечення, свідчить про хронічний вплив на організм жінки шкідливих факторів, починаючи вже з періоду внутрішньоутробного розвитку плода [9, 10].

У доступній літературі практично відсутні дані про адаптацію вагітних і зміни компенсаторно-приспосувальних реакцій у системі мати–плацента–плід в умовах хронічної дії інфекційних факторів. З одного боку, немає єдиного погляду на механізми її дії на організм вагітної, плода і немовляти, а наявні наукові публікації мають дискусійний характер. Залишається предметом обговорення тактика профілактики та лікування плацентарної недостатності (ПН) інфекційного генезу у вагітних групи високого ризику щодо її розвитку. З іншого боку, без визначеної корекції і проведення спеціальних лікувально-профілактичних заходів, з огляду на існуючу негативну динаміку, можна прогнозувати розвиток погіршення здоров'я вагітних і немовляти [11–15]. У разі впливу інфекційних факторів адаптація, як правило, досягається за рахунок сукупності змін життєзабезпечувальних реакцій організму, які характеризуються не тільки морфологічними і біохімічними перебудовами, але й певними пошкодженнями на клітинному, органному і системному рівнях [16–22].

Розвитком та зростанням частоти ПН супроводжуються майже всі ускладнення вагітності. Плід, ріст якого відбувається в умовах недостатньої плацентар-

ної перфузії на тлі інфекції, значною мірою підлягає гіпоксичним ураженням життєво важливих органів у процесі внутрішньоутробного розвитку та ризику травм при пологах [11, 12, 19]. Тому актуальності набуває вивчення патогенетичних механізмів дезадаптаційних порушень у системі мати–плацента–плід і розроблення профілактичних і лікувальних заходів ще до настання вагітності для посилення адаптаційних механізмів, які дадуть змогу знизити частоту акушерських та перинатальних ускладнень.

**Мета дослідження:** аналіз динаміки функціональних та лабораторних показників системи мати–плацента–плід у вагітних з інфекціями, що передаються статевим шляхом (ІПСШ), в анамнезі після проведення прегравідарної підготовки перед циклами допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ).

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Відповідно до поставленої мети обстежено 200 жінок, які мали в анамнезі ІПСШ: 100 жінкам проведено запропоновану нами прегравідарну підготовку, які увійшли до I групи й одержували запропоновані нами лікувально-профілактичні заходи; 100 жінкам проведено стандартну прегравідарну підготовку – вони увійшли до II групи й одержували загальноприйняті лікувально-профілактичні заходи.

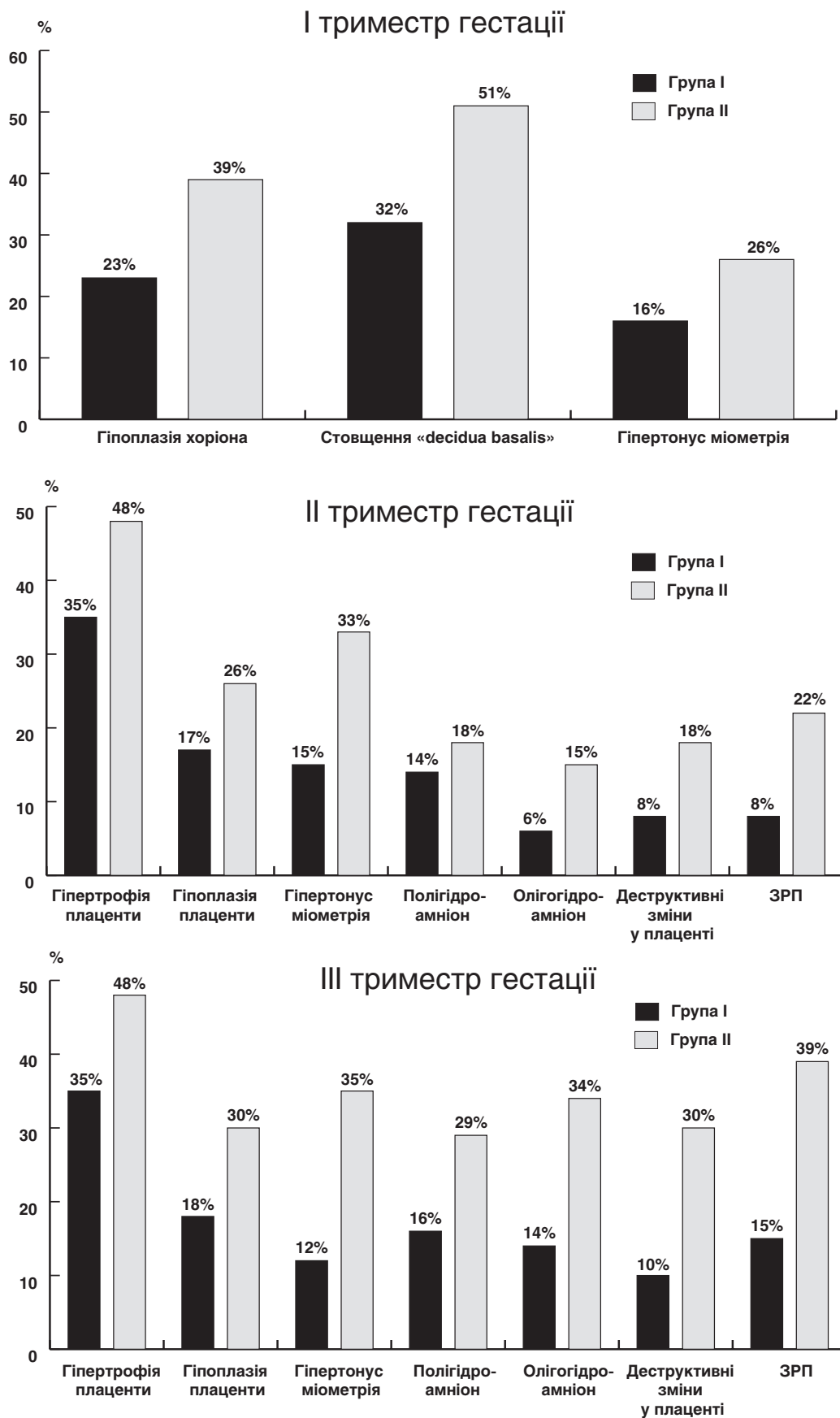
До контрольної групи (КГ) включено 100 жінок, які не мали в анамнезі ІПСШ та ознак цих захворювань і без значної соматичної патології.

У всіх жінок вагітність настала за допомогою ДРТ.

Загальноприйняте ведення жінок до і під час вагітності проведено відповідно до рекомендацій та наказів МОЗ України для терапії у вагітних II групи, що передбачали гормональну корекцію, вітамінотерапію, антиоксиданти, спазмолітики та антиагреганти, застосування седативних препаратів, препаратів токолітичної дії, вазоактивних препаратів та, за показаннями, антибактеріальних і противірусних препаратів. Відмінною рисою запропонованої нами методики є комплексний етіопатогенетичний підхід.

Лікування у передконцепційний період підготовки до застосування програми ДРТ за наявності ІПСШ призначено згідно з останніми рекомендаціями спеціалістів з інфекцій, що передаються статевим шляхом, Європейського Союзу (IUSTI, 2018) [23]. Під час вагітності було проведено профілактику плацентарної дисфункції та лікування супутньої екстрагенітальної патології. Вагітним з порушеннями кровообігу у системі мати–плацента–плід призначено корекцію виявлених порушень.

# АКУШЕРСТВО



**Рис. 1. Ультразвукові особливості фетоплацентарного комплексу у динаміці гестації, %**

Оцінювання гормоносинтетичної функції фетоплацентарного комплексу (ФПК) проводили за результатами дослідження рівнів ключових регуляторних гормонів системи мати-плацента-плід – прогестерону (Пг), естріолу ( $E_3$ ), кортизолу (Кр), плацентарного лактогену (ПЛ) та хоріонічного гонадотропіну людини (ХГЛ) імунорадіометричним методом на автоматичному гамма-лічильнику “CEA-IRE SORY” (Франція) з використанням наборів моноклональних антитіл, мічених  $^{125}I$ , виробництва фірми “IMMUNOTECH” (Чехія). Ехографічні та доплерометричні дослідження були виконані з використанням ультразвукових апаратів “sonoDIAGNOST-360” фірми Philips (Нідерланди) та “Aloka SSD-2000” (Японія) в реальному масштабі часу за допомогою конвексного датчика з частотою 2–5 МГц.

Допплерометрію плацентарного та плодового кровотоку виконували з 28 тиж гестації на апараті складного сканування “Aloka SSD-2000” (Японія), обладнаному дуплексним імпульсним блоком “Doppler-300” та датчиком з частотою 7 МГц і частотним фільтром 100–150 Гц, при куті сканування 60°. Визначали “кут-незалежні” індекси. Пульсаційний індекс (ПІ) підраховували за формулою R. Gosliug, D. King:  $PI=(C-D)/M$ , а індекс резистентності (ІР) – за методикою L. Pourcelot та співавторів:  $IP=(C-D)/C$ , де С – максимальна систолічна швидкість кровотоку, Д – кінцева діастолічна швидкість кровотоку, а М – середня швидкість кровотоку.

Статистичне оброблення результатів досліджень проведено з використанням стандартних програм «Microsoft Excel 5.0» та «Statistica 8.0». Статистично значущими прийнято розбіжності за  $p<0,05$  [24–26].

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження ухвалено Локальним етичним комітетом зазначеної у даній роботі установи. На проведення дослідження отримано інформовану згоду жінок.

## РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Для спостереження за ефективністю та безпечністю запропонованої комплексної прегравідарної підготовки в обстежуваних жінок І групи, поряд із загальноклінічним спостереженням, виконували ультразвукове дослідження з використанням доплерометрії матково-плацентарного та плодового кровотоку, проводили непряму кардіотокографію, оцінювали стан гормоносинтетичної функції ФПК. Тобто рівень клініко-функціонального та лабораторного обстеження у всіх трьох групах був однаковий.

Для оцінювання функціонального стану ФПК був використаний порівняльний методологічний підхід, заснований на визначенні плацентографічних, фетометричних, гемодинамічних й ендокринологічних показників у динаміці вагітності. Терміни обстеження жінок обрані з урахуванням рекомендацій низки авторів щодо оптимального оцінювання порушень у системі мати-плацента-плід [27].

Серед ехографічних ознак, виявлених під час динамічного ультразвукового спостереження (рис. 1), у досліджуваних групах спостерігались певні відмінності між вагітними, що отримували запропоновану прегра-

відарну підготовку та коригувальну терапію (І група), і вагітними, лікування яких здійснювалось за загальноприйнятими методами (ІІ група).

Так, вже у І триместрі гестації вірогідно рідше ( $p<0,05$ ) у вагітних І групи діагностували гіпоплазію хоріона (23,0%) й потовщення “decidua basalis” (32,0%) порівняно з вагітними ІІ групи, де частота цієї патології становила 39,0% та 51,0% відповідно. Підвищений тонус міометрія (особливо у місці розташування хоріона), але у меншому відсотку спостережень, виявляли серед жінок І групи (16,0%), ніж серед жінок ІІ досліджуваної групи (26,0%). При цьому у першому випадку з достовірністю  $p<0,05$ , а у другому –  $p<0,01$ , тобто виявлені розбіжності між групами І та ІІ були цілком певними. Нижча частота гіпоплазії хоріона та потовщення “decidua basalis”, верифіковані під час ультразвукового обстеження у вагітних І групи, могли свідчити про сприятливі тенденції у місці майбутньої плацентації внаслідок збереження загального гомеостазу материнського організму.

Протягом ІІ триместра вагітності спостерігались помірне потовщення плаценти (31,2–34,2 мм), водночас з посиленням дифузної гіперехогенності у 35,0% вагітних з І групи та 48,0% вагітних – з ІІ групи. Ймовірно, це свідчить про активацію гіперпластичних процесів хоріальних ворсин та компенсаторно-адаптаційних реакцій у плаценті. Гіпертрофія плаценти у 14,0% (І група) та 18,0% (ІІ група) випадків супроводжувалась ознаками багатоводдя, але треба відзначити, що серед жінок І групи наприкінці ІІ триместра вагітності розміри “кишені” у більшому відсотку випадків становили 67–77 мм, в той час як у ІІ групі жінок переважно 79–89 мм.

Привертає на себе увагу вірогідне ( $p<0,05$ ) зменшення випадків гіпоплазії плаценти серед жінок І групи (17,0%) порівняно з ІІ досліджуваною групою (26,0%). Зменшення цього показника у І групі може свідчити, скоріше за все, про підвищення компенсаторної спроможності пристосувально-захисних механізмів у плаценті. Це своєю чергою свідчило про ефективність застосованої нами комплексної прегравідарної підготовки та медикаментозної корекції у І групі жінок.

Помірне маловоддя діагностовано у 6% спостережень у І групі, що було майже у 2,5 раза менше аналогічних даних (15,0%) у групі вагітних із загальноприйнятою методикою ведення ( $p<0,05$ ). Ознаки часткової плацентарної деструкції у формі підвищення ехогенності строми, поруч з окремими ехонегативними ділянками у центральній частині котилідонів, оточених гіперехогенними зонами “незрілості” плацентарної тканини, були наявні у 8,0% вагітних І групи, проти 18,0% – у групі спостереження.

Підвищення тонусу міометрія протягом ІІ триместра виявляли у 15,0% жінок І групи проти 33,0% – у ІІ групі, у яких ультразвукові ознаки гіпертонусу частіше локалізувались у місці розташування плацентарної площадки та супроводжувались клінічними ознаками загрози переривання вагітності ( $p<0,05$ ).

Пондераловий індекс (ір) становив 1,9, а відношення передньозаднього діаметра живота до поперечного наближалось до 1 і становило 0,9 у І групі, на відміну від даних ІІ групи, де ці показники становили  $1,8\pm 0,02$



Гемодинамічні показники системи мати–плацента–плід

Показник / термін гестації		I група, n=100	II група, n=100	
Маткова артерія	ПІ	33–34 тиж	1,336±0,092*	1,618±0,081
		37–38 тиж	1,279±0,036*	1,751±0,107
	ІР	33–34 тиж	0,631±0,039*	0,724±0,037
		37–38 тиж	0,614±0,026*	0,748±0,052
Артерія пуповини	ПІ	33–34 тиж	0,985±0,032*	1,131±0,068
		37–38 тиж	0,879±0,025*	0,989±0,073
	ІР	33–34 тиж	0,624±0,028*	0,682±0,036
		37–38 тиж	0,583±0,034*	0,664±0,033
Аорта плода	ПІ	33–34 тиж	1,706±0,086*	1,742±0,063
		37–38 тиж	1,681±0,088*	1,818±0,086
	ІР	33–34 тиж	0,721±0,074*	0,789±0,026
		37–38 тиж	0,739±0,041*	0,861±0,062
Середньомовкова артерія	ПІ	33–34 тиж	1,358±0,032	1,348±0,034
		37–38 тиж	1,324±0,044	1,316±0,026
	ІР	33–34 тижні	0,739±0,068	0,718±0,026
		37–38 тиж	0,711±0,041	0,708±0,038

Примітка. Достовірність р щодо II групи: \* – <0,05.

та менше 0,8 відповідно. Тобто в обох досліджуваних групах діагностована рання ЗРП, патогномонічна для первинної плацентарної недостатності, але у I групі проявляється достовірна тенденція до зменшення кількості цієї патології майже у 3 рази.

Отже, вже починаючи з II триместра вагітності були наявні верифіковані розбіжності у стані ФПК серед жінок контрольної та основної груп. У вагітних I групи, з розробленою нами схемою корекції дезадаптаційних порушень у ФПК, переважали адаптаційно-приспосувальні реакції системи мати–плацента–плід у формі компенсаторної гіперплазії плаценти, відбувалась стабілізація внутрішньоутробного розвитку плода при загальній активації регуляторних процесів, спрямованих на підтримку компенсаторно-приспосувальних механізмів у ФПК, та повноцінне забезпечення метаболічних потреб плода.

Найбільше виражені зміни, виявлені під час ультразвукового спостереження, стосувались III триместра гестації. Так, слід відзначити значне зменшення випадків гіпоплазії (у 3 рази) та деструктивних змін (у 3 рази) плаценти серед жінок I групи щодо вагітних II групи (p<0,05). При цьому у 14,0% випадків у I групі вагітних діагностували маловоддя, а у 15,0% – ультразвукові ознаки пізньої ЗРП. Аналогічні показники у II групі становили 34,0% та 39,0% випадків відповідно.

Пондеральний індекс (ір) у випадках наявної пізньої ЗРП у I групі залишався у межах 1,9–2,0, а у II групі дорівнював 1,6–1,8. Тобто у жінок II групи, зі стандартною терапією плацентарної недостатності, у більшому відсотку випадків спостерігалась ретардація плода 2-го та 3-го ступенів. Це свідчило про тривалість внутрішньоутробного страждання плода, існування хронічних порушень метаболічної та транспортно-трофічної функції плаценти і меншу компенсаторну спроможність ФПК у цілому. Наявні відмінності між групами були достовірними (p<0,05).

При визначенні ступеня зрілості плаценти вагітні I групи вірогідно рідше демонстрували невідповідність плацентарної ехоструктури гестаційному терміну; III ступінь зрілості плаценти (передчасне старіння) помічено у 9,0% спостережень (проти 28,0% у II групі), а 0–I ступінь зрілості (патологічна незрілість) у термінах 33–36 тиж вагітності – у 12,0% проти 37,0% у II групі. Майже у 79,0% жінок з I групи не виявлено порушення ехографічної зрілості плаценти як наслідку несприятливого впливу факторів, що порушують процеси утворення, розвитку та функціонування плацентарної тканини.

Дослідження у системі мати–плацента–плід, проведені за допомогою ультразвукової доплерометрії в обстежуваних групах у термінах вагітності 33–34 та 37–38 тиж (табл. 1), продемонстрували наявність певних гемодинамічних змін у системі матково-плацентарного і плодово-плацентарного кровообігу у жінок I групи порівняно з II групою.

Якщо у групі вагітних з розробленою нами схемою комплексної медикаментозної корекції “кут-незалежні” індекси були дещо нижчими, ніж у контрольній (p>0,05), то серед вагітних зі стандартною схемою лікування фетоплацентарної недостатності (ФПН) – навпаки, спостерігалась підвищення III та ІР у матко-

вій артерії, артерії пуповини та грудному відділі аорти плода. Слід зауважити, що у I групі жінок, так само, як і в групі контролю, у динаміці гестації відбувалось поступове зменшення периферійного судинного опору мікроциркуляторної системи плаценти. Це супроводжувалось збільшенням плацентарної гемоперфузії і менш вираженим зниженням III та ІР в аорті плода порівняно з аналогічними показниками у матковій артерії та артерії пуповини.

У термінах гестації 37–38 тиж у I групі вагітних показники III у матковій артерії були на 36,9%, а ІР – на 21,8% нижчими, ніж серед жінок II досліджуваної групи. В артерії пуповини та аорті плода ці показники становили 8,2% і 16,5% та 12,5% і 13,8% відповідно. Наявні розбіжності при доплерометрії у I та II групах у всіх випадках були достовірні (p<0,05). Суттєвих розбіжностей стосовно показників кровотоку у СМА плода між групами не було, доплерометричні індекси в обох групах залишались у межах фізіологічної норми.

Усім обстежуваним жінкам у динаміці III триместра (33–34 тиж, 37–38 тиж) вагітності проводили непряму кардіотокографію. Перевагу віддавали інтегративному показнику страждання плода (ПСП) як найбільш інформативному маркеру його внутрішньоутробного стану (рис. 2). Як свідчать представлені дані, якщо у I групі вагітних ПСП знаходився у межах 0,98 – 1,02 та майже не перевищував контрольних нормативів (p>0,05), то у II досліджуваній групі вже на початку III триместра він був в 1,7 рази більший, що свідчило про наявність субкомпенсованого дистресу плода. У 37–38 тиж вагітності ПСП у I групі дорівнював 1,02 і був у 2,5 рази менший, ніж серед жінок II групи (2,58; p<0,05).

Отже, обстеження вагітних за допомогою метода непрямой кардіотокографії виявило адекватну адаптаційну спроможність серцево-судинної системи плода у групі жінок, яким була застосована комплексна прегравідарна підготовка.

Вагомою діагностичною інформацією для визначення метаболічної діяльності та функціональної активності ФПК слід вважати основні ендокринологічні показники, які також досліджували у динаміці гестації для встановлення ефективності застосованої корекції дезадаптаційних порушень у ФПК.

Згідно з отриманими результатами (табл. 2), на початку гестаційного періоду (I триместр) у вагітних I групи виявлено помірну гормональну дисфункцію у вигляді вірогідного зниження рівнів ПЛ,  $E_3$  ( $p < 0,05$ ), Пг та ХГ ( $p < 0,01$ ) водночас зі збільшенням рівня Кр ( $p < 0,05$ ) щодо показників вагітних КГ. При цьому жінки з I групи демонстрували дещо вищі показники вмісту ПЛ ( $4,18 \pm 1,3$  нмоль/л), Пг ( $76,45 \pm 6,3$  нмоль/л), ХГ ( $108,4 \pm 6,3$  мМО/мл) та  $E_3$  ( $2,14 \pm 1,2$  нмоль/л) порівняно з аналогічними показниками у II групі. Рівень Кр, навпаки, був дещо нижчий у вагітних I групи ( $456,4 \pm 12,3$  нмоль/л), ніж у вагітних II групи ( $540,18 \pm 14,3$  нмоль/л). Проте виявлені розбіжності у функціональному стані гормональної регуляції плаценти між групами II та I не мали достовірного характеру ( $p > 0,05$ ).

Протягом II триместра вагітності визначення гормонального статусу системи мати-плацента-плід демонструвало у I групі жінок відносну стабілізацію та помірне напруження гормонсинтетичної функції плаценти. У вагітних, що отримували розроблену нами комплексну прегравідарну підготовку, на початку II триместра гестації спостерігалось незначне підвищення синтезу ПЛ та  $E_3$  щодо II групи жінок ( $p > 0,05$ ). Вміст Пг та ХГ також був вище у жінок I групи порівняно з вагітними з II групи ( $p > 0,05$ ). Рівень Кр становив  $561,1 \pm 16,3$  нмоль/л та певним чином відрізнявся ( $p < 0,05$ ) від аналогічного показника серед жінок II групи ( $724,6 \pm 15,7$  нмоль/л).

Наприкінці II триместра майже не було розбіжностей відносно концентрації ПЛ, ХГ та  $E_3$  між жінками I групи та КГ. Рівень Пг залишався помірно меншим ( $p < 0,05$ ), а Кр – більшим ( $p < 0,05$ ) серед вагітних II групи порівняно з КГ. Тобто у жінок II групи поглиблювалась гормональна дисфункція протягом II триместра, рівні всіх гормонів у них були нижчими, ніж у КГ ( $p < 0,05$ ), та вірогідно відрізнялись від показників I основної групи. Серед жінок, які отримували запропоновану нами комплексну корекцію, протягом I триместра спостерігалась відносна стабілізація синтезу ключових регуляторних гормонів ФПК.

Визначення гормональної активності ФПК протягом III триместра вагітності продемонструвало відсутність розбіжностей ( $p > 0,05$ ) між функціональною спроможністю гормональної регуляції плаценти у I групі та КГ. У II групі гормональна спроможність ФПК демонструвала поглиблення змін, характерних для виснаження гормонсинтетичної та метаболічної функцій плаценти. Так, вміст Пг у II групі становив  $501,6 \pm 51,6$  нмоль/л проти  $596,4 \pm 56,4$  нмоль/л у I групі ( $p < 0,05$ ); рівні Кр та  $E_3$  –  $546,8 \pm 24,3$  нмоль/л та  $77,6 \pm 5,4$  нмоль/л відповідно проти  $655,5 \pm 31,3$  нмоль/л та  $98,5 \pm 6,9$

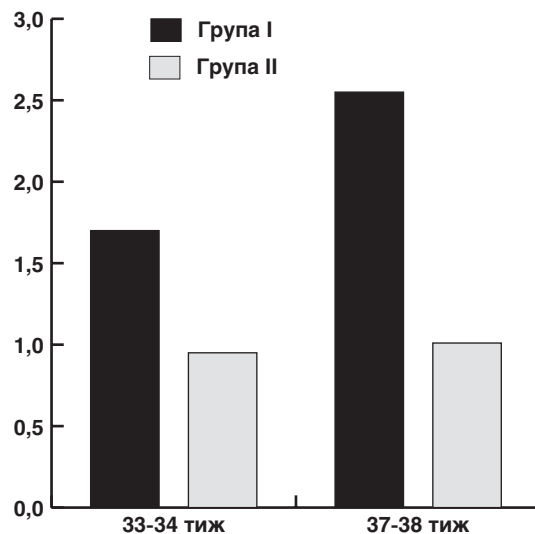


Рис. 2. ПСП у динаміці III триместра гестації

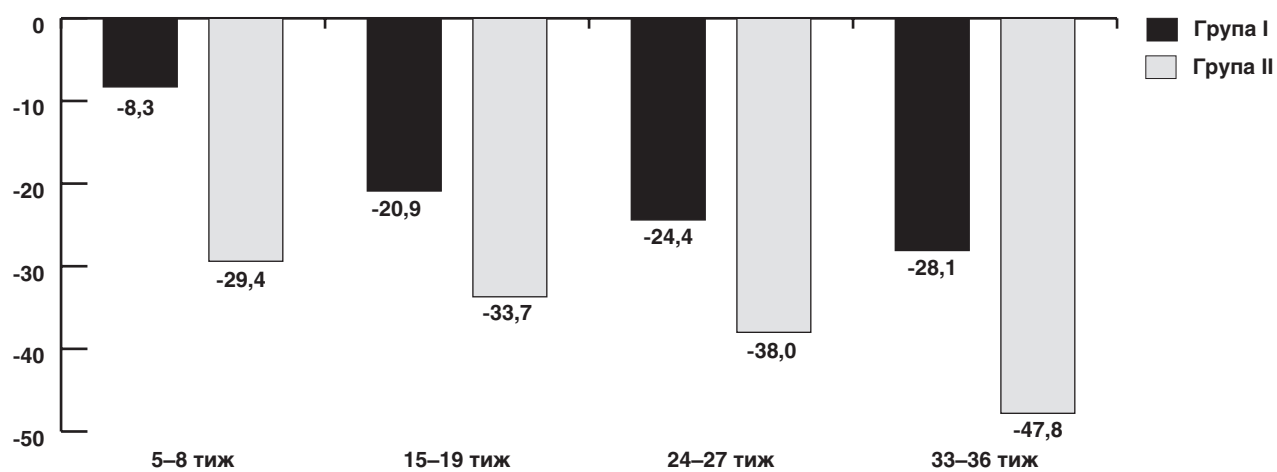
Таблиця 2  
Динаміка гормональної функції ФПК протягом вагітності

Показник/термін		I група, n=100	КГ, n=100	II група, n=100
ПЛ (нмоль/л)	5–8 тиж	4,18±1,3*	4,56±1,2	3,22±1,7*
	15–19 тиж	77,9±13,6	98,6±14,3	65,29±11,7
	24–27 тиж	133,4±11,4	176,5±12,6	108,4±9,3
	33–36 тиж	190,7±14,8°	264,9±24,3	138,18±11,4
	37–38 тиж	190,7±14,8°	264,9±24,3	138,18±11,4
Пг (нмоль/л)	5–8 тиж	76,45±6,3**	98,64±7,8	64,72±5,7**
	15–19 тиж	178,8±11,6	173,6±12,3	108,7±11,6
	24–27 тиж	301,5±18,7	321,6±23,5	260,4±15,4*
	33–36 тиж	596,4±56,4°	618,9±71,7	501,6±51,6
	37–38 тиж	596,4±56,4°	618,9±71,7	501,6±51,6
ХГ (мМО/мл)	5–8 тиж	108,4±6,3**	142,9±7,3	102,2±6,8**
	15–19 тиж	51,4±4,8	53,8±5,3	37,3±5,1
	24–27 тиж	19,9±2,7	21,7±3,1	15,3±2,9
	33–36 тиж	-	-	-
	37–38 тиж	-	-	-
Кр (нмоль/л)	5–8 тиж	456,4±12,3	396,9±11,6	540,18±14,3
	15–19 тиж	561,1±16,3°	504,6±17,1	724,6±15,7
	24–27 тиж	539,4±26,4	518,7±43,6	565,3±21,6*
	33–36 тиж	655,5±31,3°	712,4±36,3	546,8±24,3
	37–38 тиж	655,5±31,3°	712,4±36,3	546,8±24,3
$E_3$ (нмоль/л)	5–8 тиж	2,14±1,2*	2,55±1,4	1,82±0,9*
	15–19 тиж	21,9±2,3	27,8±2,8	18,8±3,2
	24–27 тиж	69,8±4,6	72,7±4,9	67,8±4,1
	33–36 тиж	98,5±6,9°	102,6±7,3	77,6±5,4
	37–38 тиж	98,5±6,9°	102,6±7,3	77,6±5,4

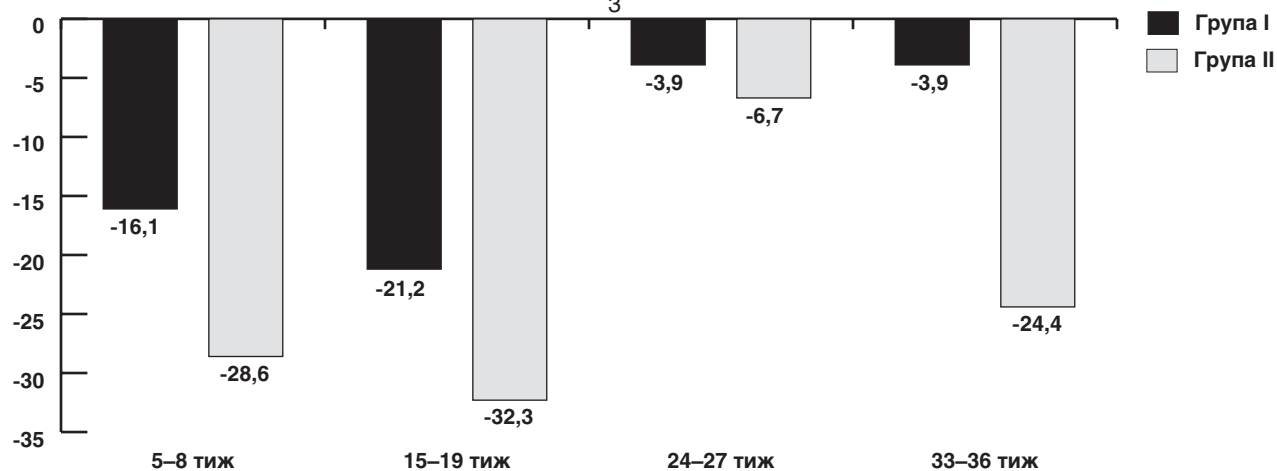
Примітки: достовірність р щодо КГ: \* –  $< 0,05$ ; \*\* –  $< 0,01$ ; достовірність р щодо II групи: ° –  $< 0,05$ .

# АКУШЕРСТВО

## ПЛ%



## E<sub>3</sub>%



## Kp%

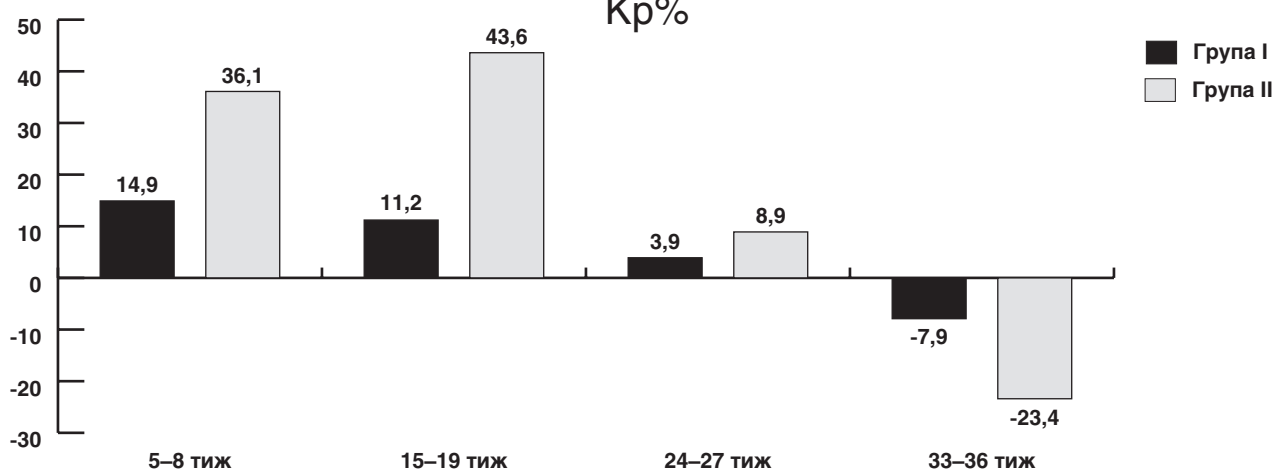


Рис. 3. Відсоткове відхилення рівнів гормонів ФПК щодо показників контрольної групи, %

нмоль/л ( $p < 0,05$ ). Наявні розбіжності між групами II та I у всіх випадках були достовірними ( $p < 0,05$ ).

Для визначення типу гормональної регуляції плаценти у досліджуваних групах використовували відсоткове відхилення рівнів ПЛ,  $E_3$  та Кр у II та I групах щодо КГ у динаміці гестації. Згідно з отриманими даними (рис. 3), жінки I групи, які під час вагітності отримували запропоновану нами комплексну медикаментозну корекцію, демонстрували стан нестійкого напруження гормональної регуляції плаценти до кінця вагітності, а у II групі вагітних, у більшості випадків, спостерігали наприкінці гестації виснаження секреції плацентарних та плодових гормонів. Тобто запропонована нами прегравідарна підготовка, яка була застосована у вагітних I групи, приводить до стабілізації гормональної функції ФПК.

## ВИСНОВКИ

На підставі отриманих даних можна вважати, що для використання розробленої нами методики комплексної прегравідарної підготовки та корекції дезадаптаційних порушень у фетоплацентарному комплексі протягом гестації у вагітних з інфекціями, що передаються статевим шляхом, в анамнезі, які входять до групи високого ризику щодо розвитку плацентарної дисфункції, включаються всі структурні механізми адаптації плаценти. Вони дозволяють зберегти морфометричні та дифузійні показники ворсинчастого дерева на рівні стійкої компенсації. Це є найважливішим пристосувальним засобом, який дозволяє підтримувати життєздатність плода та запобігти його інфікуванню.

*Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.*

## Відомості про автора

**Кротик Олена Ігорівна** – канд. мед. наук, докторант кафедри акушерства, гінекології та репродуктології Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, м. Київ; тел.: (067) 804-33-11. E-mail: krotik.elena@gmail.com  
ORCID: 0000-0002-1677-6634

## Information about the author

**Krotik Olena I.** – PhD, doctoral student of the Department of Obstetrics, Gynecology and Reproductive Medicine of the Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv; tel.: (067) 804-33-11. E-mail: krotik.elena@gmail.com  
ORCID: 0000-0002-1677-6634

## ПОСИЛАННЯ

- World Health Organization. Global health sector strategy on sexually transmitted infections. Geneva: WHO; 2016. Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/246296>. 64 p.
- Rischuk SV, Kahiani EI, Tatarova NA, Mirskiy VE, Dudnichenko TA, Melnikova SE. Infektsionno-vospalitelnye zabolovaniya zhenskikh poloviyh organov: obshchie i chastnyye voprosy infektsionnogo protsessa: uchebnoe posobie. St. Petersburg: Izd-vo SZGMU imeni II Mechnikova; 2016. 84 p.
- Kulakov VI, Ordzhonikidze NV, Tyutyunik VI. Platsentarnaya nedostatochnost i infektsiya. Moskva; 2004. 494 s.
- Chernyak MM, Korchyńska OO. Suchasny stan problemy platsentarnoy dysfunktsiyi u zhinok z obyazhenym akusherskim anamnezom. Probl klin pediatriyi. 2015 4(30): 42-8.
- Kolomyitseva AH, Didenko LV, Chernenko T-S. Prohnozuvannya i profilaktyka uskladnen vahitnosti. Pediatriya, akusherstvo ta hinekol. 2008;1:52-3.
- Laba OV. Profilaktyka porushen fetoplatcentarnoho kompleksu u zhinok iz ryzykom i zahrozyu peredchasnykh polohiv (Ohlyad literatury). Reproduktyvne zdorovya zhinky. 2021;2:32-6.
- Sukhikh GT, Vanko LV, Khodzhayeva ZS. Endotelialnaya disfunktsiya v geneze perinatalnoy patologii. Akusherstvo i ginekol. 2008;5:3-7.
- Fedorova MV. Platsentarnaya nedostatochnost. Akusherstvo i ginekol. 1997;5:40-3.
- Holovachuk OK, Kalinova IV. Klinichna otsinka platsentarnoy dysfunktsiyi u vahitnykh iz henitalnymi infektsiyami. Perynatol pedyatr. 2014;4:31-3.
- Yakovleva EA, Demyna OV, Babadzhanyan EN, Yakovenko EA. Platsentarnaya dysfunktsiya. Mizhnar med zhurn. 2017;23(2):47-51.
- Kim CJ, Romero R, Chaemsaitong P, Kim JS. Chronic inflammation of the placenta: definition, classification, pathogenesis, and clinical significance. Am J Obstet Gynecol. 2015;213(4 Suppl):53-69. doi: 10.1016/j.ajog.2015.08.041.
- Ancheva IA. Klinicheskaya kharakteristika platsentarnoy disfunktsii s pozitsii tendentsiy sovremennogo akusherstva (obzor literatury). 2016;20(77):196-9.
- Sukharyev AB, Hrinkevych TM. Vyskhidne infikovannya ploda yak prychna formuvannya platsentarnoy nedostatnosti. Klinichni ta ekhohrafichni proyavy. Visn. Sum. derzh. un-tu. Ser. Medytsyna. 2011;(2):124-7.
- Shcherbyna MO, Vyhivska LA. Perynatalni infektsiyi – aktualna problema s'ohodennya. Akusherstvo. Hinek. Henetyka. 2018;4(2):25-32.
- Pekar AYU, Mitsoda RM. Osoblyvosti funktsionalnogo stanu fetoplatcentarnoho kompleksu u vahitnykh z Epshteyna-Barr virusnoy infektsiyeyu. Zaporozhskyy med zhurn. 2016;1:64-7.
- Uenaka M, Morizane M, Tanimura K, et al. Histopathological analysis of placentas with congenital cytomegalovirus infection. Placenta. 2019;75:62-7. doi: 10.1016/j.placenta. 2019.01.003.
- Makarenko MV, Govseyev DA, Popovskiy AS. Rol urogenitalnoy infektsii v pregravidarnoy podgotovke zhenshchin fertillnogo vozrasta. Zdorovye zhenshchiny. 2015;1(97):118-21.
- Rozhkovska NM, Sadovnycha OO. Kliniko-morfologichni kharakterystyky fetoplatcentarnoho kompleksu u vahitnykh iz zalizodefitsytnoy anemiyeyu na tli khronichnoy urohenital'noy infektsiyi. Dosyahnennya biol med. 2014;1(23):58-61.
- Ahababov RM. Profilaktyka ta likuvannya platsentarnoy dysfunktsiyi u vahitnykh z infektsiyeyu nyzhn'oho viddilul sechovyvnykh shlyakhiv [dysertatsiya]. Kyiv: Natsionalna medychna akademiya pisyadyplomnoyi osvity imeni P.L. Shupyka; 2017. 177 s.
- Yanyuta SM. Zatrzymka rozvytku ploda (patohenez, prohnozuvannya, profilaktyka i likuvannya) [avtoreferat]. Kyiv: In-t pediatriyi, akusherstva ta hinekologiyi AMN Ukrainy vydavets; 2002. 36 s.
- Taylor MM, Korenromp E, Wi T. Pathways and progress to enhanced global sexually transmitted infection surveillance. PLoS Med. 2017;14 (6):e1002328. doi: 10.1371/journal.pmed. 1002328.
- Lavorato HL, Mozo NP, Martin LF, Pontes Santos AG, Pontes A, Duarte MTC, et al. Screening of Chlamydia trachomatis Infection among Women Attending Outpatient Clinic of Infertility. OJOG. 2015;5(11):600-07. doi: 10.2147/IJWH.S46678.
- Joseph Davey DL, Shull HI, Billings JD, Wang D, Adachi K, Klausner JD. Prevalence of Curable Sexually Transmitted Infections in Pregnant Women in Low- and Middle-Income Countries From 2010 to 2015: A Systematic Review. Sex Transm Dis. 2016;43(7):450-8. doi: 10.1097/OLQ.0000000000000460.
- Krotik OI. Akusherski ta perynatalni naslidky rozrodzhennya pislya DRT v zhinok z infektsiyami, shcho peredayutsya satatayem shlyakhom, v anamnezi. Ukr J Health Woman. 2022;1(158):25-33.
- Mintser AP. Statisticheskie metody issledovaniya v klinicheskoy meditsine. Prakticheskaya meditsina. 2010;3:41-5.
- Lang TA, Sesik M. Kak opisyvat statistiku v meditsine : rukovodstvo dlya avtorov, redaktorov i retsenzentov. Moskva: Prakticheskaya Meditsina; 2011. 480 p.
- Glants S. Mediko-biologicheskaya statistika : per. s angl. Moskva: Praktika; 1998. 459 p.
- Radzinskiy VE, Smal'ko PYA. Biokhimiya platsentarnoy nedostatochnosti: vonografiya. Moskva: Izd-vo RUDN; 2011. 273 s.

*Стаття надійшла до редакції 12.04.2022. – Дата першого рішення 20.04.2022. – Стаття подана до друку 11.05.2022*



# Перспективні напрямки для створення стратегії ефективної медикаментозної профілактики преєклампсії (Огляд літератури)

Д.Г. Коньков, Г.В. Бевз, А.О. Пискун, О.В. Боднарчук

Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова

Преєклампсія (ПЕ) є основною причиною захворюваності та смертності як матері, так і плода. Частота розвитку ПЕ становить від 2 % до 8 % випадків. Ускладнення, пов'язані із ПЕ, призводять щорічно до понад 50 000 материнських смертей та понад 500 000 смертей плода у всьому світі. В Україні у 2020 році ПЕ була діагностована в 11 075 жінок (39,32 на 1000 народжених), з них тяжка ПЕ – у 1573 жінок (5,58 на 1000 народжених).

Досягнення в акушерстві та неонатології суттєво пом'якшили багато небажаних наслідків вагітності, пов'язаних із ПЕ. Оптимальна профілактика ПЕ має важливе значення для запобігання захворюваності та смертності, пов'язаних з даною патологією. Зростає інтенсивність досліджень щодо виявлення нових терапевтичних засобів для профілактики або лікування ПЕ, ліків, які можуть впливати на патофізіологію захворювання. Основна цінність потенційних кандидатів для профілактики ПЕ полягає у передклінічному впливі на окиснювальний стрес, антиангіогенні фактори, а також тромbogenний потенціал та прозапальні шляхи розвитку патології.

Проведений систематичний пошук даних по базах MEDLINE, ISI Web of Science, PubMed, Scopus, Google Scholar та Proquest за 2014–2022 рр. У наведеному огляді проаналізовані результати доклінічних та клінічних досліджень стосовно раціональної профілактики розвитку ПЕ у вагітних групи ризику із залученням найбільш перспективних препаратів. Доклінічні дослідження запропонували нові молекулярно-таргетні стратегії, такі, як моноклональні антитіла, спрямовані на фактор некрозу пухлини альфа, фактор росту плаценти, і технологію коротких інтерферувальних рибонуклеїнових кислот для пригнічення експресії генів розчинної fms-подібної тирозинкінази-1 або ангіотензиногену.

Інші підходи до лікування, у яких перейдено до випробувань III фази (були завершені або тривають), включають інгібітори протонної помпи, метформін, донори та прекурсори оксиду азоту, рекомбінантний антитромбін III, імунний антиген дигоксину та мелатонін. Існують серії випадків, які свідчать, що видалення циркулюючої розчинної fms-подібної тирозинкінази-1 може допомогти стабілізувати ПЕ та пролонгувати вагітність.

**Ключові слова:** вагітність, гестаційна ендотеліопатія, гестаційна гіпертензія, преєклампсія, плацента, профілактика, ацетилсаліцилова кислота, статини, аферез.

## Prospective directions for creating a strategy for effective medicine prevention of preeclampsia (Literature review)

D.G. Konkov, G.V. Bevz, A.O. Piskun, O.V. Bodnarchuk

Preeclampsia (PE) is a main cause of morbidity and mortality for both mother and fetus. The frequency of PE is from 2 % to 8 %. The complications which are related to PE lead to more than 50,000 maternal deaths and more than 500,000 fetal deaths worldwide each year. In Ukraine, PE was diagnosed in 11,075 women in 2020 (39.32 per 1,000 births), of which severe PE was diagnosed in 1,573 women (5.58 per 1,000 births).

The advances in obstetrics and neonatology have significantly mitigated many adverse pregnancy outcomes associated with PE. The optimal prevention of PE is essential to prevent the morbidity and mortality associated with this pathology. The number of researches about new management for the prevention or treatment of PE and new drugs that can affect the pathophysiology of the disease increases. The main value of potential candidates for the prevention of PE is the preclinical impact on oxidative stress, antiangiogenic factors, as well as thrombogen potential and proinflammatory pathways of pathology development.

A systematic data search was carried out in MEDLINE, ISI Web of Science, PubMed, Scopus, Google Scholar and Proquest databases for 2014–2022. In this review, the results of preclinical and clinical studies about the rational prevention of the development of PE in pregnant women at risk with the involvement of the most promising drugs were analyzed. Preclinical studies have suggested new molecular targeting strategies, such as monoclonal antibodies directed against tumor necrosis factor alpha, placental growth factor, and short interfering ribonucleic acid technology to inhibit soluble fms-like tyrosine kinase-1 or angiotensinogen gene expression.

Other treatment approaches that have progressed to phase III trials (either completed or ongoing) include proton pump inhibitors, metformin, nitric oxide donors and precursors, recombinant antithrombin III, digoxin immune antigen, and melatonin. There are cases suggesting that deletion of circulating soluble fms-like tyrosine kinase-1 can help to stabilize PE and prolong pregnancy.

**Keywords:** pregnancy, gestational endotheliopathy, gestational hypertension, preeclampsia, placenta, prevention, acetylsalicylic acid, statins, apheresis.

## Перспективные направления для создания стратегии эффективной медикаментозной профилактики преэклампсии (Обзор литературы)

Д.Г. Коньков, Г.В. Бевз, А.О. Пискун, О.В. Боднарчук

Преэклампсия (ПЭ) является основной причиной заболеваемости и смертности как матери, так и плода. Частота развития ПЭ составляет от 2 % до 8 % случаев. Осложнения, связанные с ПЭ, приводят ежегодно к более 50 000 материнских смертей и более 500 000 смертей плода во всем мире. В Украине в 2020 году ПЭ была диагностирована у 11 075 женщин (39,32 на 1000 родившихся), из них тяжелая ПЭ – у 1573 женщин (5,58 на 1000 родившихся).

Достижения в акушерстве и неонатологии существенно смягчили многие нежелательные последствия беременности, связанные с ПЭ. Оптимальная профилактика ПЭ имеет важное значение для предотвращения заболеваемости и смертности, связанных с данной патологией. Растет интенсивность исследований по выявлению новых терапевтических средств для профилактики или лечения ПЭ, лекарств, которые могут влиять на патофизиологию заболевания. Основная ценность потенциальных кандидатов для профилактики ПЭ заключается в преклиническом воздействии на окислительный стресс, антиангиогенные факторы, а также тромбогенный потенциал и провоспалительные пути развития патологии.

Проведен систематический поиск данных по базам MEDLINE, ISI Web of Science, PubMed, Scopus, Google Scholar и Proquest за 2014–2022 гг. В приведенном обзоре проанализированы результаты доклинических и клинических исследований по рациональной профилактике развития ПЭ у беременных группы риска с привлечением наиболее перспективных препаратов. Доклинические исследования предложили новые молекулярно-таргетные стратегии, такие, как моноклональные антитела, направленные на фактор некроза опухоли альфа, фактор роста плаценты, и технологию коротких интерферирующих рибонуклеиновых кислот для угнетения экспрессии генов растворимой fms-подобной тирозинкиназы-1 или ангиотензиногена.

Другие подходы к лечению, в которых перешли к испытаниям III фазы (были завершены или продолжаются), включают ингибиторы протонной помпы, метформин, доноры и прекурсоры оксида азота, рекомбинантный антитромбин III, иммунный антиген дигоксина и мелатонин. Существуют серии случаев, показывающих, что удаление циркулирующей растворимой fms-подобной тирозинкиназы-1 может помочь стабилизировать ПЭ и пролонгировать беременность.

**Ключевые слова:** беременность, гестационная эндотелиопатия, гестационная гипертензия, преэклампсия, плацента, профилактика, ацетилсалициловая кислота, статины, аферез.

Під час імплантації ембріона на ранніх термінах вагітності позаворсинчастий цитотрофобласт вторгається в маткові спіральні артерії та ремодулює (трансформує) їх у плацентарні судини. Отже, відбувається відтворення високого потоку крові з низьким опором у материнському відділі, який може адекватно перфузувати плаценту та підтримувати гемодинамічне забезпечення вагітності.

Неповноцінна інвазія цитотрофобластів, що призводить до неоптимальної імплантації, є початковою патогенетично зумовленою подією, що може призвести до преєклампсії [2, 38, 64]. Недостатньо повноцінна плацентарна на ранніх термінах вагітності призводить до стійкої гіпоксії плаценти, ішемії-реперфузії та плацентарного окиснювального стресу [60].

Відповідь на гіперперфузію плаценти полягає у вивільненні надмірної кількості ендотеліотропних розчинних факторів, які потрапляють у кровотік матері та призводять до клінічної маніфестації гестаційної ендотеліопатії у формі гестаційної гіпертензії-преєклампсії. Термін «гестаційна ендотеліопатія» (ГЕ) вперше був уведений у міжнародну клінічну термінологію В.М. Запорожаном, С.Р. Галич та Д.Г. Коньковим у 2012 році та визначається як дисбаланс між продукуванням вазодилатувальних, ангіопротекторних, антипроліферативних факторів, з одного боку, та вазоконстриктивних, протромботичних, проліферативних факторів, з іншого боку, що виник під час вагітності [1, 3]. За рахунок розвитку ГЕ відбуваються порушення судинорухової функції, зміни структури та кількості ендотеліоцитів, адгезивне набухання внутрішньої поверхні судинної стінки, що призводить до її проникності для прозапальних агентів, модуляції гемостатичних факторів шляхом тромбоутворення. Це у підсумку призводить до дисбалансу оптимального гемодинамічного

забезпечення вагітності та розвитку перинатальної патології [7, 8, 74].

При ураженні ендотелію на ранніх термінах вагітності відбувається оголення м'язово-еластичної мембрани судин з розташованими в ній рецепторами, що на фоні підвищення чутливості судин до вазоактивних речовин призводить до рефлекторної вазоконстрикції. Виділяють дві стадії розвитку судинної дисфункції під час вагітності. На першому етапі виникає гемодинамічна мальадаптація до вагітності та субоптимальний розвиток плаценти. На другому етапі розвивається пізня судинна дисфункція, що й призводить до клінічної маніфестації акушерської патології. Розвивається локальний ендотеліоз, який проявляється у набуханні цитоплазми з відкладенням фібрину навколо базальної мембрани та всередині набряклої ендотеліальної цитоплазми у судинах плаценти та матки з подальшою можливою генералізацією процесу [37, 38].

Преєклампсія (ПЕ) ускладнює приблизно від 5% до 12% вагітностей. На відміну від більшості серйозних ускладнень гестації, вона може становити ризик як для жінки, так і для плода, а її наслідки можуть зберігатися у матері десятиліттями (збільшує ризик серйозних серцево-судинних захворювань) та дитини (підвищує ризик перманентної інвалідності за рахунок затримки розвитку через обмеження росту плода та недоношеність) [49, 83, 88].

Крім запалення та окисного стресу, посилення гіперкоагуляції також є результатом активації ендотелію. ГЕ призводить також до збільшення адгезії тромбоцитів, зниження фібринолізу та активації каскаду згортання. Про це свідчить те, що у жінок із ПЕ діагностують зниження антитромбіну III й зменшення кількості тромбоцитів та підвищений рівень фібронектину, що особливо помітно у жінок, у яких розвивається

ся дисеміноване внутрішньосудинне згортання крові [18, 53, 91].

Отже, визначення препаратів, які пригнічують запальну реакцію або усувають окиснювальний стрес, має стати поширеною профілактичною стратегією щодо ПЕ. Існує нестача ліків для профілактики та лікування патофізіологічного прогресування ПЕ. Лише один препарат – ацетилсаліцилова кислота (АСК) односторонньо запобігає розвитку ПЕ.

Високоякісний систематичний огляд Cochrane, у якому були синтезовані дані 60 досліджень (36 716 учасників), дійшов висновку, що АСК помірно знижує протеїнуричну ПЕ приблизно на 18% (відносний ризик [ВР] 0,82; 95% довірчий інтервал [ДІ]: 0,77–0,86). Хоча зниження ВР при ранній ПЕ (до 34 тиж) є суттєвим, цей підтип становить лише невелику частку випадків (до 30,0%). Крім того, хоча Кокранівський огляд демонструє обнадійливі тенденції, залишається незрозумілим, чи запобігають інші препарати, що призначають в Україні, розвитку ПЕ [30, 36, 93]. Тому існує нагальна потреба у визначенні потенційно нових фармакологічних засобів для профілактики розвитку ранньої та пізньої форм ПЕ.

У наведеному нижче огляді результатів мета-аналізів та рандомізованих досліджень розглянуто дослідження з розроблення нових стратегій профілактики та лікування ПЕ, обговорено різні терапевтичні засоби-кандидати, підсумовуючи, на які етапи патофізіологічного розвитку ПЕ вони, як вважають, діють. Також представлено доклінічні та клінічні докази ефективності обраної стратегії профілактики ПЕ. Оскільки сферою цього огляду є вивчення нових терапевтичних засобів, детального розгляду АСК, кальцію, низькомолекулярних гепаринів або вітаміну D, що вже використовуються для профілактики ПЕ в Україні, не буде.

Для підготовки цього огляду було проведено систематичний пошук за допомогою Національної медичної бібліотеки, Національного центру біотехнологічної інформації. Були використані такі пошукові терміни: «прееклампсія або гестаційна гіпертензія» та «лікування або профілактика чи терапія». Результати пошуку були перевірені, щоб визначити включення відомого набору очікуваних цитат. У подальшому було переглянуто результати та з'ясовано подальшу стратегію для аналізу отриманих даних.

Загалом за період з 1914 до 2020 року було опубліковано 17 557 результатів досліджень за визначеною у даному огляді тематикою. Досліджуючи розподілення опублікованих статей, було виявлено пік видання рукописів, який охопив 2015–2020 роки (з відстеженням у 2021 році, подібним до 2020 року). З огляду на кількість статей та наміри забезпечити одночасне оновлення, цей систематичний пошук зосереджено на дослідженнях, опублікованих з 2015 року. Виявлено 5362 статті, опублікованих у період з 2015 по 2021 рік. Їх було перевірено, переглянуто назву та анотацію. Відповідні статті були потім детально розглянуті та, якщо все ще актуальні, обговорені у цьому огляді. Також вручну шукали посилання до 2015 року. Крім того, також шукали у реєстрах клінічних випробувань США, Африки, Європи та Австралії. Для цього огляду було

віддано перевагу препаратам з доклінічними даними *in vivo*, включено лише дослідження, які були попередньо зареєстровані.

Дане дослідження виконано у Вінницькому національному медичному університеті імені М.І. Пирогова відповідно до науково-дослідної роботи № 0121U109141 «*Оптимізація ранньої діагностики та профілактичного лікування перинатальних ускладнень, що обумовлені гестаційною ендотеліопатією*».

Український уніфікований клінічний протокол з акушерської допомоги, що був складений для первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Гіпертензивні розлади під час вагітності, пологів та у післяпологовому періоді» (ГРВ), рекомендує жінкам, які мають щонайменше один фактор високого ризику (цукровий діабет 1-го або 2-го типу; хронічна гіпертензія; гіпертензивні розлади під час попередньої(их) вагітності(ей); хронічна хвороба нирок; аутоімунні захворювання (СЧВ, АФС); багатоплідна вагітність) або два фактори помірного ризику (перша вагітність; вік вагітної 40 років та більше; інтервал між вагітностями більше 10 років; індекс маси тіла (ІМТ) 35 кг/м<sup>2</sup> або вище при першому зверненні до жіночої консультації; сімейна історія ПЕ), призначати низькі дози АСК (НДАСК) (100–150 мг на добу) щодня з 12 тиж до 36 тиж вагітності (перед сном) та 1–2 г кальцію – із 16 тиж вагітності (під час споживання їжі) [4].

АСК нормалізує ангіогенний дисбаланс, зменшуючи підвищений рівень sFlt-1 у крові у разі ПЕ плаценти. НДАСК, призначені у терміні гестації <11 тиж, були пов'язані з незначним зниженням розвитку ПЕ (ВР 0,52; 95% ДІ: 0,23–1,17;  $p=0,115$ ), гестаційної гіпертензії (ВР 0,49 95% ДІ: 0,20–1,21;  $p=0,121$ ) та будь-якими гіпертензивними розладами вагітності (ВР 0,59; 95% ДІ: 0,33–1,04;  $p=0,067$ ). Раннє застосування НДАСК знижувало ризик передчасних пологів (ВР 0,52; 95% ДІ: 0,27–0,97;  $p=0,040$ ), але не впливало на ризик ЗВУР (ВР 1,10; 95% ДІ: 0,58–2,07;  $p=0,775$ ). Застосування НДАСК не рекомендується для профілактики спонтанних передчасних пологів, за відсутності факторів ризику розвитку ПЕ, а також для профілактики втрати вагітності на ранніх термінах [32].

Саплементация кальцію у другій половині вагітності зменшує серйозні наслідки ПЕ, але має обмежений вплив на загальний ризик виникнення ПЕ. Важливо з'ясувати, чи принесе додаткову користь вживання кальцію до та на ранніх термінах вагітності (до 20 тиж гестації). Такі докази можуть вважатися виправданням заходів на рівні населення, спрямованих на покращення споживання кальцію з їжею, включаючи збагачення основних продуктів харчування кальцієм. Особливо в контекстах, де, як відомо, споживання кальцію з їжею є недостатнім.

Результати останнього мета-аналізу, що включав 30 досліджень ( $n=20\ 445$  жінок), свідчили про те, що саплементация кальцію запобігала розвитку ПЕ однаково у високих (коефіцієнт ризику (КР) 0,49 [0,36–0,66]) або низьких дозах (КР 0,49 [0,36–0,65]). Висока (порівняно з низькими) доза кальцію не відрізнялася за ефектом (КР 0,79 [0,43–1,40]). Кальцій був однаково ефектив-

ний незалежно від вихідного ризику виникнення ПЕ, одночасного вживання вітаміну D або часу початку вживання кальцію, але кальцій був неефективний у жінок із достатнім середнім споживанням кальцію. Низькі та високі дози кальцію ефективні для профілактики ПЕ лише у жінок з низьким споживанням кальцію. Це має наслідки для впровадження на рівні популяцій, де кальцій сироватки низький, та цільового впровадження, де середнє споживання є достатнім [36].

Мета-аналіз стосовно саплементації вітаміну D та кальцію (1 г/добу) під час вагітності з високим ризиком демонструє зниження відносного ризику ПЕ при застосуванні будь-якого з препаратів (об'єднані співвідношення шансів 0,81 та 0,45 відповідно). Аналогічно існує зворотний зв'язок між концентрацією 25-гідроксі-вітаміну D у плазмі та частотою ПЕ [5, 95]. Хоча ці результати є багатообіцяючими з погляду вагітності, механізм дії цих добавок є суто спекулятивним. Імовірно, вживання вітаміну D послаблює запалення, тоді як кальцій може зменшити виділення паратиреоїдного гормону та реніну, своєю чергою зменшуючи скоротливість гладеньких м'язів. Однак ці механізми залишаються невивченими, а терапевтичний потенціал цих добавок щодо запобігання прогресуванню ССЗ після вагітності невідомий [72].

Низькомолекулярний гепарин (НМГ) був оцінений щодо запобігання різних ускладнень вагітності, опосередкованих плацентою, включаючи тяжку ПЕ та повторний викидень. Численні дослідження та систематичні огляди дійшли висновку, що НМГ знижує частоту рецидивів тяжкої ПЕ у жінок із високим ризиком [62].

Целекоксиб, інгібітор циклооксигенази-2 (ЦОГ-2), відновлює ангіогенний дисбаланс у плаценті, а також послаблює материнську гіпертензію та затримку внутрішньоутробного розвитку плода на експериментальній моделі. Було встановлено, що підвищені рівні ЦОГ-2 під час імплантації сприяють факторам, які можуть негативно впливати на децидуалізацію та плацентацию; однак рівні ангіогенних факторів нормалізуються після введення целекоксибу. Звіти про випробування на людях засвідчили, що високі дози целекоксибу, що вводять на пізніх термінах вагітності, можуть негативно впливати на плід, наприклад передчасне закриття артеріальної протоки. Однак деякі дослідження почали демонструвати, що введення під час вагітності може перешкоджати передчасним пологам, не справляючи шкідливого впливу на плід [56, 66].

Значний оптимізм викликало рандомізоване дослідження, у якому порівнювали дію 50 мг перорального силденафілу 3 рази на день (посилює дію оксиду азоту) із плацебо, яке застосовували у 100 учасників із передчасною ПЕ. Тривалість вагітності була значно подовжена у тих, кому застосовували силденафіл (14,4 доби [95% ДІ: 12,5–16,6] проти 10,4 доби [95% ДІ: 8,4–12,3];  $p=0,008$ ); також були дані про зниження індексу резистентності маткових артерій та пупкової артерії [78].

На жаль, після цього дослідження виникло занепокоєння щодо можливого зв'язку між пренатальною експозицією силденафілу та неонатальною смертю від легеневої гіпертензії [29]. З огляду на цю інформацію,

важко передбачити, що може бути реальними перспективами у застосуванні силденафілу для профілактики або лікування ПЕ.

Інші фармакологічні втручання, такі, як використання статинів, продемонстрували потенціал для профілактики як ранньої, так і пізньої форм ПЕ. Статини, що призначали між 12–16-м тижнями вагітності до пологів, стимулювали інвазію трофобласта, покращували плацентарний кровотік та знижували вплив протизапальних агентів, що призводило до превенції розвитку ПЕ [51]. Існують перспективні обнадійливі результати про використання статинів під час вагітності, кілька успішних випробувань на людях засвідчили, що вживання статинів під час вагітності є безпечним [16].

Правастатин (ПрСт) є препаратом, який широко використовується для зниження ризику фатальних подій при кардіосудинній патології. Протягом останнього десятиліття він привернув найбільшу увагу з усіх кандидатів (крім АСК та кальцію) через його потенціал щодо лікування або запобігання ПЕ [92].

Доклінічні дослідження демонстрували, що ПрСт може попереджати розвиток патології плаценти та судин матері. *In vitro* введення ПрСт у тканини або клітини плаценти активізувало антиоксидантні шляхи та сприяло ангіогенному профілю за рахунок зниження секреції sFlt-1 та sEng. Існують також експериментальні докази *in vitro*, що ПрСт усуває ендотеліальну дисфункцію за рахунок зменшення експресії молекул адгезії судинних клітин 1 (VCAM-1) та ендотеліну-1 (ET-1), а також зниження адгезії лейкоцитів на ендотеліальних клітинах. Це означає, що ПрСт може сприятливо впливати як на плаценту, так і на судинні захворювання матері [11, 19].

Кілька груп дослідників повідомили, що ПрСт може усунути фенотип ПЕ на різних тваринних моделях (наприклад, гіпертензія та протеїнурія). У цих моделях на тваринах також є докази того, що ПрСт може знижувати рівень циркулюючої розчинної fms-подібної тирозинкінази-1 (sFlt-1), зменшувати локальне та системне запалення та активізувати синтазу оксиду азоту (ензим ендотелію, який утворює оксид азоту) [12, 63].

Лікування ПрСт під час вагітності може навіть покращити віддалені результати після вагітності. ПрСт, який призначали під час вагітності на експериментальній моделі ПЕ, дозволяв усунути артеріальну гіпертензію, ремоделювання лівого шлуночка та ураження нирок матері. ПрСт, який вводили під час вагітності та через 28 днів після пологів на моделі ПЕ (ангіотензиногена модель) у щурів, усував серцево-судинну дисфункцію, виявлену за допомогою ехокардіографії та подальшого гістологічного дослідження (менше – гіпертрофії серця та інтерстиціального фіброзу) [39, 40].

М. Costantine та співавтори [2021] повідомили про невелике рандомізоване дослідження, у якому 20 учасницям з передчасною ПЕ вводили 10 мг ПрСт або плацебо (розпочато на 12–16-у тижні вагітності) на добу. Період напіввиведення становив 2–3 год, ПрСт виявився безпечним. Крім того, у 4 з 10 учасниць, які



отримували плацебо, розвинулася ПЕ, але у жодної з тих, хто отримував ПрСт. Рівень сироваткового sFlt-1 мав тенденцію до незначного зниження [17].

Е. Lefkou та співавтори [2014] повідомили про дослідження з участю 11 осіб з антифосфоліпідним синдромом, які отримували 20 мг ПрСт щодня, порівняно з 10 учасницями, які не отримували препарату. Відмінності у клінічних результатах були вражаючими – лише 6 з 11 новонароджених у жінок, які отримували плацебо, вижили, тоді як у всіх 11 учасників, які отримували ПрСт, були здорові живі немовлята, народжені у термін. Зафіксовано також дані ультразвукового дослідження, за якими встановлено, що ПрСт покращував фетоплацентарний кровотік (серійне ультразвукове дослідження, що проводили принаймні через тиждень, продемонструвало покращення середнього індексу пульсації маткових артерій для всіх 11 учасниць, які отримували ПрСт) [44].

ПрСт спочатку було присвоєно категорію Х, що свідчило про те, що його слід уникати під час вагітності. Проте у систематичному огляді було зроблено висновок про відсутність зв'язку між аномаліями плода та пренатальним введенням ПрСт, хоча кількість вагітностей, під час яких застосовували ПрСт, становила лише 500–600. Це означає, що дослідження на даний момент можуть бути недостатніми для виявлення будь-якого підвищеного ризику структурних аномалій [94].

Обнадійливі токсикологічні дослідження на тваринах встановили, що препарат безпечний, – ПрСт майже не виявляють у пуповинній крові, а дослідження плацентарної перфузії свідчили про те, що може бути активний відтік препарату назад у материнський компартмент [82]. Проте, урахувавши, що мозок плода, що розвивається, може бути чутливим до препаратів, які націлені на метаболізм ліпідів (є дослідження *in vitro*, які свідчать, що ПрСт може призводити до апоптозу стовбурових нервових клітин плода), великі дослідження ПрСт в ідеалі повинні проаналізувати профіль безпеки материнського призначення ПрСт у нащадків у неонатальному та дитячому віці [77].

Дослідження, які проводяться, дають надію, що буде чітка відповідь на те, чи ПрСт запобігає розвитку ПЕ. Велике багатоцентрове дослідження у Європі (EudraCT 2016-005206-19) має на меті рандомізувати 1120 учасниць з високим ризиком розвитку ПЕ на терміні від 35 до 36 тиж вагітності (на підставі алгоритму скринінгу), які отримували 20 мг ПрСт або плацебо. Дослідження фармакокінетики та безпеки І фази у Сполучених Штатах рандомізує 48 учасниць із допологовою ПЕ в анамнезі на терміні вагітності 12–16 тиж на плацебо, 10, 20 або 40 мг ПрСт на добу (NCT01717586). Цікаво, що у великому дослідженні також у Сполучених Штатах 1550 учасниць з попереднім анамнезом ПЕ (які потребували розродження до 34 тиж вагітності) будуть рандомізовані за вживанням препаратів на 20 мг ПрСт або плацебо (NCT03944512). Дослідження в Індонезії рандомізує 280 жінок на терміні вагітності від 10 до 20 тиж, які отримували 40 мг ПрСт на добу та які його не отримували (дослідження INOVASIA; NCT03648970) [77].

Метформін (МФ) – це пероральний гіпоглікемічний засіб, що використовується для лікування цукрового діабету 2-го типу та гестаційного діабету. Подібно до ПрСт та інгібіторів протонної помпи, він також зменшує секрецію антиангіогенних факторів з плаценти залежно від дози. МФ також може пом'якшити ендотеліальну дисфункцію (зменшує експресію VCAM-1) та сприяти вазодилатації у кровоносних судинах матері. Крім того, є докази, що МФ усуває фенотип ПЕ на експериментальних моделях [33, 84]. Повідомляється, що МФ знижує ризик розвитку ПЕ. Відомо також, що він впливає на рівень розчинної sFlt-1, що значно корелює з гестаційним віком на початку та тяжкістю ПЕ.

Основною метою цього систематичного огляду та мета-аналізу рандомізованих досліджень було визначення того, чи пов'язане застосування МФ із розвитком ГРВ. Загалом 3337 послань відповідали критеріям пошуку. Після оцінювання 2536 тез та виконання повнотекстового огляду 52 досліджень 15 було включено до огляду. У жінок із гестаційним цукровим діабетом використання МФ було пов'язано зі зниженим ризиком гіпертензії, спричиненої вагітністю, порівняно з інсуліном (ВР 0,56; 95% ДІ: 0,37–0,85; I<sub>2</sub> = 0%; 1260 жінок) та недостовірно зниженим ризиком розвитку ПЕ (ВР 0,83; 95% ДІ: 0,60–1,14; I<sub>2</sub> = 0%; 1724 жінки). У жінок з ожирінням порівняно з плацебо застосування МФ асоціювалося з незначущим зниженням ризику розвитку ПЕ (ВР 0,74; 95% ДІ: 0,09–6,28; I<sub>2</sub> = 86%; 840 жінок). У жінок із гестаційним цукровим діабетом застосування МФ також було пов'язане з незначущим зниженням ризику будь-якого ГРВ (ВР, 0,71; 95% ДІ: 0,41–1,25; I<sub>2</sub> = 0%; 556 жінок) порівняно з глібуридом. Коли дослідження були поєднані з використанням мета-регресії випадкових ефектів Байєса з типом лікування як коваріатом, ймовірність того, що МФ справляє сприятливий вплив на профілактику ПЕ, гіпертензії, спричиненої вагітністю, та будь-якого ГРВ, становила 92,7%, 92,8% та 99,2% відповідно порівняно з будь-яким іншим лікуванням або плацебо.

У рандомізованому дослідженні А. Syngelaki та співавторів [2016], яке вивчало потенціал МФ зменшувати збільшення маси тіла матері та плода у жінок з ожирінням, повідомлялося про значне зниження частоти ПЕ – на 76% (ВР 0,24; 95% ДІ: 0,10–0,61;  $p < 0,001$ ) [75]. Мета-аналіз досліджень, що оцінювали МФ порівняно з інсуліном, зробив висновок, що частота ГРВ знижується серед тих, хто вживав МФ ( $n=836$ ; ВР 0,68; 95% ДІ: 0,48–0,95;  $p=0,61$ ), але мета-аналіз досліджень, де жінки отримували МФ або плацебо, не виявив різниці у ГРВ ( $n=609$ ; ВР 0,86; 95% ДІ: 0,33–2,26;  $p=0,76$ ) [6]. Це незважаючи на включення дослідження Syngelaki, де ефект лікування був значним. Хоча є деякі багатообіцяючі результати, слід зазначити, що жодне дослідження щодо профілактики препаратом МФ не оцінювало ризику розвитку ПЕ як первинний результат.

Завершений набір 180 учасниць у рандомізованому дослідженні 3000 мг МФ з подовженим вивільненням або плацебо, які вводили у розділених дозах, у Південній Африці (PACTR20168001752102; результати дослідження ще не повідомлені) [14]. За даними опитування великої когорти жінок були оцінені віддалені результа-

ти щодо розвитку дітей (зріст, емоційний та розумовий розвиток). При цьому дійшли висновку, що пренатальне використання МФ є безпечним. Однак існують доклінічні та клінічні дані, які викликають занепокоєння щодо профілю безпеки. Недолік МФ полягає у тому, що він має високу поширеність побічних ефектів з боку травного тракту, які можуть знизити комплаєнс [22]. Існує висока ймовірність того, що застосування МФ пов'язане зі зниженням захворюваності на ГРВ порівняно з іншими методами лікування або плацебо.

Невелика кількість досліджень, включених до аналізу, низька якість доказів та клінічна неоднорідність перешкоджають узагальненню цих результатів на широкі популяції. Ураховуючи клінічну важливість цієї теми та величину ефекту, що спостерігається у цьому мета-аналізі, терміново необхідні подальші проспективні дослідження [35].

Інгібітори протонної помпи (ІПП) широко використовують для зменшення секреції шлункової кислоти, у тому числі під час вагітності. Були опубліковані результати доклінічних досліджень, які свідчили, що, подібно до правастатину, ІПП (лансопразол, рабепразол та езомепразол) можуть зменшувати плацентарне вивільнення sFlt-1 та sEng in vitro (у більш низьких концентраціях, ніж правастатин) [77].

Використовуючи експериментальну модель, наведене вище дослідження продемонструвало, що ІПП зменшують продукування плацентарних та судинних прозапальних цитокінів, а також прояви ендотеліальної дисфункції (зменшення експресії VCAM-1 та ET-1, зниження адгезії лейкоцитів й посилення проліферації ендотеліальних клітин). Також надано докази того, що езомепразол може сприяти оптимальній судинній динаміці, оскільки він активізує фосфорильовану синтазу оксиду азоту в ендотеліальних клітинах (фермент, що виробляє потужний оксид азоту). Крім того, було продемонстровано, що езомепразол усуває гіпертензивний фенотип в експериментальних моделях ПЕ [57].

Є дані щодо безпеки від дуже великих когорт, які прийшли до висновку про відсутність для ІПП тератогенного ризику навіть після впливу у I триместрі [68]. Мета-аналіз повідомив про зв'язок між пренатальним впливом та дитячою астмою, але незрозуміло, чи є цей зв'язок причинним фактором або чи можуть певні асоціативні зміни пояснити цей висновок [41].

L. Saleh та співавтори [2017] дослідили когорту жінок із підтвердженою або підозрюваною ПЕ та виявили, що ті пацієнтки, хто отримували ІПП, мали більш сприятливий ангіогенний профіль (зниження рівнів sFlt-1, sEng та ET-1) порівняно з тими, хто не вживав ці препарати [69]. Епідеміологічні дані шведської когорти зі 157 720 вагітних дали неоднозначну картину: вагітні, які вживали ІПП, фактично мали підвищений ризик розвитку ПЕ (коригований коефіцієнт шансів (ККШ) 1,17; 95% ДІ: 1,02–1), знижений ризик ПЕ, діагностованої на терміні гестації <37 тиж (ККШ 0,63; 95% ДІ: 0,41–0,96) або при <34 тиж вагітності (ККШ 0,41; 95% ДІ: 0,20–0,82) [27].

Клінічне дослідження, проведене в Кейптауні (Південна Африка), з участю 120 вагітних з діагнозом ПЕ

на терміні від 26 до 32 тиж гестації та до 40 мг щоденного вживання езомепразолу або плацебо дозволило встановити, що, у середньому, термін пролонгування вагітності (первинний результат) становив 11,4 доби (інтерквартильний діапазон [IQR] 3,6–19,7) у групі езомепразолу та 8,3 доби (IQR, 2,8–19,6) серед тих, хто отримував плацебо, незначне збільшення на 3 доби (95% ДІ: 2,9–8,8;  $p=0,31$ ). Хоча ймовірне пояснення висновків полягає у тому, що 40 мг езомепразолу не можуть усунути розвиток передчасної ПЕ. Можливо, якість дослідження була недостатня. Дослідники продовжили рандомізоване випробування за допомогою фармакокінетичних досліджень та виявили, що циркулюючі концентрації езомепразолу були мінімальними через 7 год після уведення [15].

Отже, більш висока доза, двічі на добу або внутрішньовенне уведення можуть бути ефективними, хоча це потребує вивчення. Заспокоює те, що рівні езомепразолу не були виявлені у пуповинній крові після народження, що свідчить про відсутність значного трансплацентарного проходження при цій пероральній дозі. Таким чином, ІПП можуть мати потенціал для лікування або превенції ПЕ.

Існують додаткові великі дослідження, які оцінюють застосування 40 мг езомепразолу на добу. Дослідження в Австралії має на меті рандомізувати 480 учасників, визначених як високий ризик за алгоритмом скринінгу у I триместрі (основним результатом є різниця в артеріальному тиску на 36-у тижні вагітності; ANZCTR12618001755224).

Плацебо-контрольоване профілактичне дослідження в Єгипті має на меті рандомізувати 1000 учасників (NCT03717740), а дослідження лікування спрямоване на рандомізацію 390 жінок з допологовою ПЕ (NCT03213639) [77]. З огляду на досвід вивчення езомепразолу, перед початком рандомізованого дослідження розпочали з фармакокінетичних досліджень у когорті з 15 жінок із ранньою ПЕ і підтвердили, що рівень циркулюючого препарату був оптимальним.

Також було зареєстроване дослідження, яке порівнює комбінацію езомепразолу (40 мг) та МФ (1000 мг) із плацебо (NCT03717701). У північноамериканському відкритому дослідженні МФ візьмуть участь 60 вагітних із цукровим діабетом 1-го типу (основним результатом є частота ГРВ; NCT03570632) [15,70].

Було продемонстровано, що сульфасалазин, препарат, що використовується для лікування запальних захворювань кишечника, зменшує секрецію плацентарного sFlt-1, підвищує сироватковий рівень плацентарного фактора росту (PlGF) та знижує показники ендотеліальної дисфункції. Потенційна перевага полягає у тому, що його потужні антизапальні властивості можуть допомогти усунути плацентарне та системне запалення, наявне при ПЕ. Однак неясно, скільки препарату всмоктується у кровообіг. Ураховуючи цю інформацію, розпочали фармакокінетичні випробування сульфасалазину серед жінок із ранньою ПЕ (ACTRN12617000226303) [9,10].

Повідомляється, що й інші невеликі молекули зменшують секрецію sFlt-1 (наприклад, софалкон, YC1 та уабайн), але вони можуть бути далекі від транс-

ляції, оскільки їхня безпечність залишається невизначеною [13,58].

Виникає запитання: як ліки з такою різною дією – від зниження рівня ліпідів, ІПП до контролю глікемії – об'єднуються, щоб зменшити секрецію sFlt-1? Визначення загальних внутрішньоклітинних мішеней – це не лише питання наукової цікавості: якщо вони знайдені, це посилює біологічну подібність та може виявити нові цілі для ліків. Були визначені дві молекулярні мішені, на які діють деякі з цих препаратів.

Установлено, що інгібування ланцюга транспорту електронів мітохондрій зменшує секрецію sFlt-1 плаценти, яке свідчить про те, що мітохондрії позитивно регулюють секрецію sFlt-1. Було продемонстровано, що МФ та езомеразол зменшують продукування sFlt-1 за рахунок пригнічення функції мітохондрій. Хоча це визначає мітохондрії як теоретичну мішень ліків, на вмісне застосування інших препаратів, які порушують функцію цього субклітинного органу, потрібно робити з обережністю, урахувавши їх вирішальну роль у генерації внутрішньоклітинної енергії [77].

Шлях рецептора епідермального фактора росту (EGFR) є основним сигнальним шляхом клітин, який сприяє їхньому виживанню та може координувати багато внутрішньоклітинних процесів. Було доведено, що шлях EGFR також позитивно регулює секрецію sFlt-1, й статини, езомеразол та сульфасалазин можуть інгібувати передачу сигналів EGFR, щоб зменшити секрецію sFlt-1 [28].

Гефітиніб – це препарат для селективного інгібування тирозинкінази рецепторів EGFR, що призначають для лікування раку легень. Було встановлено, що гефітиніб потенційно є найпотужнішим інгібітором sFlt-1 з будь-якого з низькомолекулярних препаратів, коли необхідні дуже низькі концентрації препаратів для зниження секреції sFlt-1 *in vitro*. Однак оскільки передача сигналів EGFR відіграє важливу роль у біології розвитку ПЕ плацентарного генезу, будь-яке запропоноване випробовування гефітинібу має бути ретельно розроблено з урахуванням профілю безпеки плода як головного результату [86].

Імовірно, існують інші зв'язки, що регулюють секрецію sFlt-1, крім мітохондрій та EGFR. F.C. Brownfoot зі співавторами [2015] продемонстрував, що пряме інгібування шляху 3-гідрокси-3-метилглутарилкоензиму А редуктази (прямої мішені статинів) може зменшити секрецію sFlt-1. Крім того, інгібування шляху фактора-1 альфа, індукованого гіпоксією (HIF-1 $\alpha$ ), також зменшує секрецію sFlt-1. Ураховуючи, що інгібітори протонної помпи та МФ інгібують експресію HIF-1 $\alpha$ , це може бути ще одним механізмом, за допомогою якого ці препарати пригнічують вивільнення sFlt-1 [11, 77].

Ураховуючи роль окиснювального стресу у патогенезі ПЕ, багато препаратів з антиоксидантною дією були оцінені щодо їхнього потенціалу для профілактики розвитку ПЕ. Достатньо велике клінічне дослідження (n=10 154; ВР прееклампсії у вітамінній групі становив 1,07; 95% ДІ: 0,93–1,24; p=0,33) розв'язало надію, що виникла у попередніх дослідженнях, на те, що антиоксиданти, вітаміни С й Е запобігають ПЕ [62, 67].

Мелатонін – це природна сполука, що виділяється епіфізом та регулює циркадний ритм. Він добре відомий своїми антиоксидантними властивостями. У доклінічних дослідженнях мелатонін зменшував плацентарний окиснювальний стрес та посилював синтез молекул, які беруть участь у антиоксидантному захисті. У дослідженні І фази із однією групою команда дослідників повідомила, що призначення 10 мг перорального мелатоніну 3 рази на день 20 жінкам із допологовою ПЕ подовжило вагітність у середньому на 6,0 $\pm$ 2,3 доби та зменшило потребу в антигіпертензивних препаратах порівняно із аналогічним показником у жінок контрольної групи [26, 31]. Подальших досліджень мелатоніну не зареєстровано.

MitoQ – це невелика молекула, доступна як сапленмент, дія якого спрямована на мітохондріальний окиснювальний стрес (основне джерело активних форм кисню, які спричинюють внутрішньоклітинний окиснювальний стрес). Y. Yang та співавтори [2020] нещодавно встановили, що MitoQ зменшував плацентарний окиснювальний стрес та ефективно профілаксував ПЕ на експериментальній моделі, лише якщо його вводили під час вагітності пізніше. Цікаво, що він посилює фенотип ПЕ, якщо починати використовувати його на ранніх термінах вагітності. Автори обґрунтовано припускають: це сталося тому, що окиснювальний стрес відіграє позитивну роль у ранньому розвитку плацентарної ПЕ [90].

Поліфеноли – це мікроелементи з антиоксидантними властивостями, які містяться у продуктах харчування, таких, як ягоди, боби, овочі, чай, горіхи та червоне вино. Флавоноїди є антиоксидантами, які надають фруктам та овочам їхній яскравий колір та можуть бути використані для профілактики ГРВ [34, 48]. Було встановлено, що додавання поліфенолу ресвератролу до плацентарного цитотрофобласта посилює синтез внутрішньоклітинних структур, які беруть участь в антиоксидантній реакції та зменшують секрецію sFlt-1, тоді як інші дослідження встановили, що ресвератрол усуває гіпертензивний фенотип на експериментальній моделі вагітних щурів. Рандомізоване дослідження щодо лікування паростками брокколі (збагаченим антиоксидантом сульфорафаном) вже зареєстровано (ANZCTR12618000216213) [43].

Що стосується інших мікроелементів, високі дози фолієвої кислоти були запропоновані як профілактичне лікування, але, на жаль, велике дослідження III фази не виявило його користі (n=2464; ВР прееклампсії серед жінок, які отримували 4 мг фолієвої кислоти, становив 1,10; 95% ДІ: 0,90–1,34; p=0,37). Було визначено, що нікотинамід (вітамін В<sub>3</sub>) протидіє звуженню судин та усуває фенотип ПЕ на двох моделях у тварин. Зареєстровано невелике дослідження клінічної ефективності нікотинамід, який вводили 25 жінкам з ПЕ (NCT3419364) [46,85].

Підвищення елементів шляху синтази оксиду азоту було у центрі уваги терапевтичних стратегій, урахувавши, що підвищення рівня циркулюючого оксиду азоту (виробленого синтазою оксиду азоту) може вирішити проблему захворювання судин матері.



Тадалафіл, інгібітор фосфодіестерази-5 (ФДЕ-5) тривалої дії, є ще одним фармакологічним засобом, що отримався для профілактики ПЕ. У моделі PE RUPP тадалафіл успішно впливав на материнську гіпертензію та послаблював фенотип ПЕ [71]. Випробування на людях продемонстрували, що тадалафіл не чинить несприятливого впливу на серцеву функцію вагітних, проте у кількох дослідженнях повідомляється про недостатньо вивчений профіль безпеки як для матері, так і для плода [23].

Цитрат силденафілу, аналогічний інгібітор, був досліджений при експериментальному моделюванні щодо здатності препарату покращувати кровотік у маткових артеріях (на ранньому терміні вагітності) та ефективної судинорозширювальної дії. Окремі дослідження продемонстрували, що силденафіл не спричиняє побічних ефектів з боку матері або плода. Значний оптимізм викликало рандомізоване дослідження, у якому порівнювали використання 50 мг перорального силденафілу 3 рази на день (посилює дію оксиду азоту) з плацебо, яке застосовували у 100 учасниць із допологовою ПЕ. Тривалість вагітності була значно подовжена – на 4 дні серед тих, у кого застосовували силденафіл (14,4 доби [95% ДІ: 12,5–16,6] проти 10,4 днів [95% ДІ: 8,4–12,3];  $p=0,008$ ). Отримані результати щодо зниження показника ІП маткової та пупкової артерій.

На жаль, після цього дослідження виникло занепокоєння стосовно можливого зв'язку між пренатальною експозицією силденафілу та неонатальною смертю від легеневої гіпертензії. З огляду на цю інформацію, важко визначити, чи може бути застосований силденафіл у якості профілактичної терапії ПЕ. Необхідні додаткові дослідження, щоб довести безпечність застосування тадалафілу та силденафілу під час вагітності [29, 73, 80].

Сімдесят дев'ять жінок погодилися взяти участь у дослідженні F. Monagi та співавторів [2021] стосовно превентивного ефекту щодо ПЕ комбінованої терапії із використанням НДА та 3,0 г L-аргініну (L-Arg). Не було суттєвих відмінностей між демографічними характеристиками у двох групах (група НДА + L-Arg: 30 пацієнток проти групи НДА: 49 пацієнток). У групі НДА + L-Arg не спостерігається значного підвищення як систолічного ( $127,22 \pm 12,02$  та  $132,75 \pm 7,51$  мм рт.ст.;  $p=0,002$ ), так й діастолічного ( $75,85 \pm 8,53$  та  $83,63 \pm 6,05$  мм рт.ст.;  $p=0,00$ ) тиску. Значення медіани доплерометрії маткової артерії та індекс пульсації (ІПМА)  $>95$  центилу на 24–26-у тижні свідчили про значне зниження у групі НДА + L-Arg щодо групи НДА (7 (23,3%) жінок проти 21 (42,9%) жінок;  $p=0,04$ ). Значно менший відсоток жінок, які отримували антигіпертензивні препарати, був у групі НДА + L-Arg, ніж у групі НДА (6,7% проти 24,5%;  $p=0,02$ ).

Не було жодної статистично достовірної різниці у перинатальних результатах між двома групами, за винятком тенденції значущості. Хоча дослідники виявили лише тенденції покращення перинатальних результатів у групі жінок, які отримували комбіновану профілактичну терапію (НДА + L-Arg), беручи до уваги багатообіцяючі результати щодо показників АТ,

ІПМА та низьку потребу у призначенні антигіпертензивного лікування, було зафіксовано результативний вплив на зниження медикалізації вагітності. F. Monagi та співавтори запропонували провести подальше вивчення, щоб розширити це дослідження та прояснити роль саплементції L-Arg як захисної інтеграції під час вагітності з високим ризиком розвитку ПЕ у поєднанні із НДА [55].

Vadillo-Ortega та співавтори опублікували рандомізоване сліпе профілактичне дослідження ( $n=222$ ), яке виявило, що їстівні батончики з L-Arg, які споживали жінки із ПЕ в анамнезі, привели до значного зниження частоти захворюваності на ПЕ (ВР 0,17; 95% ДІ: 0,12–0,21) [81].

Результати дослідження Xu Lianbin та співавторів [2022] засвідчили, що саплементція L-Arg підвищувала концентрацію оксиду азоту у плазмі при ЗВУР (SMD: 0,71; 95% ДІ: 0,45–0,97;  $I^2 = 0\%$ ), знижувала ризик розвитку ПЕ у матерів із гіпертензією (ВР 0,49; 95% ДІ: 0,31–0,76;  $I^2 = 0\%$ ). Застосування L-Arg під час вагітності при материнській гіпертензії значно знижувало ризик МГВП (ВР 0,51; 95% ДІ: 0,31–0,83;  $I^2 = 0,0\%$ ) та ЗВУР (ВР 0,46; 95% ДІ: 0,25–0,88;  $I^2 = 0,0\%$ ).

Аналіз даних підгруп засвідчив, що додавання у якості біодобавки до раціону L-Arg у дозі  $<4$  г/добу протягом  $\geq 1$  міс або у ІІІ триместрі має більший вплив на масу тіла немовляти при народженні у жінок із гіпертензією без протеїнурії, але більш висока доза L-Arg була більш корисною для подовження терміну вагітності та зниження ризику МГВП. Крім того, внутрішньовенна інфузія L-Arg, але не пероральне уведення, значно збільшила масу тіла дитини при народженні у разі вагітності із ЗВУР з підвищеними концентраціями оксиду азоту, хоча рекомендовану кількість слід обмежити  $<4$  г/добу [89].

У проспективному клінічному дослідженні Д.Г. Конькова [2015] було доведено, що при донозологічній формі гестаційної ендотеліопатії більш ефективним за клінічними показниками було призначення L-Arg, ніж НДА (ВР 0,39; 95% ДІ: 0,16–0,98;  $p=0,049$ ) [2]. Ці результати роблять L-Arg перспективною концепцією стосовно препарату-кандидата для профілактики ПЕ.

Невелике дослідження внутрішньовенного уведення S-нітрозоглутатіону (донора оксиду азоту) за участю 6 жінок із допологовою ПЕ продемонструвало зниження артеріального тиску та виявило тенденції до покращення кількох індексів, які відображають тяжкість захворювання. Навпаки, сліпе рандомізоване профілактичне дослідження із 100 жінками порівняння застосування перорального ізосорбиду мононітрату з плацебо виявило різницю у частоті виникнення ПЕ, але вона була недостовірною [21, 61]. Релаксин є ендогенним пептидним гормоном, який збільшує вироблення оксиду азоту та може зменшити ендотеліальну дисфункцію. Дослідження І фази використання рекомбінантного людського релаксину, який вводили жінкам із допологовою ПЕ, було призупинено без повідомлень про результати (NCT00333307) [54].

Спочатку аферез був запропонований як мета лікування ПЕ у 2003 та 2006 роках на підставі передумови, що він видаляє ліпіди, які спричиняють серцево-су-



динні захворювання. З тих пір фокус лікування ПЕ за допомогою аферезу перемістився на можливість видалення sFlt-1 з кровообігу.

R. Thadhani та співавтори [2016] модифікували колонки з декстрану сульфатом, які використовували під час аферезу для переважного видалення sFlt-1, та провели пілотне дослідження у жінок із дополовою ПЕ. Після однієї процедури аферезу рівень циркулюючого sFlt-1 знизився на 15–28% [76]. Крім того, ще 3 жінки пройшли серійне лікування аферезом: рівень циркулюючої sFlt-1 тимчасово знижувався після кожної серії лікування, а пролонгація вагітності сягала 15–23 доби. Згодом вони повідомили про результати ще 11 жінок із дополовою ПЕ, які проходили лікування аферезом (один або кілька разів) і вагітність яких потенційно тривала довше, ніж в одночасній когорті з ПЕ, яка не проходила лікування [87].

Аферез є інвазивним методом, тому проводити великі клінічні випробування буде складно. Навіть без таких випробувань цей метод, ймовірно, може знайти місце у лікуванні захворювань, що виникають у ранньому терміні вагітності, де можливості обмежені, а прогноз примарний (аналогією може бути абдомінальний серкляж, запропонований жінкам, які мали повторні передчасні пологи на дуже ранніх термінах гестації, незважаючи на те що докази, які підтверджують цю техніку, є лише з серії випадків) [24].

Моноклональні антитіла можуть бути привабливим класом ліків для профілактики та лікування ПЕ, оскільки високоспецифічні та теоретично можуть бути сконструйовані так, щоб вони не проникали крізь плаценту. TNF- $\alpha$  – це цитокін, рівень якого підвищується при ПЕ та, як передбачається, відіграє важливу роль у прозапальній відповіді, пов'язаній із захворюванням.

Етанерцепт – це злитий протеїн (використовується клінічно для лікування ревматоїдного артриту), де частина рецептора TNF- $\alpha$  злита з постійною (Fc) частиною антитіла імуноглобуліну G. Рецептор TNF на етанерцепті зв'язується з циркулюючим TNF- $\alpha$  та нейтралізує його активність. Дослідники довели, що етанерцепт може усунути фенотип ПЕ на експериментальних моделях щурів [77].

ПЕ пов'язана з активацією комплементу, тому порушення цієї системи на експериментальній моделі може призвести до клінічної маніфестації. Серійні дози інгібітора комплементу екулізумабу, що застосовується для терапії при гемолітико-уремічному синдромі, використовувалися пацієнткою на терміні 26<sup>+3</sup> тиж вагітності при HELLP. Після лікування її аналіз (значне порушення функції печінки та низький рівень тромбоцитів) нормалізувався, вона додатково отримала 17 діб до пологів у терміні 29<sup>+2</sup> тиж вагітності.

Також було два повідомлення про випадки, коли застосовували екулізумаб: незабаром після народження для лікування гострого ураження нирок та при порушенні функції нирок, що виникли внаслідок ПЕ після того, як жінки не реагували на діаліз. Випадки закінчилися повним одужанням. Хоча екулізумаб може заслуговувати на подальше дослідження щодо його потенціалу для лікування ПЕ, недоліком є те, що він надзвичайно дорогий [50, 65].

Дигоксин – імунний антигензв'язувальний фрагмент (Fab); фрагменти імуноглобуліну, отримані від овець та використані для лікування токсичності дигоксину, було запропоновано як лікування ПЕ. Причина полягає у тому, що ендogenous фактори, подібні до дигіталісу, блокують внутрішньоклітинні натрієві насоси в ендотелії, що призводить до вазоконстрикції. Digoxin immune Fab блокує ці фактори.

Існує рандомізоване дослідження, мета якого – призначення Fab (NCT03008616) або плацебо 200 жінкам із дополовою ПЕ. Це відбулося за пілотним випробуванням, яке припускало, що це безпечно й, можливо, покращує нирковий кровотік (покращання кліренсу креатиніну), але це не вплинуло на призначення антигіпертензивних препаратів [42].

Рекомбінантний антитромбін III був запропонований для лікування ПЕ, оскільки передбачається, що його протизапальні та антикоагулянтні властивості можуть бути корисними. На жаль, багатоцентрове плацебо-контрольоване дослідження лікування у США жінок із ранньою ПЕ не виявило різниці у медіані збільшення гестаційного віку ( $p=0,95$ ).

Зареєстровано рандомізоване дослідження в Японії щодо іншого рекомбінантного препарату антитромбіну III – KW-3357 (NCT04182373) [59]. Уведення PlGF може допомогти подолати втрату VEGF, який нейтралізується циркулюючим sFlt-1. Це може відновити гомеостаз кровоносних судин та стати способом для профілактики ПЕ. A. Makris та співавтори [2016] продемонстрували, що введення PlGF на моделі ПЕ (виникла шляхом перев'язки маткової артерії для індукції гіпоксії плаценти) дозволило ліквідувати клінічні параметри, включаючи гіпертензію. Хоча наведена інформація надихає, це надзвичайно дорого та складно збільшити виробництво цілих білків, таких, як PlGF, для введення людині під час вагітності [52].

Порівняно нещодавно A. Turanov зі співавторами [2018] опублікував використання технології короткої інтерферуючої РНК (siRNA), спрямованої на sFlt-1. Це короткі нитки РНК, які використовують існуючий внутрішньоклітинний механізм для зниження експресії цільових білків. Команда дослідників створила siRNA, націлені на хімічно модифіковану sFlt-1, щоб вона могла протистояти деградації та довше виживати у сироватці крові і продемонструвала, що потенційно зменшує експресію sFlt-1 [45, 79].

N. Naase та співавтори [2020] також використовували технологію siRNA і зафіксували, що ангіотензиноген усуває фенотип ПЕ в експерименті (протеїнурию, гіпертензію та ЗВУР – порушення у системі ренін–ангіотензин, що спричиняють ендотеліальну дисфункцію, є ймовірною ознакою ПЕ). Це, на нашу думку, розумна стратегія, ураховуючи, що більшість siRNA, що вводять у венозний кровообіг, поглинаються печінкою, яка якраз і є місцем, де синтезується циркулюючий ангіотензиноген.

Наведене вище означає, що призначення siRNA потрібно проводити у широкому масштабі та може виявитися достатньо привабливою профілактичною стратегією стосовно до ПЕ, якщо його перевести у клінічні випробування [25]. Інші наукові доклінічні підходи, які продемонстрували виявлення фенотипу ПЕ на моделях, включають стовбурові клітини, достав-

ку наночастинок siRNA та біополімер, що несе ліки і який може утримувати активний препарат (пептидний фрагмент, що пригнічує NF-κB, головний регулятор прозапальної відповіді) у материнському судинному компартменті для пригнічення системного запалення у матері, але запобігання потенційно шкідливому плацентарному перенесенню [20, 47].

### ВИСНОВКИ

Отже, відбулося обнадійливе зростання дослідницької діяльності, спрямованої на визначення нових стратегій профілактики розвитку прееклампсії (ПЕ). Збільшення кількості доклінічних повідомлень за останні роки було досить стрімким. Насправді зараз існує досить дивовижна кількість кандидатів, які, здається, вирішують різні ускладнення на моделях тварин. Ще більше обнадіює те, що за останнє десятиліття також збільшилася кількість клінічних досліджень, опублікованих та тих, що тривають.

По-перше, очевидно, що більшість терапевтичних засобів для профілактики ПЕ, які розглядаються, є переробленими препаратами: тобто лікарськими засобами, ліцензованими для лікування іншого захворювання. Тепер визначено їхній потенціал для профілактики ПЕ. Перепрофілювання лікарських засобів є прагматичним шляхом, оскільки він може прискорити передачу перспективних доклінічних концепцій до випробувань, ураховуючи, що дані про безпеку препарату можуть існувати. Отже, перепрофілювання препаратів може заощадити багато років токсикологічних випробувань та випробувань щодо безпечності фази I. Це стратегія, якої слід дотримуватися.

Слід також зазначити, що недоліком стратегії перепрофілювання є те, що вона обмежує доклінічні дослідження вже розробленими препаратами. Цілком можливо, що перепрофілювання може бути ефективним для запобігання ПЕ (з метою модифікації захворювання на ранніх стадіях його патогенезу). Але для лікування ПЕ знадобляться більш детальні молекулярні підходи, оскільки до того часу, коли захворювання стане клінічно очевидним, патологія плаценти та судин матері зникне. Це може означати, що лише молекулярно орієнтовані підходи будуть достатньо потужними, щоб ефективно впливати на клінічне прогресування захворювання.

Дослідження siRNA, направлені на sFlt-1 та ангіотензиноген, є прикладами молекулярно спрямованих підходів, спеціально розроблених для ПЕ, але дослідницька діяльність у цій галузі, можливо, відстає на десятиліття.

По-друге, з погляду, які ліки найкраще підходять для клінічних випробувань, можливо, слід виділити різницю між препаратами, що розробляються для запобігання ПЕ та її лікування. Як зазначалося, більш реалістично знайти засоби для запобігання ПЕ, ніж пошук ефективних методів лікування для усунення поширених захворювань плаценти та судин матері, які наявні на момент клінічного прояву захворювання. І навпаки, щоб новий препарат був клінічно прийнятним для запобігання ПЕ, він повинен бути виключно безпечним.

Причина полягає у тому, що всі підходи до скринінгу для виявлення жінок з ризиком розвитку ПЕ мають скромну цінність щодо точного прогнозування ПЕ; тобто їхня низька позитивна прогностична цінність. Це означає, що профілактика буде застосовуватися протягом багатьох місяців у жінок із позитивним скринінгом щодо ризику розвитку ГРВ, навіть у тих, у кого маніфесту ПЕ не відбудеться.

Навпаки, поріг, за якого можна розглядати невідзначеність щодо безпеки профілактики, може бути нижчим, коли розглядається лікування клінічної ПЕ. Це пов'язано з тим, що для випробувань лікування очікується, що препарат буде призначатися кільком обраним протягом кількох тижнів, якщо не днів, коли існує найбільший ризик тератогенного впливу. З огляду на ці моменти, siRNA, моноклональні антитіла та аферез можуть краще підходити для дослідження, тоді як препарати з перепрофілюванням можуть краще підходити для великих профілактичних випробувань.

Останній коментар полягає у тому, що хоча спостерігається прогресивне збільшення клінічних випробувань нових кандидатів для профілактики ПЕ, загальна кількість клінічного випробування залишається недостатньою порівняно з іншими спеціальностями. Теоретично це означає, що ми матимемо від 3 до 5 додаткових препаратів для запобігання ПЕ, щоб додати до єдиного засобу, який на сьогодні є ацетилсаліцилова кислота.

Наша медична дослідницька галузь може отримати користь від формування комітетів експертів (незалежних від будь-якого конкретного варіанта лікування), щоб об'єктивно визначити пріоритети, які з багатьох доклінічних пропозицій можуть бути провідними кандидатами. Якщо вони були зроблені успішно, відкриття нових агентів, які зможуть попередити розвиток ПЕ, могло б мати тривалий вплив, рятуючи життя немовлят й матерів, та зменшити післяпологові наслідки (розвиток вагітність-асоційованої патології), зумовлені ПЕ.

### Відомості про авторів

**Коньков Дмитро Геннадійович** – д-р мед. наук, професор кафедри акушерства і гінекології № 1 Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова д-р мед. наук; тел.: (067) 935-12-12. E-mail [drdiokonkov@gmail.com](mailto:drdiokonkov@gmail.com)  
ORCID: 0000-0002-9375-7509

**Бевз Геннадій Вікторович** – канд. мед. наук, доцент кафедри анестезіології та інтенсивної терапії Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова; тел.: (063) 262-57-03. E-mail [admission@vsmu.vinnica.ua](mailto:admission@vsmu.vinnica.ua)  
ORCID: 0000-0003-1257-4290

**Піскун Аліна Олегівна** – аспірантка кафедри акушерства і гінекології №1 Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова; тел.: (093) 680-82-58. E-mail [admission@vsmu.vinnica.ua](mailto:admission@vsmu.vinnica.ua)  
ORCID: 0000-0002-1466-716X

**Боднарчук Олеся Віталіївна** – аспірантка кафедри акушерства і гінекології №2 Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова; тел.: (097) 729-93-77. E-mail [damz@ukr.net](mailto:damz@ukr.net)  
ORCID: 0000-0002-6364-5733

## Information about the authors

**Konkov Dmytro G.** – Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology No. 1 of the Vinnytsya National Pirogov Memorial Medical University; tel.: (067) 935-12-12. E-mail [drdiokonkov@gmail.com](mailto:drdiokonkov@gmail.com)  
ORCID: 0000-0002-9375-7509

**Bezv Gennadii V.** – PhD, Associate Professor of the Department of Anesthesiology and Intensive Care of the Vinnytsya National Pirogov Memorial Medical University; tel.: (063) 262-57-03. E-mail [admission@vsmu.vinnica.ua](mailto:admission@vsmu.vinnica.ua)  
ORCID: 0000-0003-1257-4290

**Piskun Alina O.** – PhD student of the Department of Obstetrics and Gynecology No. 1 of the Vinnytsya National Pirogov Memorial Medical University; tel.: (093) 680-82-58. E-mail [admission@vsmu.vinnica.ua](mailto:admission@vsmu.vinnica.ua)  
ORCID: 0000-0002-1466-716X

**Bodnarchuk Olesia V.** – PhD student of the Department of Obstetrics and Gynecology No. 2 of the Vinnytsya National Pirogov Memorial Medical University; tel.: (097) 729-93-77. E-mail [damz@ukr.net](mailto:damz@ukr.net)  
ORCID: 0000-0002-6364-5733

## ПОСИЛАННЯ

- Zaporozhan VM, Halych SR, Konkov DG, vynakhidnyk. Vinnytskyi natsionalnyi medychnyi universytet im. M.I. Pyrohova, patentovlasnyk. Sposib doklinichnoi diahnostyky hestatsiinoi endotelopatii [The method for preclinical diagnosis of gestational endotheliopathy]. Patent Ukrainy № 71862 A. 2012 Cherv 25. Ukrainya.
- Konkov DG. Patohenez ta profilaktyka perynatalnykh vtrat, shcho obumovleni endotelialnoiu dysfunksieiu [The pathogenesis and prevention of perinatal losses due to endothelial dysfunction]. [avtoreferat]. Vinnytsya: Vinnyts. nats. med. un-t im. M. I. Pyrohova; 2015. 37 s.
- Borzenko IB, Konkov DH, Lazurenko W, Bilyi YeYe. Rol markeriv hestatsiinoi endotelopatii v rozvytku platsentarnoi dysfunksii [The role of markers of gestational endotheliopathy in the development of placental dysfunction]. Wschodnioeuropejskie Czasopismo Naukowe. 2019;47(7):36-9.
- Ministerstvo okhorony zdorov'ya Ukrainy. Unifikovanyi klinichnyi protokol pervynnoi, vtorynnoi (spetsializovanoi) ta tretynnoi (vysokospetsializovanoi) medychnoi dopomohy «Hipertenzivni rozlady pid chas vahitnosti, polohiv ta u pislapiolohovomu periodi» [Hypertensive disorders during pregnancy, childbirth and the postpartum period]. 2022. Nakaz № 151. 2022 Sich 24. Kyiv: MOZ; 2022. 56 s.
- Aguilar-Cordero MJ, Lasserrot-Cuadrado A, Mur-Villar N, Leon-Rios XA, Rivero-Blanco T, Perez-Castillo IM. Vitamin D, preeclampsia and prematurity: A systematic review and meta-analysis of observational and interventional studies. Midwifery. 2020;87:102707. doi: 10.1016/j.midw.2020.102707.
- Alqudah A, McKinley MC, McNally R, Graham U, Watson CJ, T Lyons J, et al. Risk of pre-eclampsia in women taking metformin: a systematic review and meta-analysis. Diabet Med. 2018;35(2):160-72. doi: 10.1111/dme.13523.
- Belkaniya GS, Dilenyay LR, Konkov DG, Martusevich AK, Puchalska LG. An anthropogenic model of cardiovascular system adaptation to the Earth's gravity as the conceptual basis of patho-logical anthropology. J Physiol Anthropol. 2021;40(1):9. doi: 10.1186/s40101-021-00260-2.
- Borzenko I, Konkov D, Kondratova I, Basilayshvili O, Gargin V. Influence of endotheliopathy of spiral arteries on placental ischemia. Georgian Med News. 2019;11(296):131-4.
- Brownfoot FC, Hannan NJ, Cannon P, Nguyen Vi, Hastie R, Parry LJ, et al. Sulfasalazine reduces placental secretion of antiangiogenic factors, up-regulates the secretion of placental growth factor and rescues endothelial dysfunction. EBioMedicine. 2019;41:636-48. doi: 10.1016/j.ebiom.2019.02.013.
- Brownfoot FC, Hastie R, Hannan NJ, Cannon P, Nguyen TV, Tuohy L, et al. Combining metformin and sulfasalazine additively reduces the secretion of antiangiogenic factors from the placenta: Implications for the treatment of preeclampsia. Placenta. 2020;95:78-83. doi: 10.1016/j.placenta.2020.04.010.
- Brownfoot FC, Tong S, Hannan NJ, Binder NK, Walker SP, Cannon P, et al. Effects of pravastatin on human placenta, endothelium, and women with severe preeclampsia. Hypertension. 2015;66(3):687-97;discussion 445. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.05445.
- Brownfoot FC, Tong S, Hannan NJ, Hastie R, Cannon P, Kaitu'u-Lino TJ. Effects of simvastatin, rosuvastatin and pravastatin on soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt-1) and soluble endoglin (sENG) secretion from human umbilical vein endothelial cells, primary trophoblast cells and placenta. BMC Pregnancy Childbirth. 2016;16:117. doi: 10.1186/s12884-016-0902-3.
- Brownfoot FC, Tong S, Hannan NJ, Hastie R, Cannon P, Tuohy L, et al. YC-1 reduces placental sFlt-1 and soluble endoglin production and decreases endothelial dysfunction: A possible therapeutic for preeclampsia. Mol Cell Endocrinol. 2015;413:202-8. doi: 10.1016/j.mce.2015.06.033.
- Cluver C, Walker SP, Mol BW, Hall D, Hiscock R, Brownfoot FC, et al. A double blind, randomised, placebo-controlled trial to evaluate the efficacy of metformin to treat preterm pre-eclampsia (PI2 Trial): study protocol. BMJ Open. 2019;9(4):e025809. doi: 10.1136/bmjopen-2018-025809.
- Cluver CA, Hannan NJ, Van Papendorp E, Hiscock R, Beard S, Mol BW, et al. Esomeprazole to treat women with preterm preeclampsia: a randomized placebo controlled trial. Am J Obstet Gynecol. 2018;219(4):388.e1-388.e17. doi: 10.1016/j.ajog.2018.07.019.
- Costantine MM, Cleary K, Hebert MF, Ahmed MS, Brown LM, Ren Z, et al. Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Obstetric-Fetal Pharmacology Research Units Network. Safety and pharmacokinetics of pravastatin used for the prevention of preeclampsia in high-risk pregnant women: a pilot randomized controlled trial. Am J Obstet Gynecol. 2016;214(6):720.e1-720.e17. doi: 10.1016/j.ajog.2015.12.038.
- Costantine MM, West H, Wisner KL, Caritis S, Clark S, Venkataraman R, et al. Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Obstetric-Fetal Pharmacology Research Centers (OPRC) Network, Bethesda, MD. A randomized pilot clinical trial of pravastatin versus placebo in pregnant patients at high risk of preeclampsia. Am J Obstet Gynecol. 2021;225(6):666.e1-666.e15. doi: 10.1016/j.ajog.2021.05.018.
- De Almeida LGN, Young D, Chow L, Nicholas J, Lee A, Poon M-C, et al. Proteomics and metabolomics profiling of platelets and plasma mediators of thrombo-inflammation in gestational hypertension and preeclampsia. Cells. 2022;11(8):1256. doi: 10.3390/cells11081256.
- De Alwis N, Beard S, Mangwiro YT, Binder NK, Kaitu'u-Lino TJ, Brownfoot FC, et al. Pravastatin as the statin of choice for reducing pre-eclampsia-associated endothelial dysfunction. Pregnancy Hypertens. 2020;20:83-91. doi: 10.1016/j.preghy.2020.03.004.
- Eddy AC, Howell JA, Chapman H, Taylor E, Mahdi F, George EM, et al. Biopolymer-delivered, maternally sequestered NF- $\kappa$ B (Nuclear Factor- $\kappa$ B) inhibitory peptide for treatment of preeclampsia. Hypertension. 2020;75(1):193-201. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.13368.
- Everett TR, Wilkinson IB, Mahendru AA, McEnery CM, Garner SF, Goodall AH, et al. S-Nitrosoglutathione improves haemodynamics in early-onset pre-eclampsia. Br J Clin Pharmacol. 2014;78(3):660-9. doi: 10.1111/bcp.12379.
- Feig D. Meta-analysis suggests that metformin may reduce pre-eclampsia compared with insulin use during pregnancy. BMJ Evid Based Med. 2019;24(2):72-3. doi: 10.1136/bmjebm-2018-110975.
- Furuhashi F, Tanaka H, Maki S, Tsuji M, Magawa S, Kaneda MK, et al. MIE Study Group. Tadalafil treatment for preeclampsia (medication in preeclampsia; MIE): a multicenter phase II clinical trial. J Matern Fetal Neonatal Med. 2021;34(22):3709-15. doi: 10.1080/14767058.2019.
- Gubensek J, Ponikvar R, Premru Srsen T, Vodusek VF, Moertl MG, Lucovnik M, et al. Therapeutic plasma exchange and dextran-sulfate plasma adsorption as extracorporeal treatments of extremely preterm preeclampsia with fetal growth restriction. J Clin Apher. 2021;36(4):595-605. doi: 10.1002/jca.21899.
- Haase N, Foster DJ, Cunningham MW, Bercher J, Nguyen T, Shulga-Morskaya S, et al. RNA interference therapeutics targeting angiotensinogen ameliorate preeclampsia phenotype in rodent models. J Clin Invest. 2020;130(6):2928-42. doi: 10.1172/JCI99417.
- Hannan NJ, Binder NK, Beard S, Nguyen T-V, Kaitu'u-Lino TJ, Tong S, et al. Melatonin enhances antioxidant molecules in the placenta, reduces secretion of soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFLT) from primary trophoblast but does not rescue endothelial dysfunction: An evaluation of its potential to treat preeclampsia. PLoS One. 2018;13(4):e0187082. doi: 10.1371/journal.pone.0187082.



27. Hastie R, Bergman L, Cluver CA, Wikman A, Hannan NJ, Walker SP, et al. Proton pump inhibitors and preeclampsia risk among 157720 women. *Hypertension*. 2019;73(5):1097-1103. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.12547.
28. Hastie R, Brownfoot FC, Pritchard N, Hannan NJ, Cannon P, Nguyen V, et al. EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor) signaling and the mitochondria regulate sFlt-1 (Soluble FMS-Like Tyrosine Kinase-1) secretion. *Hypertension*. 2019;73(3):659-670. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.12300.
29. Hawkes N. Trial of Viagra for fetal growth restriction is halted after baby deaths. *BMJ*. 2018;362:k3247. doi: 10.1136/bmj.k3247.
30. Henderson JT, Vesco KK, Senger CA, Thomas RG, Redmond N. Aspirin use to prevent preeclampsia and related morbidity and mortality. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2021, Report No.: 21-05274-EF-1.
31. Hobson SR, Gurusinghe S, Lim R, Alers NO, Miller SL, Kingdom JC, et al. Melatonin improves endothelial function in vitro and prolongs pregnancy in women with early-onset preeclampsia. *J Pineal Res*. 2018;65(3):e12508. doi: 10.1111/jpi.12508.
32. Queensland Clinical Guidelines. Hypertension and pregnancy [Internet]. Queensland Clinical Guidelines: Statewide Maternity and Neonatal Clinical Network (Queensland); 2021. 36 p. Available from: [https://www.health.qld.gov.au/\\_data/assets/pdf\\_file/0034/139948/g-hdp.pdf](https://www.health.qld.gov.au/_data/assets/pdf_file/0034/139948/g-hdp.pdf).
33. Hu J, Zhang J, Zhu B. Protective effect of metformin on a rat model of lipopolysaccharide-induced preeclampsia. *Fundam Clin Pharmacol*. 2019;33(6):649-58. doi: 10.1111/fcp.12501.
34. Jia X, Zhang R, Guo J, Yue H, Liu Q, Guo L, et al. Resveratrol supplementation prevents hypertension in hypertensive pregnant rats by increasing sodium excretion and serum nitric oxide level. *Int J Hypertens*. 2020;2020:4154010. doi: 10.1155/2020/4154010.
35. Kalafat E, Sukur YE, Abdi A, Thilaganathan B, Khalil A. Metformin for prevention of hypertensive disorders of pregnancy in women with gestational diabetes or obesity: systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2018;52(6):706-14. doi: 10.1002/uog.19084.
36. Kinshella MW, Sarr C, Sandhu A, Bone JN, Vidler M, Moore SE, et al. PRECISE Network. Calcium for pre-eclampsia prevention: a systematic review and network meta-analysis to guide personalised antenatal care. *BJOG*. 2022. doi: 10.1111/1471-0528.17222.
37. Konkov DG, Piskun AO. The features of placental angiogenesis in early preeclampsia. *Actual Questions Modern Gynecol Perinatol*. 2018;4:25-9.
38. Konkov DG, Zaporozhan VM, Grinevich VN. Abnormal spiral artery remodeling in the decidual segment during gestational endotheliopathy. *Proceedings of the 3rd European Conference on Biology and Medical Sciences*. Vienna: East West, Association for Advanced Studies and Higher Education GmbH; 2014, p. 76-81.
39. Kräker K, O'Driscoll JM, Schütte T, Herse F, Patey O, Golic M, et al. Statins reverse postpartum cardiovascular dysfunction in a rat model of preeclampsia. *Hypertension*. 2020;75(1):202-10. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.13219.
40. Kumasawa K, Iriyama T, Nagamatsu T, Osuga Y, Fujii T. Pravastatin for preeclampsia: From animal to human. *J Obstet Gynaecol Res*. 2020;46(8):1255-62. doi: 10.1111/jog.14295.
41. Lai T, Wu M, Liu J, Luo M, He L, Wang X, et al. Acid-suppressive drug use during pregnancy and the risk of childhood asthma: a meta-analysis. *Pediatrics*. 2018;141(2):e20170889. doi: 10.1542/peds.2017-0889.
42. Lam GK, Hopoate-Sitake M, Adair CD, Buckalew VM, Johnson DD, Lewis DF, et al. Digoxin antibody fragment, antigen binding (Fab), treatment of preeclampsia in women with endogenous digitalis-like factor: a secondary analysis of the DEEP Trial. *Am J Obstet Gynecol*. 2013;209(2):119.e1-6. doi: 10.1016/j.ajog.2013.04.010.
43. Langston-Cox AG, Marshall SA, Palmer KR, Wallace EM. Prolong: a double-blind randomised placebo-controlled trial of broccoli sprout extract in women with early onset preeclampsia. *A clinical trial protocol*. *BMJ Open*. 2019;9(10):e027493. doi: 10.1136/bmjopen-2018-027493.
44. Lefkou E, Mamopoulos A, Fragakis N, Dagklis T, Vosnakis C, Nounopoulos E, et al. Clinical improvement and successful pregnancy in a preeclamptic patient with antiphospholipid syndrome treated with pravastatin. *Hypertension*. 2014;63(5):e118-9. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.03115.
45. Lemoine E, Thadhani R. Affordable preeclampsia therapeutics. *Trends Pharmacol Sci*. 2019;40(2):85-87. doi: 10.1016/j.tips.2018.12.007.
46. Li F, Fushima T, Oyanagi G, Townley-Tilson HWD, Sato E, Nakada H, et al. Nicotinamide benefits both mothers and pups in two contrasting mouse models of preeclampsia. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2016;113(47):13450-5. doi: 10.1073/pnas.1614947113.
47. Li L, Yang H, Chen P, Xin T, Zhou Q, Wei D, et al. Trophoblast-targeted nanomedicine modulates placental sFLT1 for preeclampsia treatment. *Front Bioeng Biotechnol*. 2020;8:64. doi: 10.3389/fbioe.2020.00064.
48. Li Q, Yin L, Si Y, Zhang C, Meng Y, Yang W. The bioflavonoid quercetin improves pathophysiology in a rat model of preeclampsia. *Biomed Pharmacother*. 2020;127:110122. doi: 10.1016/j.biopha.2020.110122.
49. Lo CCW, Lo ACQ, Leow SH, Fisher G, Corker B, Batho O, et al. Future cardiovascular disease risk for women with gestational hypertension: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Heart Assoc*. 2020;9(13):e013991. doi: 10.1161/JAHA.119.013991.
50. Lokki AI, Haapio M, Heikkinen-Eloranta J. Eculizumab treatment for postpartum HELLP syndrome and aHUS-Case Report. *Front Immunol*. 2020;11:548. doi: 10.3389/fimmu.2020.00548.
51. Ma'ayeh M, Rood KM, Kniss D, Costantine MM. Novel Interventions for the Prevention of Preeclampsia. *Curr Hypertens Rep*. 2020;22(2):17. doi: 10.1007/s11906-020-1026-8.
52. Makris A, Yeung KR, Lim SM, Sunderland N, Heffernan S, Thompson JF, et al. Placental growth factor reduces blood pressure in a uteroplacental ischemia model of preeclampsia in nonhuman primates. *Hypertension*. 2016;67(6):1263-72. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.07286.
53. Manz XD, Albers HJ, Symersky P, Aman J, Van der Meer AD, Harm Jan Bogaard, et al. In vitro microfluidic disease model to study whole blood-endothelial interactions and blood clot dynamics in real-time. *J Vis Exp*. 2020;(159). doi: 10.3791/61068.
54. Marshall SA, Leo CH, Girling JE, Tare M, Beard S, Hannan NJ, et al. Relaxin treatment reduces angiotensin II-induced vasoconstriction in pregnancy and protects against endothelial dysfunction. *Biol Reprod*. 2017;96(4):895-906. doi: 10.1093/biolre/iox023.
55. Monari F, Menichini D, Pignatti L, Basile L, Facchinetti F, Neri I. Effect of L-arginine supplementation in pregnant women with chronic hypertension and previous placenta vascular disorders receiving Aspirin prophylaxis: a randomized control trial. *Minerva Obstet Gynecol*. 2021;73(6):782-9. doi: 10.23736/S2724-606X.21.04827-2.
56. Ohtsuki M, Chigusa Y, Mogami H, Ueda A, Kawasaki K, Yamaguchi K, et al. The effect of celecoxib for treatment of preterm labor on fetuses during the second trimester of pregnancy: A pilot case series. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2022;61(2):277-81. doi: 10.1016/j.tjog.2022.02.015.
57. Onda K, Tong S, Beard S, Binder N, Binder N, Muto M, Senadheera SN, et al. Proton pump inhibitors decrease soluble fms-like tyrosine kinase-1 and soluble endoglin secretion, decrease hypertension, and rescue endothelial dysfunction. *Hypertension*. 2017;69(3):457-68. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.08408.
58. Onda K, Tong S, Nakahara A, Kondo M, Monchusho H, Hirano T, et al. Salsalate upregulates the nuclear factor (erythroid-derived 2)-like 2/heme oxygenase-1 pathway, reduces soluble fms-like tyrosine kinase-1, and quenches endothelial dysfunction: potential therapeutic for preeclampsia. *Hypertension*. 2015;65(4):855-62. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.04781.
59. Paidas MJ, Tita ATN, Macones GA, Saade GA, Ehrenkrantz RA, Triche EW, et al. Prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled evaluation of the pharmacokinetics, safety and efficacy of recombinant antithrombin versus placebo in preterm preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. 2020;223(5):739.e1-739.e13. doi: 10.1016/j.ajog.2020.08.004.
60. Piskun A, Konkov D, Lastovetska O. Patomorphological changes in placenta in women with early and late preeclampsia. In: *The proceedings of the 27th bi-annual European Congress of Obstetrics and Gynaecology EBCOG; 2020 May 14-16; Bergen. Bergen (Norway); 2020*, p. 26495.
61. Ponmozhi G, Keepanasseril A, Mathaiyan J, Manikandan K. Nitric Oxide in the Prevention of Pre-eclampsia (NOPE): a double-blind randomized placebo-controlled trial assessing the efficacy of isosorbide mononitrate in the prevention of pre-eclampsia in high-risk women. *J Obstet Gynaecol India*. 2019;69(Suppl 2):103-110. doi: 10.1007/s13224-018-1100-1.
62. Rahnemai F, Fashami MA, Abdi F, Abbasi M. Factors effective in the prevention of Preeclampsia: A systematic review. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2020;59(2):173-82. doi: 10.1016/j.tjog.2020.01.002.
63. Ramma W, Ahmed A. Therapeutic potential of statins and the induction of heme oxygenase-1 in preeclampsia. *J Reprod Immunol*. 2014;101-102(100):153-60. doi: 10.1016/j.jri.2013.12.120.
64. Rana S, Lemoine E, Granger JP, Karumanchi SA. Preeclampsia: pathophysiology, challenges, and perspectives. *Circ Res*. 2019;124(7):1094-112. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.118.313276.
65. Regal JF, Burwick RM, Fleming SD. The complement system and preeclampsia. *Curr Hypertens Rep*. 2017;19(11):87. doi: 10.1007/s11906-017-0784-4.
66. Reijnders D, Liu CC, Xu X, Zhao AM, Olson KN, Butler SD, et al. Celecoxib restores angiogenic factor expression at the maternal-fetal interface in the BPH/5 mouse model of preeclampsia. *Physiol Genomics*. 2018;50(5):385-92. doi: 10.1152/physiolgenomics.00115.2017.
67. Roberts JM, Myatt L, Spong CY, Hautz JC, Leveno KJ, Pearson GD, et al. Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. Vitamins C and E to prevent complications of pregnancy-associated hypertension. *N Engl J Med*. 2010;362(14):1282-91. doi: 10.1056/NEJMoa0908056.
68. Saito J, Yakuwa N, Sandaiji N, Kawasaki H, Kaneko K, Suzuki T, et al. Some-



- prazole during pregnancy and lactation: esomeprazole levels in maternal serum, cord blood, breast milk, and the infant's serum. *Breastfeed Med.* 2020;15(9):598-601. doi: 10.1089/bfm.2020.0175.
69. Saleh L, Samantar R, Garrelds IM, Van den Meiracker AH, Visser W, Jan Danser AH, et al. Low Soluble Fms-Like Tyrosine Kinase-1, Endoglin, and endothelin-1 levels in women with confirmed or suspected preeclampsia using proton pump inhibitors. *Hypertension.* 2017;70(3):594-600. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.09741.
70. Sandrim VC, Caldeira-Dias M, Montenegro MF. Esomeprazole to treat women with preeclampsia: possible implications in the nitric oxide homeostasis. *Am J Obstet Gynecol.* 2019;220(2):206-7. doi: 10.1016/j.ajog.2018.10.008.
71. Sekimoto A, Tanaka K, Hashizume Y, Sato E, Sato H, Ikeda T, et al. Tadalafil alleviates preeclampsia and fetal growth restriction in RUPP model of preeclampsia in mice. *Biochem Biophys Res Commun.* 2020;521(3):769-74. doi: 10.1016/j.bbrc.2019.10.186.
72. Fogacci S, Fogacci F, Banach M, Michos ED, Hernandez AV, Lip GYH, et al. Vitamin D supplementation and incident preeclampsia: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Clinical Nutrition.* 2020;39(6):1742-52. doi: 10.1016/j.clnu.2019.08.015.
73. Simon-Tillaux N, Lecarpentier E, Tsatsaris V, Hertig A. Sildenafil for the treatment of preeclampsia, an update: should we still be enthusiastic? *Nephrol Dial Transplant.* 2019;34(11):1819-26. doi: 10.1093/ndt/gfy328.
74. Konkov DG, Piskun AO, Taran OA, Kostur GV. Specialties of hystomorphometrical changes in placenta of women with early and late preeclampsia. *Wiad Lek.* 2020;73(1):151-5.
75. Syngelaki A, Nicolaidis KH, Balani J, Hyer S, Akolekar R, Kotecha R, et al. Metformin versus placebo in obese pregnant women without diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 2016;374(5):434-43. doi: 10.1056/NEJMoa1509819.
76. Thadhani R, Hagmann H, Schaarschmidt W, Roth B, Cingoz T, Karumanchi SA, et al. Removal of soluble Fms-Like Tyrosine Kinase-1 by dextran sulfate apheresis in preeclampsia. *J Am Soc Nephrol.* 2016;27(3):903-13. doi: 10.1681/ASN.2015020157.
77. Tong S, Kaitu'u-Lino TJ, Hastie R, Brownfoot F, Cluver C, Hannan N, et al. Pravastatin, proton-pump inhibitors, metformin, micronutrients, and biologics: new horizons for the prevention or treatment of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 2022;226(25):1157-70. doi: 10.1016/j.ajog.2020.09.014.
78. Trapani A Jr, Goncalves LF, Trapani TF, Vieira S, Pires M, Pires MMS. Perinatal and Hemodynamic Evaluation of Sildenafil Citrate for Preeclampsia Treatment: A Randomized Controlled Trial. *Obstet Gynecol.* 2016;128(2):253-9. doi: 10.1097/AOG.0000000000001518.
79. Turanov AA, Lo A, Hassler MR, Makris A, Ashar-Patel A, Alterman JF, et al. RNAi modulation of placental sFLT1 for the treatment of preeclampsia. *Nat Biotechnol.* 2018;10.1038/nbt.4297. doi: 10.1038/nbt.4297.
80. Turner JM, Russo F, Deprest J, Mol BW, Kumar S. Phosphodiesterase-5 inhibitors in pregnancy: Systematic review and meta-analysis of maternal and perinatal safety and clinical outcomes. *BJOG.* 2022. doi: 10.1111/1471-0528.17163.
81. Vadillo-Ortega F, Perichart-Perera O, Espino S, Avila-Vergara MA, Ibarra I, Ahued R, et al. Effect of supplementation during pregnancy with L-arginine and antioxidant vitamins in medical food on pre-eclampsia in high risk population: randomised controlled trial. *BMJ.* 2011;342:d2901. doi: 10.1136/bmj.d2901.
82. Vahedian-Azimi A, Makvandi S, Banach M, Reiner Z, Sahebkar A. Fetal toxicity associated with statins: A systematic review and meta-analysis. *Atherosclerosis.* 2021;327:59-67. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2021.05.006.
83. Valdés G. Focus on today's evidence while keeping an eye on the future: lessons derived from hypertension in women. *J Hum Hypertens.* 2022. doi: 10.1038/s41371-021-00652-y.
84. Wang F, Cao G, Yi W, Li L, Cao X. Effect of metformin on a preeclampsia-like mouse model induced by high-fat diet. *Biomed Res Int.* 2019;2019:6547019. doi: 10.1155/2019/6547019.
85. Wen SW, White RR, Rybak N, Gaudet LM, Robson S, Hague W, et al. FACT Collaborating Group. Effect of high dose folic acid supplementation in pregnancy on pre-eclampsia (FACT): double blind, phase III, randomised controlled, international, multicentre trial. *BMJ.* 2018;362:k3478. doi: 10.1136/bmj.k3478.
86. Whigham CA, Hastie R, Hannan NJ, Brownfoot F, Pritchard N, Cannon P, et al. Placental growth factor is negatively regulated by epidermal growth factor receptor (EGFR) signaling. *Placenta.* 2021;114:22-8. doi: 10.1016/j.placenta.2021.08.002.
87. Winkler K, Contini C, König B, Krumrey B, Pütz G, Zschiedrich S, et al. Treatment of very preterm preeclampsia via heparin-mediated extracorporeal LDL-precipitation (H.E.L.P.) apheresis: The Freiburg preeclampsia H.E.L.P.-Apheresis study. *Pregnancy Hypertens.* 2018;12:136-43. doi: 10.1016/j.preghy.2018.04.007.
88. Wu P, Haththotuwa R, Kwok CS, Babu A, Babu A, Kotronias RA, Rushton C, et al. Preeclampsia and future cardiovascular health: a systematic review and meta-analysis. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2017;10(2):e003497. doi: 10.1161/CIRCOUTCOMES.116.003497.
89. Xu L, Wang X, Wang C, Li W, Liu H. L-arginine supplementation improved neonatal outcomes in pregnancies with hypertensive disorder or intrauterine growth restriction: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Nutr.* 2022;41(7):1512-22. doi: 10.1016/j.clnu.2022.05.014.
90. Yang Y, Xu P, Zhu F, Liao J, Wu Y, Hu M, et al. The potent antioxidant MitoQ protects against preeclampsia during late gestation but increases the risk of preeclampsia when administered in early pregnancy. *Antioxid Redox Signal.* 2021;34(2):118-36. doi: 10.1089/ars.2019.7891.
91. Yau JW, Teoh H, Verma S. Endothelial cell control of thrombosis. *BMC Cardiovasc Disord.* 2015;15:130. doi: 10.1186/s12872-015-0124-z.
92. Yeboyo HG, Aschmann HE, Kaufmann M, Puhon MA. Comparative effectiveness and safety of statins as a class and of specific statins for primary prevention of cardiovascular disease: A systematic review, meta-analysis, and network meta-analysis of randomized trials with 94,283 participants. *Am Heart J.* 2019;210:18-28. doi: 10.1016/j.ahj.2018.12.007.
93. Yip KC, Luo Z, Huang X, Lee W, Li L, Dai C, et al. The role of aspirin dose and initiation time in the prevention of preeclampsia and corresponding complications: a meta-analysis of RCTs. *Arch Gynecol Obstet.* 2022;305(6):1465-79. doi: 10.1007/s00404-021-06349-4.
94. Zarek J, Koren G. The fetal safety of statins: a systematic review and meta-analysis. *J Obstet Gynaecol Can.* 2014;36(6):506-9. doi: 10.1016/S1701-2163(15)30565-X.
95. Zhao R, Zhou L, Wang S, Xiong G, Hao L. Association between maternal vitamin D levels and risk of adverse pregnancy outcomes: a systematic review and dose-response meta-analysis. *Food Funct.* 2022;13(1):14-37. doi: 10.1039/d1fo3033g.

*Стаття надійшла до редакції 05.04.2022. – Дата першого рішення 13.04.2022. – Стаття подана до друку 16.05.2022*

# 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. Аббревіатури, 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 з великої), автора/авторів (ініціали та прізвище), назви організації (повні, без аббревіатур), місто, країна, ключові слова. Обсяг резюме має становити не менше ніж 1800 знаків.

Текст резюме є самостійним і повноцінним джерелом інформації з коротким і послідовним викладенням матеріалу публікації, що висвітлює зміст статті. Посилання на джерела літератури, рисунки і таблиці у резюме недопустимі.

- Резюме для оригінальних статей повинні бути структурованими з наступними підзаголовками: мета дослідження, матеріали та методи, результати, висновки, висновки та ключові слова.
- Структурування резюме оглядових статей не вимагається.
- Резюме статей, присвячених опису клінічних випадків, можуть бути структурованими з наступними підзаголовками: вступ, клінічний випадок, висновки, 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](mailto:alexandra@professional-event.com)

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

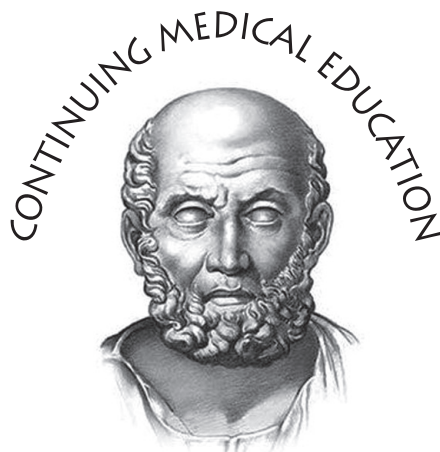


**ВСЕУКРАЇНЬСЬКА АСОЦІАЦІЯ  
БЕЗПЕРЕРВНОЇ  
ПРОФЕСІЙНОЇ ОСВІТИ  
ЛІКАРІВ  
ТА ФАРМАЦЕВТІВ**



ГО «ВСЕУКРАЇНЬСЬКА АСОЦІАЦІЯ БЕЗПЕРЕРВНОЇ ПРОФЕСІЙНОЇ ОСВІТИ ЛІКАРІВ ТА ФАРМАЦЕВТІВ»  
НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ імені П.Л. ШУПИКА

# **«ГІППОКРАТ» – сучасна електронна платформа післядипломної медичної освіти для лікарів**



# **HIPPOCRATES**

**Навчання доступне в будь-якій точці  
і в будь-який зручний час при наявності інтернету**

**[www.hippocrates.org.ua](http://www.hippocrates.org.ua)**

# У нас є все для вас

## Якісно, доступно, надійно.



### mibe для контрацепції та гормонотерапії:

**Дезофемін 30**  
30 мкг Етинілестрадіолу  
0,15 мг Деозогестрелу

**Магінет**  
30 мкг Етинілестрадіолу  
2 мг Хлормадинону ацетату

**Дроспіфем 20**  
20 мкг Етинілестрадіолу  
3 мг Дроспіренону

**Дроспіфем 30**  
30 мкг Етинілестрадіолу  
3 мг Дроспіренону

**Деновель 30**  
30 мкг Етинілестрадіолу  
2 мг Діногесту

**Левомін 30**  
30 мкг Етинілестрадіолу  
0,15 мг Левоноргестрелу

**ДЕЗОФЕМІН® 30.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 21 таблетці. Будь ласка, зверніть увагу! Більш детальна інформація викладена в Інструкції з медичного застосування препарату, також її можна отримати у ТОВ «МІБЕ УКРАЇНА». Склад: 1 таблетка містить етинілестрадіолу 0,03 мг, деозогестрелу 0,15 мг. Показання: оральна контрацепція. Протипоказання: комбіновані пероральні контрацептиви (КПК) не слід застосовувати за наявності будь-яких перелічених нижче станів. У разі якщо будь-який із цих станів або захворювань виникає вперше під час застосування КПК, прийом препарату слід негайно припинити. Підвищена чутливість до діючих речовин або до будь-якого з компонентів препарату. Наявність факторів ризику виникнення венозної тромбоемболії (ВТЕ); наявність факторів ризику виникнення артеріальної тромбоемболії (АТЕ). Побічні реакції зафіксовані на тлі прийому: часті ( $\geq 1/100$ ); тричіничний нудота, зміна настрою, головний біль, нудота, біль у молочних залозах, болісність молочних залоз, збільшення маси тіла. Детальна інформація про можливі побічні реакції та протипоказання міститься в Інструкції для медичного застосування препарату. Дата останнього перегляду Інструкції – 03.11.2021 р. Категорія відпуску: за рецептом. Реєстраційне посвідчення № UA/17211/01/01 наказ МОЗ України № 2405.

**МАГІНЕТ®.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 21 таблетці. Будь ласка, зверніть увагу! Більш детальна інформація викладена в Інструкції з медичного застосування препарату, також її можна отримати у ТОВ «МІБЕ УКРАЇНА». Склад: 1 таблетка містить етинілестрадіолу 0,03 мг і хлормадинону ацетату 2 мг. Показання: гормональна контрацепція. Протипоказання: наявність або ризик виникнення венозної тромбоемболії (ВТЕ), артеріальної тромбоемболії (АТЕ). Побічні реакції зафіксовані на тлі прийому: клінічні дослідження таблетованих форм з тією самою комбінацією активних речовин показали, що найчастішими побічними ефектами ( $\geq 20\%$ ) були: прорина кровотеча, незначні кров'яні виділення, головний біль і дискомфорт у грудях. Дуже часті ( $\geq 1/10$ ): нудота, виділення з піхва, дисменорея, аменорея. Детальна інформація про можливі побічні реакції міститься в Інструкції для медичного застосування препарату. Дата останнього перегляду Інструкції – 28.05.2022. Категорія відпуску: за рецептом. Реєстраційне посвідчення № UA/15840/01/01 наказ МОЗ України № 895.

**ДРОСПІФЕМ® 20.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 28 таблеток. Будь ласка, зверніть увагу! Більш детальна інформація викладена в Інструкції з медичного застосування препарату, також її можна отримати у ТОВ «МІБЕ УКРАЇНА». Склад: 1 таблетка містить 0,03 мг етинілестрадіолу та 3 мг дроспіренону. Показання: оральна контрацепція. Протипоказання: КПК не слід застосовувати при наявності хоча б одного із нижчезазначених станів. У разі якщо будь-який із цих станів виникає вперше під час застосування КПК, прийом препарату слід негайно припинити. Наявність або ризик розвитку венозної тромбоемболії (ВТЕ), артеріальної тромбоемболії (АТЕ). Побічні реакції зафіксовані на тлі прийому: часті ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ): емоційна лабільність, головний біль, нудота, болісність молочних залоз, меторогія, аменорея. Детальна інформація про можливі побічні реакції міститься в Інструкції для медичного застосування препарату. Дата останнього перегляду Інструкції – 25.01.2022. Категорія відпуску: за рецептом. Реєстраційне посвідчення № UA/15867/01/01 наказ МОЗ України № 153.

**ДРОСПІФЕМ® 30.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 21 таблетці. Будь ласка, зверніть увагу! Більш детальна інформація викладена в Інструкції з медичного застосування препарату, також її можна отримати у ТОВ «МІБЕ УКРАЇНА». Склад: 1 таблетка містить 0,03 мг етинілестрадіолу та 3 мг дроспіренону. Показання: оральна контрацепція. Протипоказання: КПК не слід застосовувати при наявності хоча б одного із нижчезазначених станів. У разі якщо будь-який із цих станів виникає вперше під час застосування КПК, прийом препарату слід негайно припинити. Наявність або ризик розвитку венозної тромбоемболії (ВТЕ), артеріальної тромбоемболії (АТЕ). Побічні реакції зафіксовані на тлі прийому: часті (частота від  $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ): пригнічена настрою, головний біль, мігрень, нудота, менструальні розлади, міжменструальні кровотечі, болісність молочних залоз, набуття молочних залоз, вагітальні виділення, вульвовагінальний кандидоз. Дата останнього перегляду Інструкції – 25.01.2022. Категорія відпуску: за рецептом. Реєстраційне посвідчення № UA/15868/01/01 наказ МОЗ України № 153.

**ДЕНОВЕЛЬ® 30.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 21 таблетці. Будь ласка, зверніть увагу! Більш детальна інформація викладена в Інструкції з медичного застосування препарату, також її можна отримати у ТОВ «МІБЕ УКРАЇНА». Склад: 1 таблетка містить етинілестрадіолу 0,03 мг та діногесту 2 мг. Показання: оральна контрацепція. Протипоказання: комбіновані пероральні контрацептиви (КПК) не слід застосовувати за наявності хоча б одного із нижчезазначених станів або захворювань. У разі якщо будь-який із цих станів або захворювань виникає вперше під час застосування КПК, прийом препарату слід негайно припинити. Підвищена чутливість до будь-якого компонента препарату. Венозні тромбоемболічні захворювання. Артеріальні тромбоемболічні захворювання, продромальні симптоми тромбозу або цереброваскулярний розлад. Наявність тяжких або численних факторів ризику венозного або артеріального тромбозу. Побічні реакції зафіксовані на тлі прийому: часті (частота від  $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ): головний біль, болісність молочних залоз. Детальна інформація про можливі побічні реакції міститься в Інструкції для медичного застосування препарату. Дата останнього перегляду Інструкції – 03.11.2021 р. Категорія відпуску: за рецептом. Реєстраційне посвідчення № UA/15836/01/01 наказ МОЗ України № 2405.

**ЛЕВОМІН® 30.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 21 таблетці. Будь ласка, зверніть увагу! Більш детальна інформація викладена в Інструкції з медичного застосування препарату, також її можна отримати у ТОВ «МІБЕ УКРАЇНА». Склад: 1 таблетка містить етинілестрадіолу 0,03 мг та левоноргестрелу 0,15 мг. Показання: оральна контрацепція. Протипоказання: комбіновані пероральні контрацептиви (КПК) не слід застосовувати за наявності хоча б одного із нижчезазначених станів або захворювань, зазначених нижче. Якщо будь-який із цих станів або захворювань виникає вперше під час застосування КПК, прийом препарату слід негайно припинити. Венозна тромбоемболія (ВТЕ). Артеріальна тромбоемболія (АТЕ). Побічні реакції зафіксовані на тлі прийому: часті (частота від  $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ): головний біль, болісність молочних залоз. Пригнічений настрою, коливання настрою, збільшені ваги. Нудота, біль в черевній порожнині. Детальна інформація про можливі побічні реакції міститься в Інструкції для медичного застосування препарату. Дата останнього перегляду Інструкції – 25.01.2022. Категорія відпуску: за рецептом. Реєстраційне посвідчення № UA/16583/01/01 наказ МОЗ України № 153.



Виробник: mibe GmbH Arzneimittel, Німеччина  
Представник в Україні: ТОВ «Мібе Україна» 01021, м. Київ  
Клевський узвіз, 13. Тел./факс: (044) 254-39-36

Для розміщення в спеціалізованих виданнях, а також для розповсюдження на конференціях, семінарах, симпозиумах з медичної тематики.  
Матеріал призначений виключно для спеціалістів у галузі охорони здоров'я.