

## REPRODUCTIVE HEALTH OF WOMAN

4 (59)/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 №5 від 22.06.2022

Підписано до друку 30.06.2022.

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

4 (59)/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 №5 from 22.06.2022

Passed for printing 30.06.2022.

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](mailto:alexandra@professional-event.com)

Circulation – 5500 copies.  
Periodicity – 8 issues per year.  
Certificate of registration  
KB №24949-14889 PIP 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 4 (59)/2022

## **TOPICAL ISSUES**

---

**Indicators of carbohydrate metabolism and vitamin D levels in pregnant women with metabolic syndrome**  
E.M. Akhundova ..... 6

**Obstetric cholestasis: modern recommendations for diagnosis, treatment, management of pregnancy and childbirth**  
I.M. Hrytsai, A.Ye. Husieva,  
V.I. Medved ..... 11

## **TO HELP A PRACTICAL DOCTOR**

---

**Management of pregnancy, delivery, and postpartum in patients of advanced maternal age with pregnancies obtained by assisted reproductive technologies**  
A.M. Rubinstein..... 17

**Non-invasive prognostic markers of the risk of preterm rupture of the membranes in premature pregnancy**  
K.S. Lyubomyrska, V.G. Syusyuka,  
Yu.Ya. Krut, O.D. Kirilyuk, N.G. Izbytska,  
N.Yu. Boguslavska, O.V. Babinchuk ..... 23

## **GYNECOLOGY**

---

**The substantiation of differentiated therapy of the combined disgormonal pathology of reproductive organs in women of reproductive age with comorbid conditions**  
S.O. Shurpyak ..... 30

**Assessment of the prevalence of abnormal vaginal discharges in women of reproductive age who have undergone urgent gynecological surgery**  
Yu.R. Dyakunchak, V.I. Pyrohova..... 38

## **OBSTETRICS**

---

**Clinical and laboratory features in pregnant women with body weight deficiency**  
O.O. Bozhenko ..... 42

**The features of the fetoplacental complex in women with retrochorial hematomas in the I trimester of pregnancy**  
I.M. Koshova ..... 45

**Placental dysfunction in women at risk and threat of premature delivery**  
O.V. Laba ..... 48

## **LECTURES AND REVIEWS**

---

**Features of hysteroscopic interventions in women with infertility and uterine pathology (Literature review)**  
I.M. Yarmola, S.O. Shurpyak ..... 52

**Modern assessment of the endometrium (Literature review)**  
I.V. Iarova ..... 57

# ЗМІСТ 4 (59)/2022

## АКТУАЛЬНІ ТЕМИ

Indicators of carbohydrate metabolism and vitamin D levels in pregnant women with metabolic syndrome  
E.M. Akhundova ..... 6

Акушерський холестаз: сучасні рекомендації щодо діагностики, лікування, ведення вагітності та пологів  
I.M. Грицай, A.Є. Гусева, B.I. Медведь ... 11

## НА ДОПОМОГУ ЛІКАРЮ-ПРАКТИКУ

Тактика ведення вагітності, пологів та післяпологового періоду у пацієнок пізнього репродуктивного віку з вагітністю, яка настала за допомогою допоміжних репродуктивних технологій  
A.M. Рубінштейн..... 16

Неінвазивні прогностичні маркери ризику передчасного розриву плодових оболонок при недоношеній вагітності  
K.C. Любомирська, B.Г. Сюсюка, Ю.Я. Круть, O.Д. Кирилюк, H.Г. Ізбицька, H.Ю. Богуславська, O.В. Бабінчук..... 23

## ГІНЕКОЛОГІЯ

The substantiation of differentiated therapy of the combined disgormonal pathology of reproductive organs in women of reproductive age with comorbid conditions  
S.O. Shurpyak ..... 30

Оцінка поширеності аномальних вагінальних виділень у жінок репродуктивного віку, які перенесли ургентні гінекологічні операції  
Ю.Р. Дякунчак, B.I. Пирогова..... 38

## АКУШЕРСТВО

Клініко-лабораторні особливості у вагітних із дефіцитом маси тіла  
O.O. Боженко..... 42

Характеристика фетоплацентарного комплексу у жінок із ретрохоріальними гематомами у I триместрі вагітності  
I.M. Кошова..... 45

Дисфункція плаценти у жінок із ризиком і загрозою передчасних пологів  
O.B. Лаба..... 48

## ЛЕКЦІЇ ТА ОГЛЯДИ

Особливості гістроскопічних втручань у жінок з безпліддям і внутрішньоматковою патологією (Огляд літератури)  
I.M. Ярмола, C.O. Шурпяк..... 52

Сучасне оцінювання стану ендометрія (Огляд літератури)  
I.B. Ярова ..... 57

# 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, 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 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, заключення та ключові слова.
- Структурування резюме оглядових статей не вимагається.
- Резюме статей, присвячених опису клінічних випадків, можуть бути структурованими з наступними підзаголовками: вступ, клінічний випадок, заключення, ключові слова.

## Список літератури

- Список літератури наводиться латиницею. Джерела на українській та російській мовах наводяться у тому написанні, як вони зазначені та реєструються на англійських сторінках сайтів журналів. **Якщо джерело не має назви англійською мовою – воно наводиться транслітерацією.**
- Оформлення списку літератури здійснюється відповідно до стилю Vancouver (Ванкуверський) **англійською мовою.**
- Посилання в тексті наводяться у квадратних дужках, повний бібліографічний опис джерела у списку літератури в порядку згадування у тексті статті.
- У 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

# Indicators of carbohydrate metabolism and vitamin D levels in pregnant women with metabolic syndrome

E.M. Akhundova

Scientific Research Institute of Obstetrics and Gynecology, Baku, Azerbaijan

**The objective:** to assess the level of vitamin D and its relationship with carbohydrate metabolism in women with metabolic syndrome in the I trimester of pregnancy.

**Materials and methods.** 120 pregnant women were examined, of which 60 patients were diagnosed with metabolic syndrome before pregnancy (main group) and 60 patients without this pathology (control group). All women were measured for fasting blood glucose, glycated hemoglobin, immunoreactive insulin, HOMA-IR index, and serum vitamin D levels.

**Results.** In women in the main group, the average level of vitamin D was  $15.76 \pm 3.77$  ng/ml, in the control group –  $17.20 \pm 3.76$  ng/ml. The concentration of vitamin D less than 20 ng/ml in the main group was found in 70.0% of patients, in the control group – in 51.7%, 20–30 ng/ml – in 30.0% and 48.3%, respectively ( $p < 0.05$ ). The mean body mass index was significantly higher in women of the main group relative to the control group ( $p = 0.041$ ) and in patients with metabolic syndrome did not differ from the values in women with vitamin D deficiency and insufficiency. However, body mass index was significantly higher in the presence of vitamin D deficiency between patients with and without metabolic syndrome ( $p = 0.001$ ).

There was a significant difference in the concentration of immunoreactive insulin and the value of the HOMA-IR index between pregnant women with vitamin D deficiency and metabolic syndrome ( $p = 0.040$ ) and without it ( $p = 0.023$ ). Serum 25(OH)D levels in early pregnancy in persons with metabolic syndrome positively correlated with glucose ( $r = 0.361$ ;  $p > 0.05$ ), HbA1c ( $r = 0.355$ ;  $p > 0.05$ ) and HOMA-IR ( $r = 0.239$ ;  $p > 0.05$ ) in vitamin D deficiency and negative in 25(OH)D insufficiency:  $r = -0.795$  ( $p < 0.05$ ),  $r = -0.464$  ( $p > 0.05$ ) and  $r = -0.500$  ( $p > 0.05$ ), respectively.

**Conclusions.** Pregnant women with metabolic syndrome and vitamin D deficiency, compared with pregnant women without this syndrome, may have higher levels of immunoreactive insulin and HOMA-IR index. Between the women with the deficiency and insufficiency of vitamin D and the parameters of carbohydrate metabolism in the metabolic syndrome a multidirectional correlation was revealed.

**Keywords:** metabolic syndrome, pregnancy, vitamin D, carbohydrate metabolism, correlation.

## Показники вуглеводного обміну та рівень вітаміну D у вагітних із метаболічним синдромом

Є.М. Ахундова

**Мета дослідження:** оцінювання рівня вітаміну D та його взаємозв'язку з показниками вуглеводного обміну у жінок із метаболічним синдромом у I триместрі вагітності.

**Матеріали та методи.** Проведено обстеження 120 вагітних, з них у 60 пацієнток до вагітності діагностовано метаболічний синдром (основна група) та 60 пацієнток без даної патології (контрольна група). Усім жінкам визначали рівні глюкози у крові натще, глікованого гемоглобіну, імунореактивного інсуліну, індекс HOMA-IR та рівень вітаміну D у сироватці крові.

**Результати.** У жінок в основній групі середній рівень вітаміну D становив  $15,76 \pm 3,77$  нг/мл, у групі контролю –  $17,20 \pm 3,76$  нг/мл. Концентрація вітаміну D менше 20 нг/мл в основній групі встановлена у 70,0% пацієнток, у групі контролю – у 51,7%, 20–30 нг/мл – у 30,0% та 48,3% відповідно ( $p < 0,05$ ). Середній показник індексу маси тіла був достовірно вищий у жінок основної групи щодо контрольної ( $p = 0,041$ ) та у пацієнток із метаболічним синдромом не відрізнявся від значень у жінок з дефіцитом вітаміну D та його недостатністю. Однак індекс маси тіла був достовірно вищий на тлі дефіциту вітаміну D між пацієнтками з метаболічним синдромом і без метаболічного синдрому ( $p = 0,001$ ). Виявлено значну відмінність показників концентрації імунореактивного інсуліну та величини індексу HOMA-IR між вагітними з дефіцитом вітаміну D та метаболічним синдромом ( $p = 0,040$ ) і без нього ( $p = 0,023$ ). Рівні 25(OH)D у сироватці крові на ранніх термінах вагітності при метаболічному синдромі позитивно корелювали з вмістом глюкози ( $r = 0,361$ ;  $p > 0,05$ ), HbA1c ( $r = 0,355$ ;  $p > 0,05$ ) та величиною індексу HOMA-IR ( $r = 0,239$ ;  $p > 0,05$ ) при дефіциті вітаміну D і негативно – при недостатності 25(OH)D:  $r = -0,795$  ( $p < 0,05$ ),  $r = -0,464$  ( $p > 0,05$ ) та  $r = -0,500$  ( $p > 0,05$ ) відповідно.

**Висновки.** Вагітні з метаболічним синдромом та дефіцитом вітаміну D порівняно з вагітними без цього синдрому можуть мати більш високі показники рівнів імунореактивного інсуліну та індексу HOMA-IR. Між дефіцитом та недостатністю вітаміну D і параметрами вуглеводного обміну при метаболічному синдромі виявлено різноспрямований кореляційний зв'язок.

**Ключові слова:** метаболічний синдром, вагітність, вітамін D, вуглеводний обмін, кореляція.

The increase in the prevalence of metabolic syndrome (MS), especially among the female population, has become a serious problem in the health care system. Metabolic syndrome is a set of interrelated pathological conditions characterized by central obesity, hypertension, insulin resistance and atherogenic dyslipidemia. More and more data are emerging that link individual components of MS with the growing prevalence of women's dysfunctional reproductive health [1–3].

Significant links have been established between the main components of MS, namely dyslipidemia, insulin, glucose metabolism, obesity, body mass index (BMI), blood pressure (BP) and vitamin D levels [4]. Studies have shown that vitamin D3 deficiency plays a role in the pathogenesis of MS [5, 6].

Vitamin D deficiency (25 (OH)D) is a global health problem that increases the risk and severity of many diseases in all age groups [7, 8]. There is a frequent prevalence of MS among women of fertile age, which is attributed to the risk factor for gestational complications [9]. Worldwide, the prevalence of vitamin D deficiency and insufficiency among pregnant women ranges from 5 to 84% [10]. The relationship between MS and reproductive changes is not excluded [11].

Vitamin D deficiency is currently being proposed as one of the possible risk factors for MS.

**The aim** of the study was to assess the level of vitamin D and its relationship with the parameters of carbohydrate metabolism in women with metabolic syndrome in the first trimester of pregnancy.

## MATERIALS AND METHODS

120 pregnant women were examined: 60 women were diagnosed with MS before pregnancy (the main group) and 60 patients did not suffer from MS (the control group). The criteria for inclusion in the study were: I trimester of gestation, single pregnancy, over 18 years of age, actual residence in Baku and the suburbs for at least 6 months before pregnancy; women suffering from MS before pregnancy.

Exclusion criteria: multiple pregnancies, HIV infection, a history of parathyroid, kidney or liver diseases, chronic malabsorption syndromes, age under 18, known (or suspected) drug or alcohol abuse, patients with acute or chronic diseases, patients who received vitamin D or calcium supplements in the previous 3 months. Informed consent was obtained from the patients. The study was conducted in accordance with the principles of the Helsinki Declaration.

Body mass index (BMI) was calculated using the following formula:

$$BMI = \frac{m}{height^2}$$

where: m is body weight in kilograms, height in meters.

The state of carbohydrate metabolism was assessed by the level of glycated hemoglobin (HbA1c) in blood serum, which was determined by direct photometric method using the Glycohemoglobin (HbA1c liquidirect) kit (Human GmbH, Germany). Insulin was determined by immunochemiluminescence analysis, glucose by photometric method. To determine insulin resistance, the HOMA-IR index (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance) was calculated using the formula:

$$HOMA-IR = \frac{fasting\ insulin\ (mCED/ml) \times fasting\ plasma\ glucose\ (mmol/L)}{22,5}$$

Total 25-hydroxyvitamin D (25(OH)D) analyzed using electrochemoluminescent immunoassay on a Roche Cobas® analyzer (Roche Diagnostics, Basel, Switzerland). Detection range: 3.0–70.0 ng/ml for 25(OH)D; above 15 ng/ml, coefficient of variation between assays: 11.5% and coefficient within the assay: 6.5% [12]. According to the recommendations of the Endocrine Society [13], women with a concentration of 25(OH)D in serum <20 ng/ml were considered deficient in vitamin D. Women with a concentration of 25(OH)D in serum >20 ng/ml were considered non-deficient (including both insufficient (from 20 to 30 ng/ml) and sufficient (above 30 ng/ml) [14].

Statistical analysis was carried out in Microsoft System Excel 2016 using statistical software SPSS (USA). The differences between the groups were compared using the t-test and Pearson's chi-square test. The Spearman correlation coefficient is calculated. The value of p<0.05 was considered statistically significant.

## RESULTS

The average concentration of vitamin D in the total sample (n=120) was 16.5±0.6 ng/ml (6.25–28.7 ng/ml). In the main group, the average vitamin D level was 15.76±3.77 ng/ml (6.25–25.4 ng/ml). In the control group, vitamin D levels ranged from 9.74 to 28.7 ng/ml, which averaged 17.20±3.76 ng/ml. There was no significant difference between the values of vitamin D in the main and control groups – p=0.787 (t=0.27). At the same time, the level of vitamin D<20 ng/ml in the main group was determined in 42 (70.0%) patients, in the control group – in 31 (51.7%) patients.

The concentration of 25(OH)D 20-30 ng/ml in the main and control groups was determined in 18 (30.0%) and 29 (48.3%; p<0.05) patients, respectively. Depending on the concentration of vitamin D, the main and control groups were divided into subgroups: patients with a vitamin D level of less than 20 ng/ml and with a level of 20-30 ng/ml. Average level 25(OH)D in patients of the main group with deficiency and insufficiency vitamin content was 13.87±2.77 ng/ml and 21.73±1.81 ng/ml, respectively, in the control group – 15.24±2.75 ng/ml and 22.51±2.08 ng/ml.

The general characteristics and parameters of carbohydrate metabolism in patients with different concentrations of vitamin D in the main and control groups are presented in Table.1.

From the table.1 it follows that the age groups were comparable. In the main group of patients with a deficiency of 25(OH)D. The number of pre-pregnant women was significantly lower than in the control group ( $\chi^2=5,777$ ; p=0.017). There were no significant differences in parity.

The average BMI, as expected, in patients with MS exceeded this indicator in the control group (p=0.041). Normal BMI in the main group was observed only in 1.7% of cases (n=1), in the control group – in 31.7% of cases ( $\chi^2=19,440$ ; p<0.01). In the main group, the average BMI did not differ significantly in patients with vitamin D deficiency and insufficiency (t=0.80; p=0.425). A comparative analysis of BMI in pregnant women with MS and vitamin D deficiency with patients without MS with vitamin deficiency revealed a significant difference (t=3.50; p=0.001).

There was also a significant difference between BMI in patients with and without MS with vitamin D deficiency ( $t=2.58$ ;  $p=0.013$ ). There was no significant difference in blood glucose levels between the groups, although it was higher in patients with MS. In patients of the main group with deficiency and insufficiency of 25(OH)D in comparison with the same indicator in the control group was higher by 10.2% ( $t=0.94$ ;  $p=0.349$ ) and by 14.9% ( $t=1.42$ ;  $p=0.163$ ), respectively.

Fasting glucose level in the group of patients with 25(OH)D deficiency and MS in 7.1% of cases, and in the group with vitamin insufficiency in 12.9% of cases exceeded the norm. In the control group in patients with deficiency and insufficiency of 25(OH)D glucose levels did not exceed normal values. The maximum level of HbA1c was observed in pregnant women of the main group with vitamin D deficiency, which exceeded that in patients with vitamin insufficiency by 9.4% ( $t=0.75$ ;  $p=0.455$ ). When comparing patients of the main and control groups with deficiency and insufficiency of 25(OH)D revealed an increase in HbA1c by 18.3% ( $t=1.84$ ;  $p=0.069$ ) and 4.3% ( $t=0.38$ ;  $p=0.706$ ), respectively.

In the main group of patients with deficiency and insufficiency of 25(OH)D in 7.1% and 5.6% of cases, the level of HbA1c exceeded 6.5%, in the control group, the val-

ue of glycated hemoglobin was within the normal range. The average level of immunoreactive insulin in all study groups was within the normal range. In patients with MS and vitamin D deficiency compared with pregnant women of the control group with a deficiency of 25(OH)D it was higher by 24.4% ( $t=2.09$ ;  $p=0.040$ ). There was a significant increase in the NOMA-IR index between these groups of patients ( $t=2.32$ ;  $p=0.023$ ).

Correlation analysis between vitamin D and carbohydrate metabolism indicators showed multidirectional relationships and, mainly, statistically insignificant (Table 2).

As follows from the data in Table 2, the glucose value correlated with 25(OH)D strong feedback ( $p<0.05$ ) in patients of the main group with vitamin D insufficiency and moderate direct feedback ( $p>0.05$ ) with its deficiency. In the control group, the relationship between these indicators was also reversed, but weak ( $p>0.05$ ). Glycated hemoglobin correlated with 25(OH)D with its deficiency in the main and control groups with moderate and weak connections, respectively, but with insufficient vitamin D content, this connection was somewhat strengthened, especially in patients without MS ( $p<0.05$ ).

There was a weak association of insulin and HOMA index in the main group and a moderate association in the control group.

Table 1

**General characteristics and indicators of carbohydrate metabolism in patients with different levels of vitamin D**

| Indicator                                | Main group, n=60                |                                   | Control group, n=60             |                                   |                                  |
|--|---------------------------------|-----------------------------------|---------------------------------|-----------------------------------|----------------------------------|
|  | Vitamin D level <20 ng/ml, n=42 | Vitamin D level 20–30 ng/ml, n=18 | Vitamin D level <20 ng/ml, n=31 | Vitamin D level 20–30 ng/ml, n=29 |                                  |
| Age, years                               | 29,79±4,43                      | 28,43±4,94                        | 27,53±4,03                      | 24,33±3,67                        | p1=0,838<br>p2=0,707<br>p3=0,509 |
| Pregnancy, n (%):<br>first<br>repeated   | 8 (19,0)<br>34 (81,0)           | 6 (33,3)<br>12 (66,7)             | 14 (45,2)<br>17 (54,8)          | 13 (44,8)<br>16 (55,2)            | p1=0,231<br>p2=0,017<br>p3=0,436 |
| Primiparous, n (%) Repeat-<br>generative | 28 (66,7)<br>14 (33,3)          | 10 (55,6)<br>8 (44,4)             | 19 (61,3)<br>12 (38,7)          | 19 (65,5)<br>10 (34,5)            | p1=0,414<br>p2=0,636<br>p3=0,495 |
| BMI, kg/m <sup>2</sup>                   | 36,73±2,57                      | 34,11±2,01                        | 24,09±2,54                      | 26,28±2,28                        | p1=0,425<br>p2=0,001<br>p3=0,013 |
| Glucose, mmol/l                          | 5,02±0,48                       | 5,56±0,56                         | 4,51±0,25                       | 4,73±0,17                         | p1=0,467<br>p2=0,349<br>p3=0,163 |
| Glycated hemoglobin,%                    | 6,17±0,55                       | 5,59±0,54                         | 5,04±0,27                       | 5,35±0,33                         | p1=0,455<br>p2=0,069<br>p3=0,706 |
| Insulin, MkEd/ml                         | 17,1 ±1,31                      | 15,76±1,58                        | 12,92±1,51                      | 12,67±0,93                        | p1=0,516<br>p2=0,040<br>p3=0,098 |
| HOMA-IR                                  | 4,25±0,63                       | 3,50±0,58                         | 2,59±0,34                       | 2,72±0,25                         | p1=0,385<br>p2=0,023<br>p3=0,223 |

Note: p is the statistical significance of the differences in indicators:  
p1 – between the level of vitamin D <20 and the level of 20–30 ng/ml of the main group;  
p2 – between the level of vitamin D <20 of the main and control groups;  
p3 – between the level of vitamin D 20–30 ng/ml of the main and control groups



**Correlation relationship of vitamin D with carbohydrate metabolism indicators**

| Indicator | Main group                      |       |                                   |       | Control group                   |       |                                   |       |
|-----------|---------------------------------|-------|-----------------------------------|-------|---------------------------------|-------|-----------------------------------|-------|
|           | Vitamin D level <20 ng/ml, n=42 |       | Vitamin D level 20–30 ng/ml, n=18 |       | Vitamin D level <20 ng/ml, n=31 |       | Vitamin D level 20–30 ng/ml, n=29 |       |
|           | r                               | p     | r                                 | p     | r                               | p     | r                                 | p     |
| Glucose   | 0,361                           | >0,05 | -0,795                            | <0,05 | 0,133                           | >0,05 | -0,271                            | >0,05 |
| HbA1c     | 0,355                           | >0,05 | -0,464                            | >0,05 | 0,268                           | >0,05 | -0,629                            | <0,05 |
| Insulin   | -0,011                          | >0,05 | 0,241                             | >0,05 | 0,430                           | >0,05 | 0,271                             | >0,05 |
| HOMA-IR   | 0,239                           | >0,05 | -0,500                            | >0,05 | 0,404                           | >0,05 | -0,157                            | >0,05 |

Low vitamin D levels during pregnancy are common and can negatively affect health. Vitamin D deficiency is associated with various diseases, including MS, which is clinically determined by a complex of metabolic and vascular disorders [14].

In this study, we found a reduced concentration of vitamin D in serum in the MS group compared with the control group, which is consistent with the literature data [4, 15–17].

In our study, the relationship between vitamin D and such metabolic parameters as glucose, glycated hemoglobin, insulin, HOMA-IR was determined. There was a statistically significant difference in BMI, immunoreactive insulin and HOMA-IR between pregnant women with vitamin D deficiency with and without MS. This study showed that levels of 25(OH)D in blood serum in early pregnancy in women with MS positively correlated with glucose and HbA1c with vitamin deficiency and negatively – with an insufficiency of 25(OH)D. In the current study, fasting insulin concentrations were higher in women with vitamin D deficiency than in women without MS.

Nevertheless, there were no significant differences in the concentration of fasting glucose and glycated hemo-

globin between the group with and without MS. Similar studies have shown that vitamin D has been associated with MS, including insulin resistance and obesity [18–22]. Insulin resistance during pregnancy can lead to termination of pregnancy [23–25].

Thus, our study suggests that vitamin D deficiency may be associated with immunoreactive insulin and insulin resistance involved in the development and progression of MS.

**CONCLUSION**

Pregnant women with MS with vitamin D deficiency in comparison with pregnant women without MS may have higher levels of immunoreactive insulin and HOMA-IR. There is a multidirectional correlation between vitamin D deficiency and insufficiency and parameters of carbohydrate metabolism in MS. Well-planned studies are needed to determine if there is a link between 25(OH)D and immunoreactive insulin and HOMA-IR in early pregnancy with MS characteristic of pregnant women.

The author declares that there is no conflict of interest and financial support.

**Сведения об авторе**

**Ахундова Єгана Магомед-кизи** – науковий співробітник Науково-дослідного інституту акушерства та гінекології, м. Баку, Азербайджан; +994518928144. E-mail: *statya2021@yandex.ru*

**Information about the author**

**Akhundova Yegana Magomed kizi** – Researcher of the Research Institute of Obstetrics and Gynecology, Baku, Azerbaijan; tel.: +994518928144. E-mail: *statya2021@yandex.ru*

**REFERENCES**

- Shalini M, Suresh BK, Srinivasa MA, Girish B, Mounika K, Vaishnavi B. Metabolic syndrome among urban and rural women population – a cross sectional study. *J Clin Diagn Res.* 2013;7(9):1938-40. doi: 10.7860/JCDR/2013/6467.3363.
- Saklayen MG. The Global Epidemic of the Metabolic Syndrome. *Curr Hypertens Rep.* 2018;20(2):12. doi: 10.1007/s11906-018-0812-z.
- Baloyi SM, Mokwena K. Metabolic syndrome among pregnant women attending an antenatal care clinic at a tertiary hospital in the Free State province, South Africa. *Obstet Gynaecol Forum.* 2020;30(1):14-8. doi: 10.2147/DMSO.S348040.
- Theik N, Raji OE, Sherwai P, Shah R, Kalluri SR, Het T, et al. Relationship and Effects of Vitamin D on Metabolic Syndrome: A Systematic Review. *Cureus.* 2021;13(8):e17419. doi: 10.7759/cureus.17419.
- Wieder-Huszla S, Jurczak A, Szkup M, Barczak K, Dolegowska B, Schneider-Matyka D, et al. Relationships between Vitamin D3 and Metabolic Syndrome. *Int J Environ Res Public Health.* 2019;16(2):175-85. doi: 10.3390/ijerph16020175.
- Maltseva LI, Vasilyeva EN, Denisova TG, Gerasimova LI. Obespechenost vitaminom D i korrektsiya yego defitsita pri beremennosti. *Prakt med.* 2017;106(5):18-21.
- Wahl DA, Cooper C, Ebeling PR, Eggersdorfer M, Hilger J, Hoffmann K, et al. A global representation of vitamin D status in healthy populations. *Arch Osteoporos.* 2012;7(1-2):155-72. doi: 10.1007/s11657-012-0093-0.
- Zaydiyeva YAZ, Balan VE. Vitamin D i reproduktivnoye zdorov'ye zhenshchin. *Med sovet.* 2018;12:164-72. doi: 10.21518/2079-701X-2018-12-164-172.
- Perederyayeva YEB, Pshenichnikova TB, Donina YEV, Makatsariya AD, Kapnadze DL. Tepochiye beremennosti u zhenshchin s metabolicheskim sindromom s uchedom patogeneticheskoy roli trombofilii. *Akusherstvo Ginekol.* 2014;8(1):60-7.
- Brannon PM. Vitamin D and adverse pregnancy outcomes: beyond bone health and growth. *Proc Nutr Soc.* 2012;71(2):205-12. doi: 10.1017/S0029665111003399.
- Dyakovon SA. Metabolicheskiy sindrom i reproduktivnaya sistema zhenshchin (obzor literatury). *Probl Reprod.* 2016;22(2):37-43. doi: 10.17116/repro201622237-43.
- Schienkiewitz A, Mensink GBM, Kuhnert R, Lange C. Overweight and obesity among adults in Germany. *J Health Monit.* 2017;2:20-7. doi: 10.17886/RKI-GBE-2017-038.
- Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, et al. Guidelines for preventing and treating vitamin D deficiency and insufficiency revisited. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97:1153-8. doi: 10.1210/jc.2011-2601.
- Melguizo-Rodríguez L, Costela-Ruiz V, García-Recio E, De Luna-Bertos E, Ruiz C, Illescas-Montes R. Role of Vitamin D in the Metabolic Syndrome. *Nutrients.* 2021;13(3):830. doi: 10.3390/nu13030830.

15. Sonuga AA, Sonuga OO. Hypovitaminosis D. Is Associated with Some Metabolic Indices in Gestational Diabetes Mellitus. *Biomed Hub*. 2020;5:508207. doi: 10.1159/000508207.
16. Dong B, Zhi M, Han M, Lin H, Yu H, Li L. The relationship between vitamin D and insulin resistance before delivery in advanced maternal age. *Reprod Biol Endocrinol*. 2019;17:108. doi: 10.1186/s12958-019-0555-y.
17. Platonova NM, Rybakova AA, Nikankina LV, Malysheva NM, Andreyeva YEN, Pokusayeva VN, i dr. Vitamin D i beremennost: sovremennoye sostoyaniye problemy v tsentralnykh regionakh RF. *Probl Endokrinol*. 2020;66(6):81-7. doi: doi.org/10.14341/probl12693.
18. Xiao JP, Zang J, Pei JJ, Xu F, Zhu Y, Liao XP. Low maternal vitamin D status during the second trimester of pregnancy: a cross-sectional study in Wuxi, China. *PLoS One*. 2015;10(2):e0117748. doi: 10.1371/journal.pone.0117748.
19. Chen H-Y, Zhang H-P, Yang J, Huang Z-Q, Xu H-X, Jin J, et al. The relationship between maternal vitamin D deficiency and glycolipid metabolism and adverse pregnancy outcome. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2020;93:713-20. doi: 10.1111/cen.14298.
20. Benaim C, Cocate PG, De Barros EG, Alves-Santos NH, Figueiredo ACC, Franco-Sena AB, et al. Longitudinal association of 25-hydroxyvitamin D with adipokines and markers of glucose metabolism among Brazilian pregnant women. *British Journal of Nutrition*. 2019; 121(1): 42–54. doi: 10.1017/S0007114518003057.
21. Yang K, Liu J, Fu S, Tang X, Ma L, Sun W, et al. Vitamin D Status and Correlation with Glucose and Lipid Metabolism in Gansu Province, China. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2020;13:1555-63. doi: 10.2147/DMSO.S249049.
22. Ghasemi A, Pourali R, Zadeh JK, Akbari M. Studying the Correlation Between Serum Level of 25- hydroxyvitamin D and Glucose Metabolism During Pregnancy [Internet]. *Biomed Pharmacol J*. 2016;9(3). doi: 10.13005/bpj/1044. Available from: <http://biomedpharmajournal.org/?p=11821>.
23. Lavrenova YEA, Drapkina OM. Insulinorezistentnost' pri ozhirenii: prichiny i posledstviya. *Ozhireniye i metabolizm*. 2020;17(1):48-55. doi: 10.14341/omet9759.
24. Sung CC, Liao MT, Lu KC, Wu C-C. Role of vitamin D in insulin resistance. *J Biomed Biotechnol*. 2012;2012:634195. doi: 10.1155/2012/634195 63419.
25. Trimarco V, Manzi MV, Mancusi C, Strisciuglio T, Fucile I, Fiordelisi A. et al. Insulin Resistance and Vitamin D Deficiency: A Link Beyond the Appearances. *Front Cardiovasc Med*. 2022;9:859793. doi: 10.3389/fcvm.2022.859793.

*Стаття надійшла до редакції 16.05.2022. – Дата першого рішення 19.05.2022. – Стаття подана до друку 10.06.2022*

# Акушерський холестаза: сучасні рекомендації щодо діагностики, лікування, ведення вагітності та пологів

*I.M. Грицай, А.Є. Гусєва, В.І. Медведь*

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

Стаття присвячена найпоширенішому захворюванню печінки, пов'язаному з вагітністю, – акушерському холестазу. Частота даної патології серед усіх порушень стану печінки у вагітних становить майже 27%, поступаючись лише вірусним гепатитам. У середньому її діагностують у 2–4 випадках на 1000 вагітностей.

Характерною рисою акушерського холестазу є схильність до рецидивів при наступних вагітностях, що спостерігається у 60–70% повторних вагітностей. Дане порушення зазвичай проявляється у II або III триместрі гестації.

У статті стисло описані ланки патогенезу та диференціальна діагностика акушерського холестазу, основну увагу приділено лабораторно-діагностичним маркерам захворювання, серед яких визначальним є концентрація жовчних кислот у крові вагітної. Підвищення концентрації жовчних кислот  $\geq 10$  мкмоль/л на сьогодні є вирішальним діагностичним критерієм акушерського холестазу та може стимулювати виділення простагландинів, підвищувати чутливість міометрія до окситоцину та його контрактильність, що у 12–44% випадків спричинює передчасні пологи.

Також представлено сучасні рекомендації щодо ведення вагітності і тактики розродження жінок з акушерським холестазом і основні методи лікування. Сьогодні для терапії холестатичного гепатозу вагітних застосовують засоби, які специфічно зменшують явища внутрішньопечінкового холестазу – урсодезоксихолеву кислоту та 5-аденозилметіонін, а також симптоматичні засоби – холестирамін (або інші секвестранти жовчних кислот), блокатори  $H_1$ -гістамінових рецепторів, фенобарбітал. Найбільш переконливими доказами ефективності й безпеки на сьогодні є дані щодо урсодезоксихолевої кислоти.

У даній статті описано клінічний випадок вагітності у жінки з акушерським холестазом. Для запобігання небажаній вагітності жінка протягом 10 років вживала комбіновані оральні контрацептиви, що, вочевидь, зумовило у майбутньому розвиток цього захворювання під час вагітності. Пацієнтці проведена своєчасна діагностика та відповідне лікування. На 37-у тижні вагітності відбулися вагінальні пологи. Народилася жива дитина жіночої статі, з масою тіла 3000 г, довжиною 48 см у задовільному стані.

**Ключові слова:** акушерський холестаза, вагітність, діагностика, жовчні кислоти, ускладнення, пологи, урсодезоксихолева кислота.

## Obstetric cholestasis: modern recommendations for diagnosis, treatment, management of pregnancy and childbirth

*I.M. Hrytsai, A.Ye. Husieva, V.I. Medved*

The article is devoted to the most common liver disease which is associated with pregnancy – obstetric cholestasis. The frequency of this pathology among all liver disorders in pregnant women is almost 27%, second only to viral hepatitis. On average, it is diagnosed in 2–4 cases per 1000 pregnancies.

A characteristic feature of obstetric cholestasis is the tendency to the recurrent course in future pregnancies, which is observed in 60–70% of next pregnancies. This disorder usually manifests itself in the II or III trimester of pregnancy.

The links of pathogenesis and differential diagnosis of obstetric cholestasis are briefly described in the article, the main attention is paid to laboratory diagnostic markers of the disease, among which the concentration of bile acids in the blood of a pregnant woman is the most important. An increase concentration of bile acids  $\geq 10$   $\mu\text{mol/L}$  is currently a main diagnostic criterion for obstetric cholestasis and can stimulate the release of prostaglandins, increase the sensitivity of the myometrium to oxytocin and its contractility, which in 12–44% of cases causes premature birth.

Modern recommendations on pregnancy management and childbirth tactics for women with obstetric cholestasis and the main methods of treatment are also presented in the article. Today, for the treatment of cholestatic hepatitis in pregnant women, medicines are used that specifically reduce the phenomena of intrahepatic cholestasis – ursodeoxycholic acid and 5-adenosylmethionine, as well as symptomatic treatment – cholestyramine (or other sequestrants of bile acids),  $H_1$ -histamine receptors blockers, phenobarbital. Today, the most convincing evidence of effectiveness and safety is the data on ursodeoxycholic acid.

This article describes a clinical case of pregnancy in a woman with obstetric cholestasis. The woman used combined oral contraceptives for 10 years to prevent an unwanted pregnancy, which obviously caused the future development of this disease during pregnancy. The patient had timely diagnosis and appropriate treatment. At the 37th week of pregnancy, a vaginal delivery took place. A live female child was born, body weight 3000 g, length 48 cm in satisfactory condition.

**Keywords:** obstetric cholestasis, pregnancy, diagnosis, bile acids, complications, childbirth, ursodeoxycholic acid.

*Акушерський холестаз (АХ)*, відомий також як внутрішньопечінковий холестаз вагітних, холестатичний гепатоз вагітних, рецидивна жовтяниця вагітних, є найпоширенішим захворюванням печінки, пов'язаним з вагітністю [1–4].

*Поширеність* АХ серед усіх порушень стану печінки у вагітних становить майже 27%, поступаючись за частотою лише вірусним гепатитам [5]. У середньому його діагностують у 2–4 випадках на 1000 вагітностей.

#### *Етіологія та патогенез*

Існує генетично зумовлена схильність до холестаза – він може успадковуватися за аутосомно-домінантним типом. Генетичні фактори здатні пояснити сімейні та етнічні випадки АХ. Гетерогенні мутації гена ABCB4, який кодує білок множинної лікарської резистентності 3 (MDR3), були виявлені у сім'ях, жінки яких страждали від АХ. Частота цих мутацій серед пацієнок європейської популяції з АХ становить 16% [6–10]. Вагітність чи вживання естрогенів та/або гестагенів виступають як провокувальний фактор, що виявляє приховану спадкову ензимопатію.

Патогенез внутрішньопечінкового холестаза вагітних поки що точно не встановлений. Припускають, що надлишок ендогенних статевих гормонів, властивий періоду вагітності, стимулює вплив на процеси жовчотворення і інгібує жовчовиділення [11, 12].

Зниження виділення жовчі сприяє зворотній дифузії білірубину у кров. Це припущення підтверджується тим, що даний патологічний стан розвивається у жінок у другій половині вагітності, та підвищення вмісту естрогенів корелює у них з виникненням свербіжів. Відзначено певний взаємозв'язок між внутрішньопечінковим холестазом вагітних та жовтяницею, спричиненою гормональними контрацептивами, хоча ці захворювання не ідентичні [13–15]. Певна роль у розвитку внутрішньопечінкового холестаза вагітних відводиться генетичним дефектам метаболізму статевих гормонів, що виявляється лише під час вагітності.

Характерною рисою АХ є також схильність до рецидивів під час наступних вагітностей, що спостерігається у 60–70% повторних вагітностей [16, 17].

АХ зазвичай проявляється у II або III триместрі гестації.

Розвитку холестаза можуть сприяти також притаманні вагітності (особливо у III триместрі) анатомо-топографічні зміни печінки. Стиснення і підвищена проникність жовчних капілярів і атонія жовчного міхура призводять до розвитку дискінезії жовчовивідних шляхів [18].

*Диференціальну діагностику* внутрішньопечінкового холестаза вагітних слід проводити з гострим та хронічним гепатитом, холестазом, спричиненим медикаментами, холелітазом з обтураційною жовтяницею та первинним біліарним цирозом печінки [6, 19].

Для холестаза вагітних характерні патогномонічний його початок у II–III триместрах вагітності, рецидивний характер при наступних вагітностях, відсутність збільшення печінки та селезінки, нормальні

показники активності трансаміназ у більшості хворих, зникнення всіх симптомів через 1–2 тиж після пологів. Гострий вірусний гепатит може розвиватися протягом періоду вагітності. Для нього характерне збільшення печінки та дуже часто селезінки, різке підвищення активності трансаміназ. Холелітаз та обструкційну жовтяницю у вагітних розпізнають на підставі відомих клінічних ознак, а також даних ультразвукового дослідження жовчовидільної системи.

#### *Клінічна картина і лабораторна діагностика*

Провідним і часто єдиним клінічним проявом є шкірний свербіж, який турбує жінку частіше вночі, порушуючи сон та зумовлюючи втому. Інтенсивність його може бути різною – від легкої до вираженої, болісної.

Під час лабораторного дослідження виявляють значне зростання рівня жовчних кислот (у 10–100 разів), що є найбільш чутливим маркером для наявності АХ. Підвищення концентрації жовчних кислот відбувається переважно за рахунок холевої кислоти, значно меншою мірою – ксенодезоксихолевої [20–22].

Підвищення концентрації жовчних кислот  $\geq 10$  мкмоль/л на сьогодні є вирішальним діагностичним критерієм АХ [23–25].

Іноді можна спостерігати підвищення концентрації трансаміназ (АСТ, АЛТ), хоча підвищений їхній рівень не є необхідною умовою для встановлення діагнозу.

Підвищення концентрації білірубину діагностують у 10–20% вагітних [17].

Концентрація  $\gamma$ -глутамілтранспептидази лишається у межах норми або незначно підвищується.

Контроверсійним є питання щодо діагностичного значення лужної фосфатази (ЛФ). Згідно з гайдлайнами останніх років, не рекомендовано визначення її активності у крові з метою встановлення діагнозу «холестатичний гепатоз» і проведення диференціальної діагностики у зв'язку з низькою інформативністю під час вагітності [26, 27]. Проте на практиці дотепер традиційно активність ЛФ, що істотно перевищує гестаційну норму, вважають лабораторною ознакою холестатичного гепатозу. Слід лише пам'ятати, що рівень лужної фосфатази під час вагітності підвищується вдвічі або навіть більше, що зумовлено наявністю у крові численних плацентарних ізоформ ферменту.

За наявності АХ часто знижуються рівні факторів згортання крові (II, VII, IX, протромбін). У зв'язку з порушенням всмоктування вітаміну К можливий розвиток гіпопротромбемії, внаслідок чого збільшується ризик післяпологових кровотеч [28].

#### *Вплив АХ на перебіг вагітності і стан плода*

АХ є відносно сприятливим для жінок. Він зникає одразу або протягом першого місяця після розродження, проте характеризується серйозними наслідками для плода. Йдеться про підвищений ризик недоношеності та дистресу – аж до антенатальної загибелі плода [29–31].

Основні механізми розвитку несприятливих для плода наслідків недостатньо вивчені. Ризик ускладнень при акушерському холестазі збільшується пропорційно концентрації жовчних кислот у сироват-

ці крові понад 40 мкмоль/л, особливо якщо перші симптоми захворювання з'явилися до 33 тиж вагітності [23, 24].

Фактором високого ризику антенатальної загибелі плода вважається підвищення концентрації жовчних кислот до 100 мкмоль/л і вище [23–24, 32].

Пацієнткам, яким встановлено діагноз «Акушерський холестаза», рекомендовано здійснювати антенатальне спостереження за станом плода: ультразвукова доплерометрія матково-плацентарного кровотоку (з 24 тиж) та кардіотокографія з 30 тиж, як мінімум, двічі на тиждень.

Підвищена концентрація жовчних кислот у крові вагітних з холестатичним гепатозом може стимулювати виділення простагландинів, підвищувати чутливість міометрія до окситоцину та його контрактильність, що у 12–44% випадків зумовлює передчасні пологи [23].

#### Способи і терміни розродження

До термінів розродження слід підходити з урахуванням ймовірних ризиків для матері і плода, обов'язково урахуваючи концентрацію жовчних кислот. Доцільним є ведення пацієнток з рівнем жовчних кислот менше 40 мкмоль/л до періоду доношеності, тоді як для жінок, у яких концентрація жовчних кислот становить більше 40 мкмоль/л, слід планувати більш раннє розродження – у 36–37 тиж гестації. Розродження між 34-м та 36-м тижнями вагітності розглядається для жінок з концентрацією жовчних кислот більше 100 мкмоль/л та з будь-яким із таких факторів:

- болючий і нестримний свербіж, що не полегшується медикаментозно;
- невиношування в анамнезі внаслідок АХ.

Призначення кортикостероїдів для дозрівання легень плода рекомендовано пацієнткам, які народжують до 37 тиж, за умови, що раніше вони їм не призналися.

Під час пологів необхідно проводити безперервний моніторинг стану плода.

АХ не є показанням для оперативного розродження. Спосіб розродження вирішується згідно з акушерською ситуацією. Ведення третього періоду пологів – за загальноприйнятими діючими протоколами.

#### Лікування АХ

Сьогодні для терапії холестатичного гепатозу вагітних застосовують засоби, які специфічно зменшують явища внутрішньопечінкового холестазу – урсодезоксихолеву кислоту (УДХК) і 5-аденозилметіонін; а також симптоматичні засоби – холестирамін (або інші секвестранти жовчних кислот), блокатори  $H_1$ -гістамінових рецепторів, фенобарбітал [33–35].

Найбільш переконливі докази ефективності й безпеки на сьогодні

існують щодо УДХК. Саме УДХК, згідно з рекомендаціями FDA і низкою національних клінічних протоколів, є препаратом першого вибору при АХ [36]. Це натуральна гідрофільна жовчна кислота, яка заміщує ліпофільні токсичні жовчні кислоти і чинить гепатопротекторну дію.

УДХК призначають усередину у дозі 10–15 мг/кг маси тіла. Добову дозу препарату можна вживати двічі на день або одноразово на ніч. Терапію зазвичай продовжують до розродження або до зникнення проявів холестазу у післяпологовий період. Наслідком вживання УДХК є статистично значуще зменшення інтенсивності свербіжу та поліпшення всіх біохімічних показників функції печінки [37–39].

Обов'язковим є призначення вітаміну К по 5 мг внутрішньом'язово за два тижні до передбачуваних пологів для профілактики післяпологової кровотечі.

На сьогодні відсутні докази ефективності використання еферентних методів терапії – екстракорпоральної детоксикації і плазмаферезу.

У пацієнок з АХ немає жодних протипоказань для грудного вигодовування, а на 10-й день післяпологового періоду у породіль рекомендовано визначати концентрації жовчних кислот, трансаміназ (АСТ, АЛТ), загального і прямого білірубіну для виключення не пов'язаної з вагітністю патології гепатобіліарної системи [40].

За підсумками зазначеного вище на рисунку наведено короткий алгоритм ведення вагітної з АХ. Якщо виявлено вагітну з підозрою на АХ, урахуваючи її клініку, необхідно проводити лабораторні дослідження, найголовніше – визначення концентрації жовчних кислот у крові. Після отримання даних є два варіанти: або це АХ, або ж інша патологія.

При АХ проводять відповідне лікування (найголовніше – застосування УДХК) та моніторинг стану плода і вагітної. Якщо є позитивний ефект від лікування – пролонгують вагітність, безумовно, з моніторингом стану вагітної та плода. Якщо ж ефекту від лікування немає – розродження. Обов'язково перед передчасним розродженням проводять профілактику РДС плода.



Алгоритм ведення вагітної з підозрою на АХ

Лабораторні показники вагітної у динаміці спостереження

| Термін вагітності, тиж | Жовчні кислоти, мкмоль/л | Лужна фосфатаза, ОД/л | АЛТ, ОД/л | АСТ, ОД/л | Загальний білірубін, мкмоль/л |
|------------------------|--------------------------|-----------------------|-----------|-----------|-------------------------------|
| 28                     | 31                       | 249                   | 91        | 62        | 18,2                          |
| 29                     | 22,5                     | 234                   | 68        | 51        | 12,7                          |
| 36                     | 9,8                      | 182                   | 43        | 32        | 10,0                          |

**Власне клінічне спостереження**

Пацієнтка, 31 рік, звернулася до Інституту педіатрії, акушерства і гінекології зі скаргами на свербіж шкіри долонь та стоп, переважно вночі.

З анамнезу відомо, що у 21 рік для запобігання небажаній вагітності вживала комбіновані оральні контрацептиви (КОК). Сімейний анамнез невідомий. У соматичному анамнезі наявні дискінезія жовчовивідних шляхів, хронічний холецистит, хронічний панкреатит.

З 26 тиж гестації почала відзначати свербіж шкіри долонь, стоп, передньої черевної стінки, переважно увечері та вночі.

У 28 тиж була госпіталізована до відділення внутрішньої патології вагітних, проведено ретельне обстеження. На УЗД плода – вагітність 28–29 тиж. УЗД органів черевної порожнини – УЗ-ознаки хронічного холециститу, хронічного панкреатиту.

Лабораторні дослідження виявили підвищення у плазмі крові вагітної концентрації жовчних кислот, активності лужної фосфатази і трансаміназ (таблиця).

Установлено діагноз: Вагітність I, 28 тиж. Хронічний холецистит, фаза ремісії. Хронічний панкреатит, фаза ремісії. Холестатичний гепатоз, що приєднався.

Після призначення відповідної терапії показники зменшувалися у динаміці.

Щодо лікування, то жінка отримувала бетаїн 1 мг + аргініну цитрат 1 мг 3 рази на добу та урсодезоксихолеву кислоту у дозі 1000 мг/добу.

Стан жінки покращився. Її було виписано за наполяганням у 31 тиж вагітності.

У 36–37 тиж жінка госпіталізована для розродження. У неї залишався незначний свербіж шкіри, періодично скаржилася на нудоту. УЗД плода: Вагітність 36–37 тиж. Маловоддя (амніотичний індекс 3,9).

У біохімії крові зберігалася незначне підвищення концентрації жовчних кислот та трансаміназ.

Пацієнтка продовжувала вживати бетаїн 1 мг + аргініну цитрат 1 мг 3 рази на добу та урсодезоксихолеву кислоту у дозі 1000 мг/добу. До лікування також було

додано сорбітол (кристалоїдний розчин для інфузії) 200, 0 внутрішньовенно, а також незадовго до пологів внутрішньом'язово вітамін К у дозі 5 мг/добу через день.

На 37-у тижні вагітності відбулися вагінальні пологи, вчасні, фізіологічні.

Для знеболювання перейм застосовано епідуральну аналгезію. Була загроза розриву промежини, проведено епізіотомію. Загальна крововтрата під час пологів становила 200 мл.

Народилася жива дитина жіночої статі, з масою тіла 3000 г, зростом 48 см, 7 і 7 балів за шкалою Апгар.

Післяпологовий період перебігав без особливостей. Лабораторні показники становили: жовчні кислоти – 8,4 мкмоль/л, лужна фосфатаза – 137 ОД/л, АЛТ – 35 ОД/л, АСТ – 27 ОД/л, білірубін – 6,4 мкмоль/л.

Жінка разом з дитиною виписана на 8-у добу у задовільному стані.

**ВИСНОВКИ**

Підвищення концентрації жовчних кислот  $\geq 10$  мкмоль/л на сьогодні є вирішальним діагностичним критерієм наявності акушерського холестазу (АХ).

Ризик ускладнень при АХ збільшується пропорційно концентрації жовчних кислот у сироватці крові понад 40 мкмоль/л, особливо якщо перші симптоми захворювання з'явилися до 33 тиж вагітності.

Фактором високого ризику антенатальної загибелі плода вважається підвищення концентрації жовчних кислот до 100 мкмоль/л і вище.

У вагітних, яким встановлено діагноз «Акушерський холестаз», рекомендовано здійснювати антенатальне спостереження за станом плода: ультразвукова доплерометрія матково-плацентарного кровотоку (з 24 тиж) та кардіотокографія з 30 тиж, як мінімум, двічі на тиждень.

Урсодезоксихолєва кислота, згідно з рекомендаціями FDA і низки національних клінічних протоколів, є препаратом першого вибору при АХ.

**Відомості про авторів**

**Грицай Інна Миколаївна** – канд. мед. наук, науковий співробітник відділення внутрішньої патології вагітних ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України», м. Київ; тел.: (044) 483-22-69. E-mail: [innagritsay77@gmail.com](mailto:innagritsay77@gmail.com)

ORCID: 0000-0001-6214-9685

**Гусєва Альона Євгенівна** – молодший науковий співробітник відділення внутрішньої патології вагітних ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України», м. Київ; тел.: (044) 483-22-69. E-mail: [dr.alionayevgeniivna@gmail.com](mailto:dr.alionayevgeniivna@gmail.com)

ORCID: 0000-0003-3785-8425

**Медведь Володимир Ісаакович** – член-кореспондент НАМН України, д-р мед. наук, проф., керівник відділення внутрішньої патології вагітних ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України», м. Київ; тел.: (044) 483-61-67. E-mail: [vladimirmedved@ukr.net](mailto:vladimirmedved@ukr.net)

ORCID: 0000-0002-4283-1211

Information about the authors

**Hrytsai Inna M.** – PhD, Researcher of Department of Internal Pathology of Pregnant Woman of the SI “Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after Academician O.M. Lukyanova of NAMS of Ukraine”, Kyiv; tel.: (044) 483-22-69. *E-mail: innagritsay77@gmail.com*

ORCID: 0000-0001-6214-9685

**Husieva Alona Ye.** – Junior Researcher of Department of Internal Pathology of Pregnant Woman of the SI “Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after Academician O.M. Lukyanova of NAMS of Ukraine”, Kyiv; tel.: (044) 483-22-69. *E-mail: dr.alonayevgeniivna@gmail.com*

ORCID: 0000-0003-3785-8425

**Medved Volodymyr I.** – Corresponding member of NAMS of Ukraine, PhD, DSc, Professor, Head of Department of Internal Pathology of Pregnant Woman of the SI “Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after Academician O.M. Lukyanova of NAMS of Ukraine”, Kyiv; tel.: (044) 483-61-67. *E-mail: vladimirmedved@ukr.net*

ORCID: 0000-0002-4283-1211

ПОСИЛАННЯ

- Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Obstetric cholestasis. Green-Top Guideline No 43. London: RCOG; 2011. 14 p.
- Diken Z, Usta IM, Nassar AH. A clinical approach to intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Am J Perinatol.* 2014;31(1):1-8. doi: 10.1055/s-0033-1333673.
- South Australian Maternal & Neonatal Clinical Network. South Australian Perinatal practice guidelines «Obstetric cholestasis» South Australian GP obstetric shared care protocols. SA: South Australian Maternal & Neonatal Clinical Network; 2016. 62 p.
- Bicocca MJ, Sperling JD, Chauhan SP. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: Review of six national and regional guidelines. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2018;231:180-7. doi: 10.1016/j.ejogrb.2018.10.041.
- Geenes V, Chappell LC, Seed PT, Steer PJ, Knight M, Williamson C. Association of severe intrahepatic cholestasis of pregnancy with adverse pregnancy outcomes: a prospective population-based case-control study. *Hepatology.* 2014;59(4):1482-91. doi: 10.1002/hep.26617.
- Reichert MC, Lammert F. ABCB4 Gene Aberrations in Human Liver Disease: An Evolving Spectrum. *Semin Liver Dis.* 2018;38(4):299-307. doi: 10.1055/s-0038-1667299.
- Floreani A, Caroli D, Lazzari R, Memmo A, Vidali E, Colavito D, et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: new insights into its pathogenesis. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2013;26(14):1410-5. doi: 10.3109/14767058.2013.783810
- Dixon PH, Williamson C. The pathophysiology of intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* 2016;40(2):141-53. doi: 10.1016/j.clinre.2015.12.008.
- Sticova E, Jirsa M, Pawlowska J. New Insights in Genetic Cholestasis: From Molecular Mechanisms to Clinical Implications. *Can J Gastroenterol Hepatol.* 2018; 2018:2313675. doi: 10.1155/2018/2313675.
- Martineau M, Raker C, Powrie R, Williamson C. Intrahepatic cholestasis of pregnancy is associated with an increased risk of gestational diabetes. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2014;176:80-5. doi: 10.1016/j.ejogrb.2013.12.037.
- Herrera CA. Diagnosis and Management of cholestasis. *Pregnancy care.* 2019;12(2):76-8.
- Ovadia C, Seed P et al Association of adverse perinatal outcome on intrahepatic cholestasis of pregnancy with biochemical markers. *Lancet.* 2019;393(10174):899-909. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31877-4.
- Jurate K, Rimantas Z, Jolanta S, Vladas G, Limas K. Sensitivity and Specificity of Biochemical Tests for Diagnosis of Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy. *Ann Hepatol.* 2017;16(4):569-73. doi: 10.5604/01.3001.0010.0294.
- Wikström SC, Marschall HU, Ludvigsson JF, Stephansson O. Intrahepatic cholestasis of pregnancy and associated adverse pregnancy and fetal outcomes: a 12-year population-based cohort study. *BJOG.* 2013;120(6):717-23. doi: 10.1111/1471-0528.12174.
- Geenes V, Chappell LC, Seed PT, Knight M, Williamson C. Association of severe intrahepatic cholestasis of pregnancy with adverse outcomes: a prospective population-based case-control study *Hepatology.* 2014;59(4):1482-91. doi: 10.1002/hep.26617.
- Diken Z, Usta IM, Nassar AH. A clinical approach to intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Am J Perinatol.* 2014;31(1):1-8. doi: 10.1055/s-0033-1333673.
- Lindor KD, Lee RH. Intrahepatic cholestasis of pregnancy [Internet]. UpToDate. 2019. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/intrahepatic-cholestasis-of-pregnancy>.
- Morton A, Laurie J. The biochemical diagnosis of intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Obstet Med.* 2019;12(2):76-8. doi: 10.1177/1753495X18795979.
- Zhu JZ, Hollis-Hansen K, Wan XY, et al. Clinical guidelines of non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review. *World J Gastroenterol.* 2016;22(36):8226-33. doi: 10.3748/wjg.v22.i36.8226.
- Juusela AL, Cordero L, Gimovsky M, Nazir M. Correlation of bile acids and aspartate-aminotransferase with outcomes in cholestasis of pregnancy. *J Neonatal Perinatal Med.* 2020;13(4):513-9. doi: 10.3233/NPM-190276.
- Yadav S, Goel A, Lingaiah R, Pradhan M, Katiyar H, Aggarwal R. Serum Bile Acid Levels in Women With Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy in India. *J Clin Exp Hepatol.* 2022;12(2):379-83. doi: 10.1016/j.jceh.2021.07.008.
- Reyes H. Sex hormones and bile acids in intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Hepatology.* 2008; 47(2):376-9. doi: 10.1002/hep.22139.
- Cui D, Zhong Y, Zhang L, Du H. Bile acid levels and risk of adverse perinatal outcomes in intrahepatic cholestasis of pregnancy: A meta-analysis. *J Obstet Gynaecol Res.* 2017;43(9):1411-20. doi: 10.1111/jog.13399.
- Marschall H-U. Management of intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2015; 9(10):1273-9. doi: 10.1586/17474124.2015.1083857.
- Geenes V, Lövgren-Sandblom A, Benthin L, Lawrance Dominic, Chambers Jenny, Gurung Vinita, et al. The reversed fetomaternal bile acid gradient in intrahepatic cholestasis of pregnancy is corrected by ursodeoxycholic acid. *PLoS One.* 2014;9(1):e83828. doi: 10.1371/journal.pone.0083828.
- Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Obstetric Cholestasis [Internet]. London: RCOG; 2018. Available from: <https://www.rcog.org.uk/guidance/browse-all-guidance/green-top-guidelines/>.
- American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Obstetric Practice, Society for Maternal-Fetal Medicine. ACOG committee opinion no. 764: Medically indicated Late-Preterm and Early-Term Deliveries. *Obstet Gynecol.* 2021;138(1):e35-e39. doi: 10.1097/AOG.0000000000004447.
- Morrison MA, Chung Y, Heneghan MA. Managing hepatic complications of pregnancy: practical strategies for clinicians. *BMJ Open Gastroenterol.* 2022;9(1):e000624. doi: 10.1136/bmjgast-2021-000624.
- Puljic A, Kim E, Page J, Esakoff T, Shaffer B, LaCourse DY, et al. The risk of infant and fetal death by each additional week of expectant management in intrahepatic cholestasis of pregnancy by gestational age. *Am J Obstet Gynecol.* 2015;212(5):667.e1-5. doi: 10.1016/j.ajog.2015.02.012.
- Batsry L, Zloty K, Kalter A, Baum M, Mazaki-Tovi S, Yinon Y. Perinatal outcomes of intrahepatic cholestasis of pregnancy in twin versus singleton pregnancies: is plurality associated with adverse outcomes? *Arch Gynecol Obstet.* 2019;300(4):881-7. doi: 10.1007/s00404-019-05247-0.
- Güney E, Uçar T. Effect of the fetal movement count on maternal and fetal attachment. *Jpn J Nurs Sci.* 2019;16(1):71-9. doi: 10.1111/jjns.12214.
- Wood AM, Livingston EG, Hughes BL, Kuller JA. Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy: A Review of Diagnosis and Management. *Obstet Gynecol Surv.* 2018;73(2):103-9. doi: 10.1097/OGX.0000000000000524.
- Geenes V, Chambers J, Khurana R, Wikström Shemer E, Sia W, Mandair D et al. Rifampicin in the treatment of severe intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2015;189:59-63. doi: 10.1016/j.ejogrb.2015.03.020.
- Chappell LC, Chambers J, Dixon PH, Dorling J, Hunter R, Bell JL, et al. Ursodeoxycholic acid versus placebo in the treatment of women with intrahepatic cholestasis of pregnancy (ICP) to improve perinatal outcomes: protocol for a randomised controlled trial (PITCHES). *Trials.* 2018;19(1):657.
- Ovadia C, Sajous J, Seed PT, Patel Kajol, Williamson Nicholas J, Attilakos G, et al. Ursodeoxycholic acid in intrahepatic cholestasis of pregnancy: a systematic review and individual participant data meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2021;6(7):547-58. doi: 10.1016/S2468-1253(21)00074-1.
- Bowlus CL, Kenney JT, Rice G, Navarro R. Primary biliary cholangitis: medical and specialty pharmacy management update. *J Manag Care Spec Pharm.* 2016;22(10-a-s Suppl.):3-15. doi: 10.18553/jmcp.2016.22.10-a-s.3.
- Chappell LC, Chambers J, Thornton JG, Williamson C. Does ursodeoxycholic acid improve perinatal outcomes in women with intrahepatic cholestasis of pregnancy? *BMJ.* 2018;360:k104. doi: 10.1136/bmj.k104.
- Zhang Y, Lu L, Victor DW, Xin Y, Xuan S. Ursodeoxycholic Acid and S-adenosylmethionine for the Treatment of Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy: A Meta-analysis. *Hepat Mon.* 2016;16(8):e38558. doi: 10.5812/hepatmon.38558.
- Wunsch E, Raszeja-Wyszomirska J, Barbier O, Milkiewicz M, Krawczyk M, Milkiewicz P. Effect of S-adenosyl-L-methionine on liver biochemistry and quality of life in patients with primary biliary cholangitis treated with ursodeoxycholic acid. A prospective, open label pilot study. *J Gastrointest Liver Dis.* 2018;27(3):273-9. doi: 10.15403/jgld.2014.1121.273.icz.
- Bryant J, Jamil RT, Thistle J. Fetal Movement [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470566/>.

Стаття надійшла до редакції 10.05.2022. – Дата першого рішення 16.05.2022. – Стаття подана до друку 15.06.2022

# Тактика ведення вагітності, пологів та післяпологового періоду у пацієнток пізнього репродуктивного віку з вагітністю, яка настала за допомогою допоміжних репродуктивних технологій

А.М. Рубінштейн

Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, м. Київ  
ТОВ «Пологовий будинок «Лелека», м. Київ

**Мета дослідження:** зниження частоти акушерських та перинатальних ускладнень у жінок пізнього репродуктивного віку, вагітність яких настала за допомогою допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ).

**Матеріали та методи.** Обстежено 150 жінок пізнього репродуктивного віку з одноплідною вагітністю у головному передлежанні плода, які народжували вперше, без тяжкої соматичної та гінекологічної патології і вад розвитку плода. Усіх пацієнток рандомним методом було розподілено на три групи: основна група (50 вагітних після програми ДРТ ( $n_1$ ), яким застосовували сформований алгоритм – діагностика, профілактика і терапія гестаційної анемії, діагностика та профілактика інтранатальних ускладнень, профілактика пролонгованої вагітності, профілактика геморагічних ускладнень, скринінг, профілактика і терапія перинатальних психологічних порушень); група порівняння (50 пацієнток з ДРТ-вагітністю,  $n_2$ ), контрольна група (50 пацієнток зі спонтанною вагітністю,  $n_3$ ).

Вагітність, пологи та післяпологовий період у пацієнток групи порівняння та контрольної групи вели відповідно до наказів МОЗ України. Усім жінкам проведено повне клініко-лабораторне обстеження під час вагітності, пологів та у післяпологовий період та вивчення рівня тривожності, якості сну та оцінювання розвитку післяпологової депресії. **Результати.** З прогресуванням вагітності відсоток пацієнток із діагнозом гестаційної анемії суттєво знизився в основній групі та становив 2,0% проти 30,0% у групі порівняння та 18,0% – у контрольній групі ( $p_{1,2}; p_{1,3} < 0,05$ ). У післяпологовий період частота анемії також була значно нижчою в основній групі, ніж у групі порівняння та контрольній групі.

Індукцію пологів у терміні 40–41 тиж провели 26% пацієнток групи порівняння та 14% – контрольної групи, у цьому самому терміні 20% пацієнток основної групи за відсутності спонтанного початку регулярної пологової діяльності було виконано плановий кесарів розтин. Достовірної різниці між частотою нормальних пологів та кесарева розтину в основній групі та групі порівняння не встановлено, проте екстенсивна частота ургентного кесарева розтину була суттєво нижчою в основній групі та становила 52% проти 83,3% у групі порівняння та 86,7% – у контрольній групі ( $p_{1,2}; p_{1,3} < 0,05$ ).

Середній об'єм крововтрати в основній групі був достовірно менший, ніж у групі порівняння, – 300,0 (250,0; 642,5) мл проти 690,0 (300,0; 800,0) мл ( $p_{1,2} < 0,001$ ) та суттєво не відрізнявся від цього показника у контрольній групі – 300,0 (250,0; 600,0) мл. Середні об'єми крововтрати окремо під час вагінальних пологів та кесарева розтину в основній групі також були значуще нижчими, ніж у групі порівняння, та становили 250,0 (200,0; 280,0) мл проти 300,0 (255,0; 350,0) мл ( $p_{1,2} = 0,004$ ) та 650,0 (610,0; 740,0) мл проти 750,0 (700,0; 800,0) мл ( $p_{1,2} = 0,01$ ) відповідно.

З прогресуванням вагітності пацієнтки групи порівняння та контрольної групи були більш схильними до проявів високої тривожності та порушень сну. Для пацієнток групи порівняння, на відміну від жінок основної групи, було притаманне істотне збільшення часу, потрібного для засинання, підвищення частоти прокидань протягом ночі, жінки частіше потребували снодійні препарати та скаржилися на надмірну сонливість протягом дня і відповідно мали значно нижчі показники суб'єктивного оцінювання якості сну. У терміні 35–37 тиж вагітності частка пацієнток із високими рівнями реактивної та особистісної тривожності була значно нижчою в основній групі, ніж у групі порівняння (28,0% проти 66,0% та 14,0% проти 52,0% відповідно;  $p_{1,2} < 0,05$ ).

Одразу після пологів рівні як реактивної, так і особистісної тривожності дещо знизилися в усіх групах дослідження, проте достовірність різниці залишилася стаєю. Частка пацієнток із помірним ризиком розвитку постнатальної депресії становила 16% в основній групі, 36% – у групі порівняння ( $p_{1,2} < 0,05$ ) та 20% – у контрольній групі. Через 6–8 тиж після пологів на фоні набуття необхідного досвіду спостерігається помірне покращення якості сну та суттєве зниження рівнів тривожності в усіх групах дослідження. Частка пацієнток із помірним ризиком розвитку депресії у цьому терміні залишалася нижчою в основній групі, ніж у групі порівняння (12% проти 38%;  $p_{1,2} < 0,05$ ), у контрольній групі цей показник становив 18%.

**Висновки.** У ході дослідження доведена доцільність, ефективність та безпечність сформованого лікувально-діагностичного алгоритму профілактики акушерських та перинатальних ускладнень у пацієнток пізнього репродуктивного віку, у яких вагітність настала після застосування ДРТ.

**Ключові слова:** пізній репродуктивний вік, допоміжні репродуктивні технології, гестаційна анемія, масивна акушерська кровотеча, перинатальна депресія.



## Management of pregnancy, delivery, and postpartum in patients of advanced maternal age with pregnancies obtained by assisted reproductive technologies

A.M. Rubinstein

**The objective:** to reduce the frequency of obstetrical and perinatal complications in women of late reproductive age, whose pregnancy occurred with the help of assisted reproductive technologies (ART).

**Materials and methods.** 150 nulliparous women of late reproductive age with a singleton pregnancy and fetal head presentation without severe somatic and gynecological pathology and fetal malformations, were examined. All patients were randomly divided into three groups: the main group (50 pregnant women after the ART program ( $n_1$ ), who received the developed algorithm – diagnosis, prevention and therapy of gestational anemia, diagnosis and prevention of intranatal complications, prevention of prolonged pregnancy, prevention of hemorrhagic complications, screening, prevention and therapy of perinatal psychological disorders; comparison group (50 patients with ART pregnancy,  $n_2$ ), and control group (50 patients with spontaneous pregnancy,  $n_3$ ).

Pregnancy, childbirth and the postpartum period in the patients of the comparison group and the control group were conducted in accordance with the orders of the Ministry of Health of Ukraine. All women had a complete clinical and laboratory examination during pregnancy, childbirth and in the postpartum period, as well as a study of the level of anxiety, sleep quality, and assessment of the development of postpartum depression.

**Results.** During the pregnancy course the percentage of patients with gestational anemia significantly decreased in the main group and was 2.0% versus 30.0% in the comparison group and 18.0% in the control group ( $p_{1,2}; p_{1,3} < 0.05$ ). In the postpartum period, the rate of anemia was also significantly lower in the main group than in the comparison and control groups.

26% of patients in the comparison group and 14% – in the control group had labor induction in the term of 40–41 weeks, in the same gestational term 20% of patients in the main group were delivered by the plan caesarean section because of the absence of spontaneous onset of regular labor activity. There was no significant difference in the frequency of normal delivery and cesarean section between the main and comparison groups, but the extensive frequency of urgent cesarean section was significantly lower in the main group and it was 52% versus 83.3% in the comparison group and 86.7% – in the control group ( $p_{1,2}; p_{1,3} < 0.05$ ). The mean volume of blood loss in the main group was significantly less than in the comparison group – 300.0 (250.0; 642.5) ml versus 690.0 (300.0; 800.0) ml ( $p_{1,2} < 0.001$ ) and did not significantly differ from this indicator in the control group – 300.0 (250.0; 600.0) ml. Mean volumes of blood loss separately during vaginal delivery and caesarean section in the main group were also significantly lower than in the comparison group, and were 250.0 (200.0; 280.0) ml versus 300.0 (255.0; 350.0) ml ( $p_{1,2} = 0.004$ ) and 650.0 (610.0; 740.0) ml versus 750.0 (700.0; 800.0) ml ( $p_{1,2} = 0.01$ ), respectively.

As pregnancy progressed, the patients in the comparison and control groups were more prone to high anxiety and sleep disturbances. For the patients of the comparison group, in contrast to the women of the main group, there was a significant increase in the time required to fall asleep, the frequency of awakenings during the night, women more often needed to use sleeping pills and complained of excessive sleepiness during the day and, accordingly, had significantly lower indicators of subjective evaluation sleep quality. At 35–37 weeks of pregnancy, the rate of patients with high levels of state and trait anxiety was significantly lower in the main group than in the comparison group (28.0% vs. 66.0% and 14.0% vs. 52.0%, respectively;  $p_{1,2} < 0.05$ ).

Immediately after delivery, levels of both state and trait anxiety decreased slightly in all study groups, but the validity of the differences remained constant. The frequency of patients with a moderate risk of the postnatal depression development was 16% in the main group, 36% – in the comparison group ( $p_{1,2} < 0.05$ ) and 20% – the control one. In 6-8 weeks after childbirth, on the background of gaining the necessary experience, there is a moderate improvement in the quality of sleep and a significant decrease in anxiety levels in all groups. The rate of patients with a moderate risk of depression development in this term remained lower in the main group than in the comparison group (12% vs. 38%;  $p_{1,2} < 0.05$ ), in the control group this indicator was 18%.

**Conclusions.** The study proved the feasibility, efficacy, and safety of the treatment and diagnostic algorithm for prevention the obstetrical and perinatal complications in patients in late reproductive age who became pregnant after the use of ART.

**Keywords:** late reproductive age, assisted reproductive technologies, gestational anemia, massive obstetric bleeding, perinatal depression.

Стратифікація ризиків в медицині є одним з основних напрямків профілактики ускладнень та покращення якості життя пацієнтів. Особливо важливим даний профілактичний напрям вважають в акушерській практиці, де у фокусі уваги лікарів перебувають два, а іноді й більше життів. Згідно з аналізом перинатальних показників, за останні десятиріччя сформувався відносно нова когорта пацієнток високого ризику – жінки пізнього репродуктивного віку з вагітністю, яка настала внаслідок використання допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ) [1–3].

Зазвичай ці жінки здобули хороше соціальне положення та певну фінансову стабільність, проте відповідно до віку мають певні хронічні патології, які можуть ускладнювати перебіг вагітності та пологів, часто перших [4, 5]. Окрім цього, пізній репродуктивний вік характеризується вагомим зниженням фертильності та

відповідно підвищенням частоти використання ДРТ для настання бажаної вагітності [6–10].

Жінки пізнього репродуктивного віку після програм ДРТ, особливо за умови перших пологів, відповідно до результатів наших ретроспективних досліджень, мають удвічі вищі шанси на ургентний кесарів розтин та утричі вищі шанси на патологічні пологи, а у разі індукованих пологів частота патологічних розроджень становить 76,5%. Ризик розвитку масивної акушерської кровотечі для цих пацієнток більше ніж у 5 разів вищий, ніж у пацієнток цього самого віку зі спонтанною вагітністю, до того ж для цих жінок характерна висока частота гестаційної анемії [11, 12]. Окрім цього, для даної когорти жінок притаманні високі рівні тривожності та виражені порушення сну під час вагітності та у післяпологовий період [12–16].

**Мета дослідження:** зниження частоти акушерських та перинатальних ускладнень у пацієнок пізнього репродуктивного віку з вагітністю, яка настала за допомогою ДРТ.

### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

З метою профілактики акушерських і перинатальних ускладнень у жінок пізнього репродуктивного віку з вагітністю, яка настала внаслідок застосування ДРТ, було сформовано діагностично-лікувальний алгоритм ведення таких пацієнок. В основу алгоритму поклали: концепція менеджменту крові пацієнта; настанови МОЗ України, Британського королівського коледжу акушерів та гінекологів, Британського комітету зі стандартів в гематології, Швейцарського товариства гінекології та акушерства щодо профілактики і терапії гестаційної та післяпологової анемії [17–21]; міжнародні настанови та рекомендації Американського коледжу акушерів-гінекологів щодо скринінгу, профілактики і терапії перинатальної депресії та інсомнії [22–24].

Алгоритм складається з наступних розділів:

- діагностика, профілактика і терапія гестаційної анемії;
- діагностика та профілактика інтранатальних ускладнень;
- профілактика пролонгованої вагітності;
- профілактика геморагічних ускладнень;
- скринінг, профілактика і терапія перинатальних психологічних порушень.

Для раннього виявлення та корекції латентного залізодефіциту впроваджені додаткові визначення рівнів феритину та лабораторних показників червоної крові у термінах гестації 28–30 тиж, 35–37 тиж та через 6–8 тиж після пологів. Рівні феритину нижче 30 мкг/л були показанням до призначення терапії препаратами заліза.

Вагінальні пологи у пацієнок пізнього репродуктивного віку після застосування ДРТ вели з постійним КТГ-моніторингом [25]. У терміні гестації 40–41 тиж у разі відсутності самостійного початку пологової діяльності, урахувавши вкрай низький відсоток нормальних індукованих пологів [11], тактику ведення пологів змінювали на користь планового кесарева розтину. Беручи до уваги високі шанси розвитку акушерської кровотечі, одразу після перетину пуповини з профілактичною метою вводили препарати транексамової кислоти та карбетоцину [17, 18].

Визначення рівнів реактивної (РТ) та особистісної (ОТ) тривожності проводили за методикою Спілбергера у термінах гестації 22–24 тиж, 35–37 тиж, через 48–72 год та 6–8 тиж після пологів. Високим вважали рівень тривожності за оцінки 45 та більше балів.

Для оцінювання якості сну визначали Пітсбурзький індекс якості сну (PSQI) у цих самих термінах за виключенням терміну через 48–72 год після пологів. Порушення сну діагностували за оцінки 5 балів та більше, тяжку інсомнію діагностували у разі оцінки 10 та більше балів.

Скринінг проявів постнатальної депресії проводили через 48–72 год та 6–8 тиж після пологів за допомогою Единбурзької шкали післяпологової депресії (EPDS). Помірний ризик розвитку постнатальної депресії мали пацієнтки з оцінкою 10–12 балів, високий

ризик розвитку депресії визначали у пацієнок з оцінкою 13 та більше балів.

На етапі постскринінгових консультацій пацієнок навчали основам медитаційних технік концентрації та релаксації. У разі високих рівнів тривожності під час консультування застосовували техніки когнітивно-поведінкової терапії [23, 24], за потреби до консультування пацієнок залучали психотерапевта.

У дослідженні брали участь 150 жінок пізнього репродуктивного віку з одноплідною вагітністю у головному передлежанні, які народжували вперше без тяжкої соматичної та гінекологічної патології і вад розвитку плода. Пацієнок було розподілено на три групи:

- 1) основна група ( $n_1=50$ ) – пацієнтки з вагітністю, що настала у результаті використання ДРТ, у яких застосовували сформований діагностично-лікувальний алгоритм профілактики;
- 2) група порівняння ( $n_2=50$ ) – пацієнтки з вагітністю, яка настала у результаті використання ДРТ, вагітність, пологи та післяпологовий період у яких вели відповідно до наказів МОЗ України [19];
- 3) контрольна група – ( $n_3=50$ ) пацієнтки зі спонтанною вагітністю, вагітність, пологи та післяпологовий період у яких вели відповідно до наказів МОЗ України [19].

Було проведено описовий аналіз безперервних змінних з нормальним розподілом, виражених як середні значення та стандартні відхилення. Для вибірок з ненормальним розподілом порівнювали медіану ( $Me$ ), нижній ( $Q_1$ ) і верхній ( $Q_3$ ) квартилі (25-й та 75-й процентилі). Категоріальні змінні виражали у відсотках.

Значущість різниці у пропорціях визначали за допомогою дисперсійного аналізу (ANOVA) для безперервних змінних з нормальним розподілом, рангового дисперсійного аналізу за Kruskal–Wallis для двох незалежних груп, які не відповідають нормальному розподілу, та критеріїв  $\chi^2$ -квадрат і точного критерію Фішера для категоріальних змінних. Рівень статистичної значущості встановлено на рівні  $p<0,05$ .

### РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Групи дослідження були репрезентативними за соціальним та економічним статусом, соматичним анамнезом, віком, групою крові та резус-фактором. Для гінекологічного анамнезу пацієнок основної групи та групи порівняння характерними були запальні захворювання та оперативні втручання на органах малого таза. Етіопатогенетична структура безпліддя не мала суттєвих відмінностей у цих групах.

У терміні 28–30 тиж частка пацієнок з лабораторно підтвердженим дефіцитом заліза за відсутності проявів анемії становила 34,0% в основній групі. Кількість пацієнок з лабораторно підтвердженим діагнозом гестаційної анемії не мала достовірних відмінностей у групах дослідження (рис. 1).

У терміні 35–37 тиж відсоток пацієнок з діагнозом гестаційної анемії був суттєво нижчий в основній групі та становив 2,0% проти 30,0% у групі порівняння та 18,0% – у контрольній групі ( $p_{1,2}, p_{1,3}<0,05$ ;  $p_{2,3}>0,05$ ).

Кількість пацієнток з лабораторно підтвердженим дефіцитом заліза без проявів анемії не мала суттєвих відмінностей у групах дослідження. Середні рівні феритину становили 30,75 (26,4; 41,0) мкг/л в основній групі, 25,15 (16,95; 32,25) мкг/л у групі порівняння та 30,7 (17,95; 35,9) мкг/л у контрольній групі ( $p_{1,2} = 0,002$ ;  $p_{2,3} > 0,05$ ;  $p_{1,3} = 0,026$ ).

Частота анемії у післяпологовий період була значно нижчою в основній групі, ніж у групі порівняння та контрольній групі ( $p_{1,2}$ ;  $p_{1,3} < 0,05$ ;  $p_{2,3} > 0,05$ ). Середні рівні феритину в основній групі також були вищими порівняно з іншими групами дослідження (31,6 (28,5; 35,45) мкг/л проти 23,2 (19,05; 31,28) мкг/л у групі порівняння та 25,15 (19,43; 33,05) мкг/л у контрольній групі ( $p_{1,2} < 0,0001$ ;  $p_{2,3} > 0,05$ ;  $p_{1,3} = 0,007$ )).

Необхідно зазначити, що клінічні та лабораторні прояви передозування препаратами заліза не були виявлені у жодної з пацієнток груп дослідження.

За результатами порівняння термінів пологів у групах дослідження не виявлено суттєвої різниці кількості передчасних пологів та пологів у терміні 37–40 тиж. Індукування пологів у терміні 40–41 тиж провели у 26% пацієнток групи порівняння та 14% пацієнток контрольної групи ( $p_{2,3} > 0,05$ ). У цьому самому терміні у 20% пацієнток основної групи за відсутності спонтанного початку регулярної пологової діяльності було виконано плановий кесарів розтин.

Не спостерігалось достовірної різниці у показниках частоти нормальних пологів та кесаревих розтинів в основній групі та групі порівняння (рис. 2); у контрольній групі кількість нормальних пологів була суттєво більшою, ніж в інших групах дослідження ( $p_{1,3}$ ;  $p_{2,3} < 0,05$ ;  $p_{1,2} > 0,05$ ).

У той самий час екстенсивна частота ургентного кесарева розтину була суттєво нижчою в основній групі та становила 52% проти 83,3% у групі порівняння та 86,7% у контрольній групі ( $p_{1,2}$ ;  $p_{1,3} < 0,05$ ;  $p_{2,3} > 0,05$ ). Відносно високий відсоток ургентних кесаревих розтинів пояснюється особливостями організації дослідження (більшість показань до планового оперативного розродження не відповідають критеріями включення до дослідження).

Кесарів розтин з приводу невдалої індукції пологів виконали у 10% пацієнток групи порівняння та 6,7% пацієнток контрольної групи. Основними показаннями до ургентного кесарева розтину в усіх групах дослідження були майже у рівних частках дистрес плода, слабкість пологової діяльності та клінічно вузький таз.

Середній об'єм крововтрати в основній групі був достовірно менший, ніж у групі порівняння, – 300,0 (250,0; 642,5) мл проти 690,0 (300,0; 800,0) мл ( $p_{1,2} < 0,001$ ) та суттєво не відрізнявся від показника контрольної групи – 300,0 (250,0; 600,0) мл ( $p_{1,3} > 0,05$ ). Середні об'єми крововтрати окремо під час вагінальних пологів та кесарева розтину в основній групі також були суттєво нижчими, ніж у групі порівняння, і становили 250,0 (200,0; 280,0) мл проти 300,0 (255,0; 350,0) мл ( $p_{1,2} = 0,004$ ) та 650,0 (610,0; 740,0) мл проти 750,0 (700,0; 800,0) мл ( $p_{1,2} = 0,01$ ) відповідно.

Під час аналізу перинатальних показників не фіксували суттєвих відмінностей середніх значень антропоме-

тричних показників та оцінок новонароджених за шкалою Апгар на 1-й та 5-й хвилини у групах дослідження. Проте у групі порівняння четверо новонароджених мали оцінки 5 та менше балів за шкалою Апгар на 1-й хвилині життя, натомість в основній групі усі новонароджені були оцінені вище 5 балів, у контрольній групі один новонароджений мав оцінку 5 балів на 1-й хвилині.

За результатами оцінювання психологічного стану вагітних не було виявлено суттєвих відмінностей щодо рівнів тривожності та якості сну пацієнток груп дослідження у терміні 22–24 тиж. Проте з прогресуванням вагітності пацієнтки групи порівняння та контрольної групи були більш схильними до проявів високої тривожності та порушень сну.

Середні оцінки якості сну за шкалою PSQI у терміні 35–37 тиж в основній групі становили  $6,28 \pm 1,96$  проти  $8,68 \pm 1,89$  у групі порівняння та  $8,0 \pm 1,7$  у контрольній групі ( $p_{1,2}$ ;  $p_{1,3} < 0,05$ ;  $p_{2,3} > 0,05$ ). Кількість пацієнток з тяжкою інсомнією (10 та більше балів за PSQI) становила 6% в основній групі проти 26% у групі порівняння ( $p_{1,2} < 0,05$ ) та суттєво не відрізнялася від 18% у контрольній групі ( $p_{1,3} > 0,05$ ).

Компонентний аналіз показників якості сну зафіксував зниження тривалості та ефективності сну у пацієнток всіх груп дослідження. Для пацієнток групи порівняння, на відміну від основної групи, було притаманне істотне збільшення часу, потрібного для засинання ( $1,82 \pm 0,63$  проти  $1,32 \pm 0,47$ ;  $p_{2,1} < 0,05$ ), підвищення частоти прокидань протягом ночі ( $1,72 \pm 0,57$  проти  $1,4 \pm 0,53$ ;  $p_{2,1} < 0,05$ ); ці жінки потребували снодійні препарати ( $1,2 \pm 0,64$  проти  $0,42 \pm 0,07$ ;  $p_{2,1} < 0,05$ ) та часто скаржилися на надмірну сонливість протягом дня ( $1,6 \pm 0,57$  проти  $1,24 \pm 0,62$ ;  $p_{2,1} < 0,05$ ) і відповідно мали значно нижчі показники суб'єктивного оцінювання якості сну ( $1,46 \pm 0,82$  проти  $1,08 \pm 0,75$ ;  $p_{1,2} < 0,05$ ).

Середні показники РТ у ці терміни в основній групі становили  $43,44 \pm 3,57$  проти  $49,96 \pm 6,2$  у групі порівняння та  $44,9 \pm 4,65$  у контрольній групі ( $p_{1,2}$ ;  $p_{1,3} < 0,05$ ;  $p_{2,3} > 0,05$ ). Показники ситуативної тривожності у цей самий час також були суттєво нижчими в основній групі та становили  $41,88 \pm 3,01$  проти  $45,46 \pm 3,09$  у групі порівняння та  $43,52 \pm 3,99$  у контрольній групі ( $p_{1,2}$ ;  $p_{2,3}$ ;  $p_{1,3} < 0,05$ ). Частка пацієнток з високими рівнями реактивної та ситуативної тривожності була значно нижчою в основній групі, ніж у групі порівняння (28,0% проти 66,0% та 14,0% проти 52,0% відповідно;  $p_{1,2} < 0,05$ ;  $p_{1,3}$ ;  $p_{2,3} > 0,05$ ).

Одразу після пологів рівні як реактивної, так і особистісної тривожності дещо знизилися в усіх групах дослідження, проте достовірність різниць залишилася сталою. Помірне зниження показників тривожності може бути пояснено завершенням вагітності вдалими пологами та фактом народження бажаної очікуваної дитини. Ймовірно, на даному етапі високі рівні тривожності викликають побоювання щодо стану здоров'я новонародженого, подальшого його виховання та становлення (рис. 3). Психологічне консультування в цей момент надає можливість проговорити тривожні моменти, з'ясувати тригерні точки і отримати необхідні навички та інформацію.

Одразу після пологів частка пацієнток із середньою оцінкою 10–12 балів за EPDS (помірний ризик розвит-

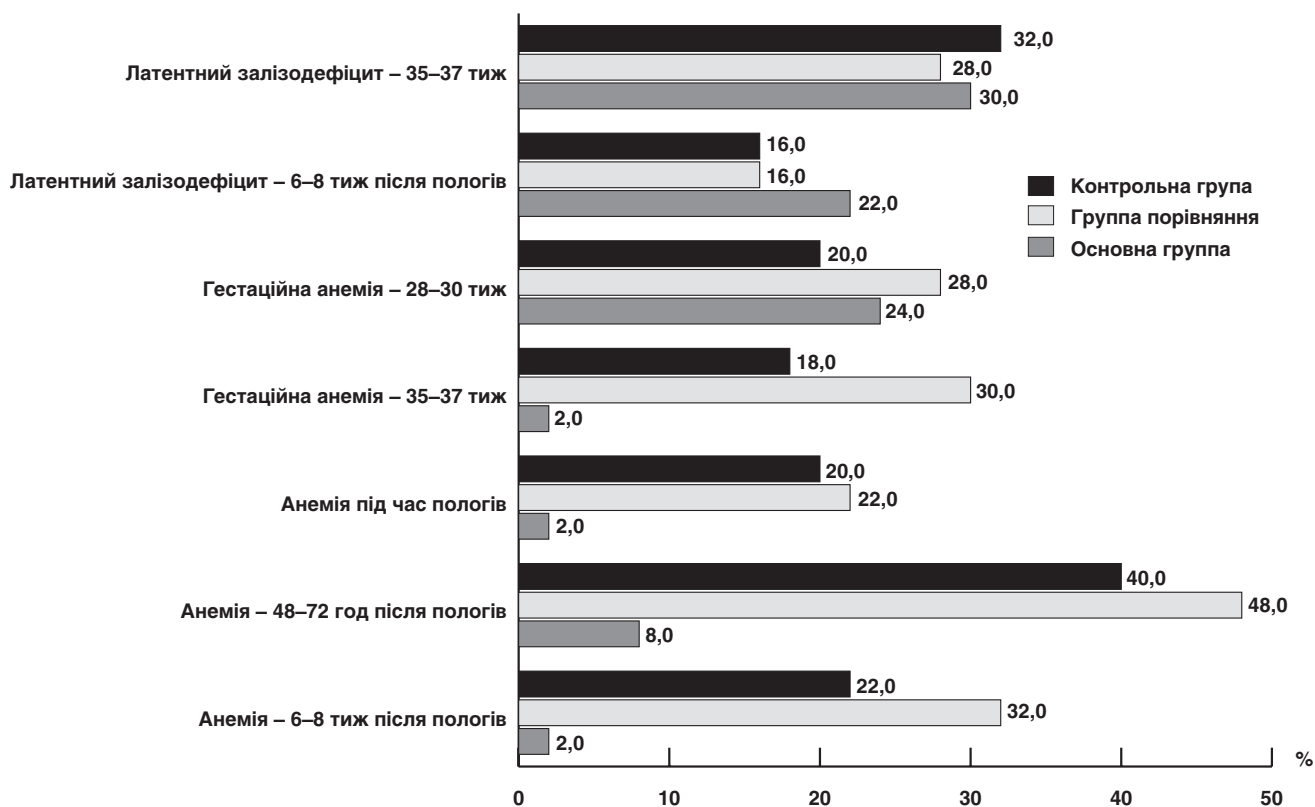


Рис. 1. Частота проявів гестаційної анемії та латентного залізодефіциту у групах дослідження, %

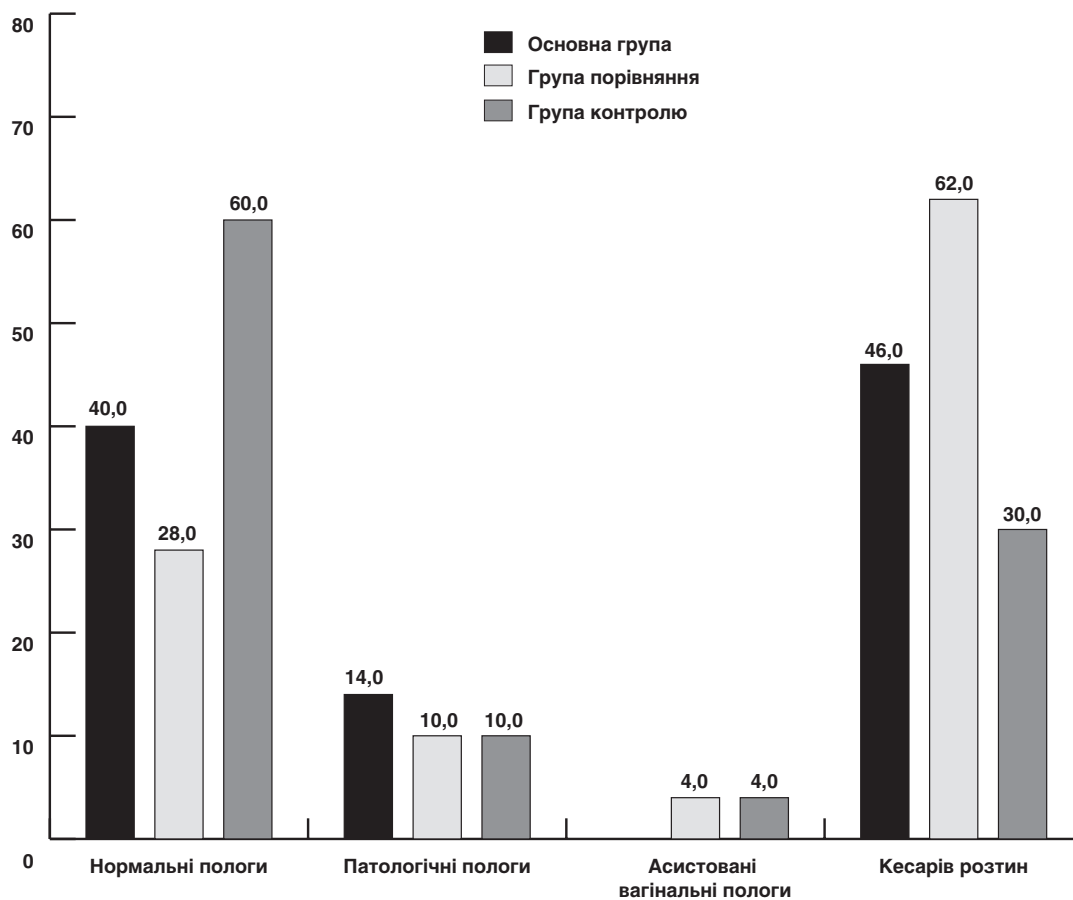
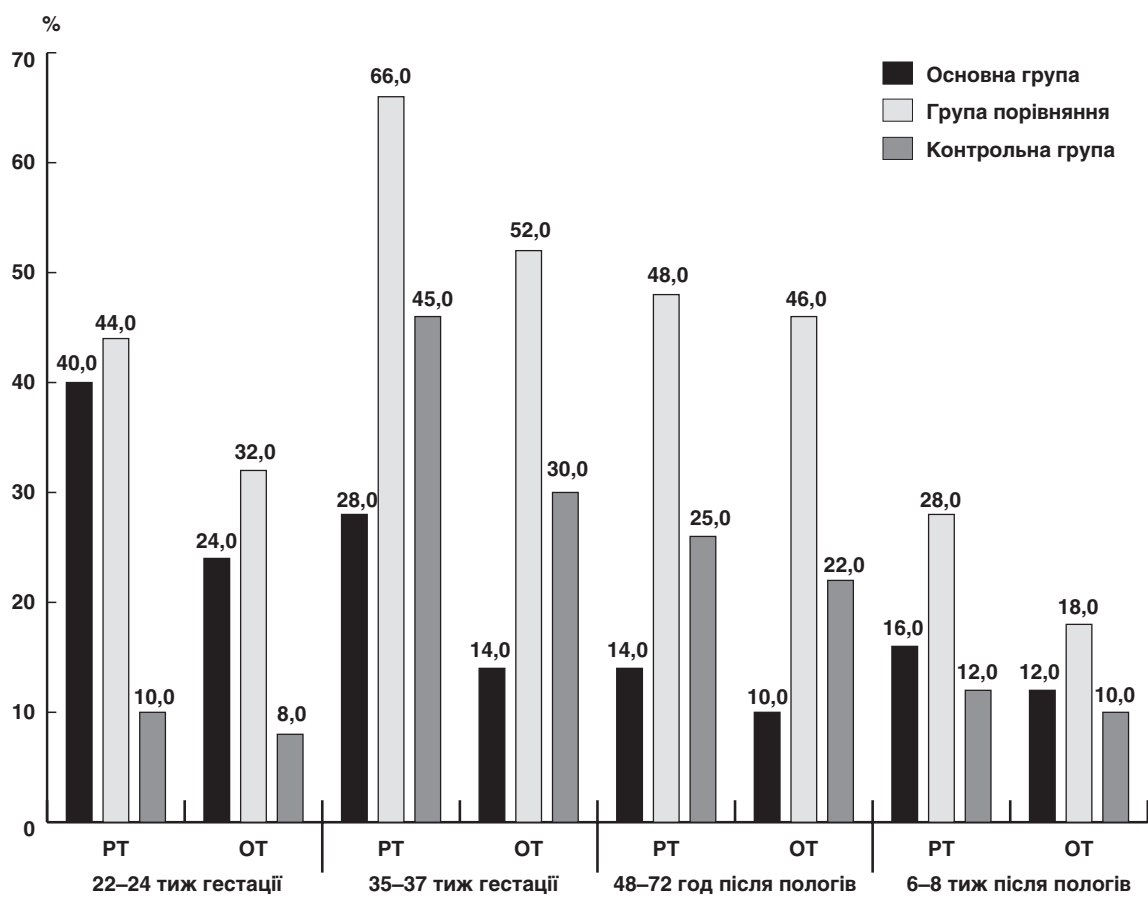


Рис. 2. Патогенетична структура пологів у групах дослідження, %



**Рис. 3. Розподіл пацієток з високими рівнями тривожності відповідно до терміну у групах дослідження, %**

ку постнатальної депресії) становила 16% в основній групі, 36% у групі порівняння та 20% у контрольній групі ( $p_{1,2} < 0,05$ ;  $p_{1,3}$ ;  $p_{2,3} > 0,05$ ). У групі порівняння було виявлено 3 (6%) пацієтки з високим ризиком розвитку постнатальних депресивних розладів, вони були проконсультовані психотерапевтом.

Через 6–8 тиж після пологів на фоні набуття необхідного досвіду спостерігається помірне покращення якості сну та суттєве зниження рівнів тривожності в усіх групах дослідження.

Середня оцінка якості сну залишалася істотно кращою в основній групі, ніж у групі порівняння та контрольній групі ( $6,46 \pm 1,74$  проти  $8,32 \pm 1,98$  та  $7,6 \pm 1,88$  відповідно;  $p_{1,2}$ ;  $p_{1,3}$ ;  $p_{2,3} > 0,05$ ). Прояви тяжкої інсомнії фіксували у 2% пацієток основної групи, 26% жінок групи порівняння та 16% пацієток контрольної групи ( $p_{1,2}$ ;  $p_{1,3} < 0,05$ ;  $p_{2,3} > 0,05$ ).

Аналіз компонентів сну підтвердив, що якість денного функціонування та суб'єктивне оцінювання якості сну серед пацієток основної групи мали суттєво кращу оцінку, ніж серед пацієток групи порівняння ( $1,18 \pm 0,39$  проти  $1,54 \pm 0,54$  та  $0,94 \pm 0,09$  проти  $1,32 \pm 0,74$  відповідно;  $p_{1,2} < 0,05$ ).

Необхідно також зазначити, що основною причиною порушення сну у породіль є порушення режиму сну та відпочинку у зв'язку з потребами грудного вигодовування. Саме під час післяпологового консультування окремо проводили корекцію добового графіку функціонування

та відпочинку, що дозволило пацієткам основної групи швидше адаптуватися до нової для них соціальної ролі.

Середні показники реактивної тривожності у ці самі терміни становили  $35,62 \pm 6,26$  в основній групі,  $42,32 \pm 4,69$  у групі порівняння та  $39,28 \pm 5,39$  у контрольній групі ( $p_{1,2}$ ;  $p_{2,3}$ ;  $p_{1,3} < 0,05$ ). Середні показники особистісної тривожності також залишалися достовірно нижчими в основній групі і становили  $37,26 \pm 5,35$  в основній групі проти  $42,4 \pm 4,37$  в групі порівняння та  $40,5 \pm 3,47$  у контрольній групі ( $p_{1,2}$ ;  $p_{2,3}$ ;  $p_{1,3} < 0,05$ ). Частка пацієток з високими рівнями тривожності також суттєво знизилася в усіх групах.

Частка пацієток з помірним ризиком розвитку депресії у цьому терміні залишалася більш низькою в основній групі, ніж у групі порівняння (12% проти 38%;  $p_{1,2} < 0,05$ ), у контрольній групі цей показник становив 18%.

## ВИСНОВКИ

У ході дослідження з'ясовано, що додаткове визначення рівня феритину в анте- та постнатальний період дозволяє на ранніх етапах діагностувати латентний дефіцит заліза і розпочати адекватну терапію препаратами заліза та не призводить до надмірного споживання заліза пацієткою.

Зміна способу розродження на плановий кесарів розтин за відсутності самостійного початку регулярної пологової діяльності у терміні 40–41 тиж суттєво знижує частку ур-

гентних операцій та не призводить до збільшення кількості кесаревих розтинів у цілому, що своєю чергою дозволяє мінімізувати акушерські та перинатальні ризики.

Планова профілактика масивної акушерської кровотечі за допомогою карбетоцину і транексамової кислоти дозволяє зменшити частку атонічних кровотеч, суттєво знизити об'єм крововтрати та відповідно є вторинною профілактикою щодо таких ускладнень післяпологового періоду, як анемія, гіпогалактія та висока тривожність.

Періодичні планові психологічні скринінги та консультування під час вагітності та після пологів дозво-

ляють виявити жінок з високими рівнями тривожності, вчасно надати їм допомогу та профілакувати чи почати терапію перинатальної депресії на етапі початкових проявів, уникавши таким чином тяжких психічних ускладнень та соціальних наслідків.

Отже, була доведена доцільність, ефективність та безпечність сформованого нами лікувально-діагностичного алгоритму профілактики акушерських та перинатальних ускладнень у пацієнок пізнього репродуктивного віку з вагітністю, яка настала у результаті використання ДРТ.

### Відомості про автора

**Рубінштейн Анна Мойсеївна** – аспірант кафедри акушерства та гінекології №1 Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, м. Київ, акушер-гінеколог ТОВ «Пологовий будинок «Лелека», м. Київ; тел.: (066) 005-88-81. E-mail: anshantar@gmail.com  
ORCID: 0000-0001-7827-9310

### Information about author

**Rubinshtein Anna M.** – PhD student of the Department of Obstetrics and Gynecology №1 of Shupik National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, obstetrician-gynecologist of Maternity Hospital «Leleka», Kyiv; tel.: (066) 005-88-81. E-mail: anshantar@gmail.com  
ORCID: 0000-0001-7827-9310

### ПОСИЛАННЯ

1. Waldenström U. Postponing parenthood to advanced age. *Ups J Med Sci.* 2016;121(4):235-43. doi: 10.1080/03009734.2016.1201553.
2. Pinheiro RL, Areia AL, Mota Pinto A, Donato H. Advanced Maternal Age: Adverse Outcomes of Pregnancy, A Meta-Analysis. *Acta Med Port.* 2019;32(3):219. doi:10.20344/amp.11057.
3. Laopaiboon M, Lumbiganon P, Intarut N, Mori R, Ganchimeg T, Vogel J. Advanced maternal age and pregnancy outcomes: a multicountry assessment. *BJOG: Int J Obstet Gynaecol.* 2014;121(1):49-56. doi:10.1111/1471-0528.12659.
4. Kahveci B, Melekoglu R, Evruke IC, Cetin C. The effect of advanced maternal age on perinatal outcomes in nulliparous singleton pregnancies. *BMC Pregnant Childbirth.* 2018;18(1):343. doi: 10.1186/s12884-018-1984-x.
5. Londero AP, Rossetti E, Pittini C, Cagnacci A, Driul L. Maternal age and the risk of adverse pregnancy outcomes: a retrospective cohort study. *BMC Pregnant Childbirth.* 2019;19(1):261. doi: 10.1186/s12884-019-2400-x.
6. Luke B. Pregnancy and birth outcomes in couples with infertility with and without assisted reproductive technology: with an emphasis on US population-based studies. *American Journal of Obstetrics and Gynecology.* 2017;217(3):270-81. doi: 10.1016/j.ajog.2017.03.012.
7. Zaliska O, Stasiv K, Maksymovych N, Hrynkyi Y. The trends of assisted reproductive technologies and cost for ovarian stimulation protocols in Ukraine. *Pharmacia.* 2020;67(4):269-76.
8. Dakhno FV, Kaminskohe W, Yuzka OM. Dopomizhni reproduktyvni tekhnolohiyi likuvannya bezpliddya: navch. posib dlya likariv-slukhachiv zakladiv (fakultetiv) pisyadyplomnoyi osvity. Kyiv: 2011. 338 s.
9. Vdovychenko YUP, Talko OV. Shlyakhy znyzhennya akusherskykh ta perynatalnykh uskladnen u zhinok vikom ponad 40 rokiv. *Perynatol Pediatr.* 2003;2:12-6.
10. Khmil CV, Korda IV, Mykula RP, Khmil MS. Vik patsiyentok yak odyn iz faktoriv ryzyku nevdaylykh sprob u tsykladkh ekstrakorporalnoho zaplydnennya (analitichnyy ohlyad literatury). *Visnyk sotsial hihiyeny ta orhanizatsiyi okhorony zdorov'ya Ukr.* 2017;4:110-5.
11. Rubinshtein AM, Golyanovskiy OV. Obstetric outcomes in women of advanced maternal age after assisted reproduction. *Clin Experimental Obstet Gynecol.* 2021;48(4):893-900. doi: 10.31083/j.ceog4804141.
12. Holyanovskyy O, Rubinshteyn A. Profilyaktyka akusherskykh ta perynatalnykh uskladnen u vahitnykh piznoho reproduktyvnoho viku pislya zastosuvannya dopomizhnykh reproduktyvnykh tekhnolohiy. *Perynatolohiya ta reproduktolohiya: vid naukovykh doslidzhen do praktyky.* 2022;2(1):83-95. doi: 10.52705/2788-6190-2022-01-8.
13. Rubinshtein A, Golyanovskiy O. Prevention of perinatal mental disorders in women of advanced maternal age with pregnancy resulted from assisted reproduction. *EUREKA: Health Sci* 2022;(2):10-6. doi: 10.21303/2504-5679.2022.002372.
14. Bayrampour H, Vinturache A, Hetherington E, Lorenzetti DL, Tough S. Risk factors for antenatal anxiety: A systematic review of the literature. *J Reprod Infant Psychol J.* 2018;36(5):476–503. doi: 10.1080/02646838.2018.1492097.
15. Tsakiridis I, Bousi V, Dagklis Th, Sardeii Ch, Nikolopoulou V, Papazisis G. Epidemiology of antenatal depression among women with high-risk pregnancies due to obstetric complications: a scoping review. *Arch Gynecol Obstet.* 2019;300(4):849-59. doi: 10.1007/s00404-019-05270-1.
16. Sedov ID, Anderson NJ, Dhillon AK, Tomfohr-Madsen LM. Insomnia symptoms during pregnancy: a meta-analysis. *J Sleep Res.* 2021;30(1):13207. doi: 10.1111/jsr.13207.
17. Surbek D, Vial Y, Girard T, Breyman C, Bencaiova GA, Baud D, et al. Patient blood management (PBM) in pregnancy and childbirth: literature review and expert opinion. *Arch Gynecol Obstet.* 2020;301(2):627-41. doi: 10.1007/s00404-019-05374-8.
18. Munoz M, Stensballe J, Ducloy-Bouthors AS, Bonnet MP, De Robertis E, Fornet I, et al. Patient blood management in obstetrics: prevention and treatment of postpartum haemorrhage. A NATA consensus statement. *Blood Transfus.* 2019;17(2):112-36. doi: 10.2450/2019.0245-18.
19. Ministerstvo osvity i nauky Ukrainy. Pro zatverdzhennya ta vprovadzhennya medyko-tekhnolohichnykh dokumentiv zi standartyzatsiyi medychnoyi dopomohy pry zalizodefitsytniy anemiyi. 2015. nakaz № 709. 2015 Lyst 02. Dostupno na: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0709282-15#Text>.
20. Bothwell TH. Iron requirements in pregnancy and strategies to meet them. *Am J Clin Nutr.* 2000;72(1 Suppl):257s-64s. doi: 10.1093/ajcn/72.1.257S.
21. Pavord S, Daru J, Prasannan N, Robinson S, Stanworth S, Girling J, et al. UK guidelines on the management of iron deficiency in pregnancy. *Br J Haematol.* 2019;188(6):819-30. doi: 10.1111/bjh.16221.
22. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Committee Opinion No. 757 Screening for perinatal depression. *Obstet Gynecol.* 2018;132:e208-12. doi: 10.1097/AOG.0000000000002927.
23. Accortt EE, Wong MS. It is time for routine screening for perinatal mood and anxiety disorders in obstetrics and gynecology settings. *Obstet Gynecol Surv.* 2017;72(9):553-68. doi: 10.1097/OGX.0000000000000477.
24. Thorsness KR, Watson C, LaRusso EM. Perinatal anxiety: approach to diagnosis and management in the obstetric setting. *Am J Obstet Gynecol.* 2018;219(4):326-45. doi: 10.1016/j.ajog.2018.05.017.
25. National Institute for Health and Clinical Excellence. NICE Clinical Guideline 55. Intrapartum care: Care of healthy women and their babies during childbirth. London: NICE guideline on intrapartum care CG; 2017. 55 p. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/qs105/resources/intrapartum-care-pdf75545239323589>.

Стаття надійшла до редакції 09.05.2022. – Дата першого рішення 12.05.2022. – Стаття подана до друку 16.06.2022

# Неінвазивні прогностичні маркери ризику передчасного розриву плодових оболонок при недоношеній вагітності

К.С. Любомирська<sup>1,2</sup>, В.Г. Сюсюка<sup>1,2</sup>, Ю.Я. Круть<sup>1</sup>, О.Д. Кирилук<sup>1,2</sup>, Н.Г. Ізбицька<sup>1</sup>, Н.Ю. Богуславська<sup>1,2</sup>, О.В. Бабінчук<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Запорізький державний медичний університет

<sup>2</sup>КНП «Обласний перинатальний центр» ЗОР, м. Запоріжжя

**Мета дослідження:** визначення прогностичної значущості неінвазивних маркерів ендогенної інтоксикації для визначення ризику передчасного розриву плодових оболонок (ПРПО) у терміні гестації 26–34 тиж.

**Матеріали та методи.** У процесі дослідження пацієнтки були розподілені на дві групи: 1-а (основна) група – 80 жінок з ПРПО у 26–34 тиж вагітності та 2-а (контрольна) група – 50 жінок із фізіологічним перебігом вагітності та терміновими пологами без ускладнень. Середній вік обстежених жінок становив 29,60±6,30 року.

Для визначення діагностичної цінності рівня гематологічних показників (концентрації лейкоцитів (WBC), гранулоцитів (GRAN), лімфоцитів (LYM) у периферійній крові) та індексів ендогенної інтоксикації (EI) як предикторів ПРПО та ініціації передчасних пологів у терміні гестації 26–34 тиж проведено ROC-аналіз і встановлено середню якість цих прогностичних факторів ( $p < 0,001$ ).

**Результати.** Оптимальна точка відсічки (cut-off value) для прогнозування ПРПО при недоношеній вагітності за критерієм максимального балансу між чутливістю і специфічністю відповідала для WBC більше 12,3<sup>9</sup>/л, LYM – менше 19 %, GRAN – більше 76 %, NLR – більше 3,87, лейкоцитарного індексу інтоксикації (ЛІІ) Кальф-Каліфа – більше 3,42, ЛІІ Островського – більше 2,76. Установлено, що площа під кривою (AUROC) становила 0,786 для WBC, 0,863 – для LYM, 0,847 – для GRAN, 0,866 – для NLR, 0,753 – для ЛІІ Островського, що свідчить про значущу прогностичну цінність досліджуваних предикторів.

**Висновки.** Основними неінвазивними маркерами ступеня активності запального процесу та вираженості ендогенної інтоксикації при передчасних пологах на тлі ПРПО у вагітних є: загальна кількість лейкоцитів, рівень гранулоцитів та лімфоцитів, ЛІІ Кальф-Каліфа та нейтрофільно-лімфоцитарне співвідношення.

Для виявлення інфекційних маркерів реалізації інтраамніального інфікування та подальшого розвитку ПРПО та передчасних пологів жінкам, які перебувають на обліку у жіночій консультації, у другій половині вагітності рекомендовано проводити розрахунок рівня ендогенної інтоксикації за допомогою даних загального аналізу крові на гемолітичному аналізаторі (WBC, GRAN, LYM, NLR).

**Ключові слова:** передчасні пологи, передчасний розрив плодових оболонок, прогностичні маркери, ендогенна інтоксикація.

## Non-invasive prognostic markers of the risk of preterm rupture of the membranes in premature pregnancy

K.S. Lyubomyrska, V.G. Syusyuka, Yu.Ya. Krut, O.D. Kirilyuk, N.G. Izbytska, N.Yu. Boguslavska, O.V. Babinchuk

**The objective:** to study the prognostic significance of non-invasive markers of endogenous intoxication for determining the risk of premature rupture of membranes (PROM) at the gestation period of 26–34 weeks.

**Materials and methods.** During the study the patients were divided into two groups: the 1st (main) group – 80 women with PROM at 26–34 weeks of pregnancy, and the 2nd (control) group – 50 women with a physiological course of pregnancy and term delivery without complications. The mean age of the examined women was 29.60±6.30 years.

To determine the diagnostic value of the level of hematological indicators (concentration of leukocytes (WBC), granulocytes (GRAN), lymphocytes (LYM) in peripheral blood) and indices of endogenous intoxication (EI) as predictors of PROM and the initiation of preterm labor at a gestation period of 26–34 weeks, ROC-analysis was performed and the average quality of these prognostic factors was established ( $p < 0.001$ ).

**Results.** The optimal cut-off point (cut-off value) for predicting PROM in preterm pregnancy according to the criterion of the maximum balance between sensitivity and specificity corresponded to WBC was more than 12.3<sup>9</sup>/l, LYM – less than 19 %, GRAN – more than 76 %, NLR – more than 3.87, Kalf-Kalif's leukocyte intoxication index (LII) is more than 3.42, Ostrovsky's LII – more than 2.76. It was established that the area under the curve (AUROC) was 0.786 for WBC, 0.863 for LYM, 0.847 for GRAN, 0.866 for NLR, 0.753 for LII Ostrovsky, which testifies to the significant prognostic value of the studied predictors.

**Conclusions.** The main non-invasive markers of the degree of activity of the inflammatory process and the severity of endogenous intoxication in premature birth with PRPO in pregnant women are: the total number of leukocytes, the level of granulocytes and lymphocytes, Kalf-Kalif LII and the neutrophil-lymphocyte ratio.

In order to detect infectious markers of intra-amniotic infection and the further development of PROM and premature birth, it is recommended to calculate the level of endogenous intoxication in the second half of pregnancy using general blood analysis data on a hemolytic analyzer (WBC, GRAN, LYM, NLR).

**Keywords:** premature birth, premature rupture of membranes, prognostic markers, endogenous intoxication.

Дослідження проблеми невиношування вагітності (НВ) та розуміння основних ланок його патогенезу є одним з пріоритетних напрямків сучасного акушерства. Частота цієї патології сягає майже 30 % і, не маючи тенденції до зниження, безпосередньо впливає на демографічну ситуацію в країні [1, 3]. Актуальність проблеми зумовлена не тільки медичними, але й соціальними аспектами, оскільки НВ призводить до зниження народжуваності, високої перинатальної смертності недоношених новонароджених, інвалідизації дітей [8].

Передчасні пологи посідають особливе місце у структурі НВ, тому що є однією з основних причин перинатальної захворюваності та смертності новонароджених (75 % випадків припадає на передчасно народжених дітей) [2, 22, 24]. Питома вага недоношених дітей у структурі мертвонародження становить понад 50 %, до 80 % – ранньої неонатальної смерті. Щорічно у світі народжується 13 млн недоношених дітей, які у структурі малюкової смертності посідають перше місце [6].

Неонатальний період у недоношених дітей, які народилися від матерів з високим перинатальним ризиком, характеризується високою частотою порушень адаптації та реалізації перинатальної патології, а провідними у структурі захворювань є неонатальні енцефалопатії, рання анемія передчасно народжених, респіраторний дистрес-синдром, затримка внутрішньоутробного розвитку, вроджена пневмонія та некротизувальний ентероколіт [7].

Незважаючи на низьку специфічність і чутливість, традиційними клінічними ознаками загрози передчасних пологів вважаються регулярні маткові скорочення, що супроводжуються динамічним укороченням шийки матки і розкриттям маткового зіву. Щоденний клінічний досвід засвідчив, що приблизно у 50% жінок, госпіталізованих з діагнозом «загроза передчасних пологів», вагітність вдається пролонгувати до доношеного терміну [9]. На сьогоднішнє питання розроблення та впровадження нових способів прогнозування передчасного розриву плодових оболонок (ПРПО) при НВ залишається актуальним [9, 16, 23].

Установлено, що провідними медико-біологічними факторами ризику передчасних пологів є соматична патологія (захворювання нирок і серцево-судинна патологія), хронічні запальні захворювання статевих органів, ранні репродуктивні втрати в анамнезі, інтергенеративний проміжок менше 1 року [2]. Клінічна характеристика жінок з передчасними пологами у 22–27 тиж гестації з урахуванням даних їхнього анамнезу, висока частота запальних процесів статевих органів, оперативних втручань, а також гормональних порушень і зумовлених ними захворювань підтверджують поліетіологічність причин, які призводять до дуже ранніх передчасних пологів. Провідними факторами ризику розвитку дуже ранніх передчасних пологів є уrogenітальні інфекції і поєднання збудників, що може призвести до перинатальної смерті як реалізації інфекційного процесу [4, 5, 18].

Зібраний і проаналізований клінічний матеріал свідчить, що для виявлення груп високого ризику НВ потрібно робити оцінювання реакції організму на інфекційний процес [17, 19, 20]. Загальновідомими, але маловивченими у жінок з ПРПО у терміні гестації 26–34 тиж методами ідентифікації особливостей формування про- або протизапальної імунної відповіді є розрахунок співвідношення популяцій клітин крові, точніше – визначення лейкоцитарних індексів інтоксикації (ЛІІ) [11, 12, 14, 15, 21].

Разом з тим існуючі погляди щодо цього питання не були об'єктом спеціального вивчення, що свідчить про недостатнє висвітлення чутливості та специфічності лейкоцитарних маркерів запалення при ПРПО та робить актуальним дослідження діагностичних характеристик індексів ендогенної інтоксикації (ЕІ) у вагітних з ПРПО при недоношеній вагітності [10, 13, 22, 25, 26].

**Мета дослідження:** визначення прогностичної значущості неінвазивних маркерів ЕІ для визначення ризику передчасного розриву плодових оболонок у термінах гестації 26–34 тиж.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Для реалізації поставленої мети у ході дослідження пацієнтки були розподілені на дві групи:

- 1-а (основна) група – 80 жінок з ПРПО у 26–34 тиж вагітності,
- 2-а (контрольна) група – 50 жінок з фізіологічним перебігом вагітності і терміновими пологами без ускладнень.

Середній вік обстежених жінок становив  $29,60 \pm 6,30$  року.

За допомогою ROC-аналізу визначено точки розмежування значень обраних чинників, які забезпечують його максимальну прогностичну цінність за показниками чутливості і специфічності. Дані ROC-аналізу представляли як середнє значення площі під ROC-кривою (AUC – Area Under Curve), побудованою за показниками чутливості (ЧТ) і специфічності (СП), і межі 95 % довірчого інтервалу (95 % ДІ).

З метою оцінювання внеску клініко-анамнестичних, лабораторних та молекулярно-генетичних чинників у вірогідність розвитку ПРПО при НВ розраховували відносний ризик та відношення шансів (ВР – RR, ВІШ – OR) з визначенням 95 % довірчого інтервалу (ДІ – СІ). Якщо значення RR та OR [95% СІ] від 0 до 1, то це відповідає зниженню ризику; при показниках RR та OR [95% СІ], що дорівнюють 1, – відсутність ефекту; при RR та OR [СІ 95 %], вищих за 1, – підвищений ризик.

Для прийняття рішення щодо віднесення пацієнток до групи ризику ПРПО використано метод послідовного оцінювання з граничними межами LR+ та LR-. Концепція коефіцієнта правдоподібності (LR) допомагає надати інтерпретацію тесту: це співвідношення ймовірності того, що даний результат тесту буде знайдений у пацієнта, який має захворювання, порівняно з ймовірністю того, що результат тесту виявиться у пацієнта, який не має захворювання.



Позитивний коефіцієнт правдоподібності (LR+) – це відношення ймовірності отримання позитивного результату тесту у пацієнта із захворюванням до цієї ймовірності у пацієнта, який не має цього захворювання (тобто відношення справжньопозитивного до хибнопозитивного). Негативний коефіцієнт правдоподібності (LR-) – це відношення ймовірності отримання негативного результату тесту у пацієнта з хворобою до цієї ймовірності у пацієнта, який не має цього захворювання (тобто відношення хибнонегативних показників до справжньонегативних показників). Ці коефіцієнти розраховували за формулами:

$$LR+ = \frac{Se}{1-Sp} \quad \text{та} \quad LR- = \frac{1-Se}{Sp}$$

Під час вивчення факторів ризику ПРПО при НВ використовували метод множинної логістичної регресії. За допомогою рівнянь логістичної регресії визначено, які з предикторів впливають на наслідки, та, використовуючи їхні значення, виконано оцінювання ймовірності того чи іншого наслідку.

Для визначення діагностичної цінності рівня гематологічних показників (рівень лейкоцитів (WBC), гранулоцитів (GRAN), лімфоцитів (LYM) у периферійній крові) та індексів EI як предикторів ПРПО та ініціації передчасних пологів у терміні гестації 26–34 тиж було проведено ROC-аналіз і встановлено середню якість цих прогностичних факторів.

### РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Оптимальна точка відсічки (cut-off value) для прогнозування ПРПО при НВ за критерієм максимального балансу між чутливістю і специфічністю відповідала для WBC > 12,3<sup>9</sup>/л (рис. 1), для LYM < 19% (рис. 2), GRAN > 76% (рис. 3), для NLR > 3,87 (рис. 4), для ЛІІ Кальф-Каліфа > 3,42 (рис. 5), для ЛІІ Островського > 2,76 (рис. 6).

Установлено, що площа під кривою (AUROC) становила 0,786 для WBC, 0,863 для LYM, 0,847 для

GRAN, 0,866 для NLR, 0,753 для ЛІІ Островського, що свідчить про значущу прогностичну цінність досліджуваних предикторів (табл. 1). Основні операційні характеристики діагностичної ефективності предикторів ПРПО та передчасних пологів представлені нижче.

За допомогою інтегративного аналізу анамнезу, перебігу вагітності та лабораторних показників пацієнток основної та контрольної груп дослідження було виділено 11 чинників, які підвищували ризик ПРПО при НВ та ініціації передчасних пологів.

Зокрема, шанси НВ вірогідно (p<0,01) зростають у мешканок сільських районів у 2,25 раза (95 % СІ: 1,22–4,14), у жінок з показником GRAN >76 % в 11,46 раза (95 % СІ: 3,75–35,03), при збільшенні WBC > 12,3<sup>9</sup>/л – у 3,54 раза (95 % СІ: 1,91–6,58), за наявності передчасних пологів в анамнезі – у 8,13 (95 % СІ: 1,08–61,37) раза, LYM ≤ 19 % – у 7,25 (95 % СІ: 3,10–16,97) раза, при підвищенні рівня NLR понад 3,87 – у 6,15 (95 % СІ: 2,85–13,26) раза, рівня ЛІІ Кальф-Каліфа більше 3,42 – у 4,53 (95 % СІ: 1,68–12,23) раза, при підвищенні ЛІІ Островського понад 2,76 – у 2,37 (95 % СІ: 1,54–3,64) раза.

Ризик ПРПО у терміні гестації 26–34 тиж з подальшим розвитком передчасних пологів зростає за наявності загальноновідомих предикторів – істміко-цервікальної недостатності (OR=4,55; 95 % СІ: 1,25–16,55), порушення мікробіоценозу піхви за даними бактеріологічного дослідження (OR=4,33; 95 % СІ: 1,52–12,33), а також за недостатності матково-плацентарно-плодового кровообігу (OR=4,64; 95 % СІ: 1,48–14,53).

У табл. 2 наведена характеристика предикторів ПРПО при НВ у порядку зниження відносного ризику та відношення шансів.

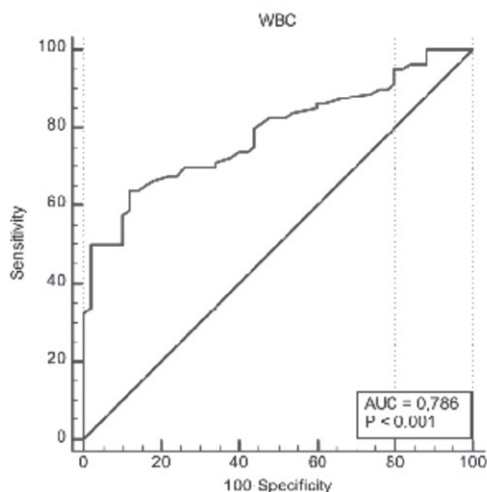
Не вдалося виявити тенденції, що набула статистичної значущості, зв'язку з передчасними пологами безсимптомної бактеріурії (OR=1,00; 95 % СІ: 0,30–3,28), віком вагітної > 35 років (OR=2,61; 95 % СІ: 0,89–7,64), наявності в анамнезі ранніх репродуктивних втрат (OR=2,61; 95 % СІ: 0,89–7,64),

Таблиця 1

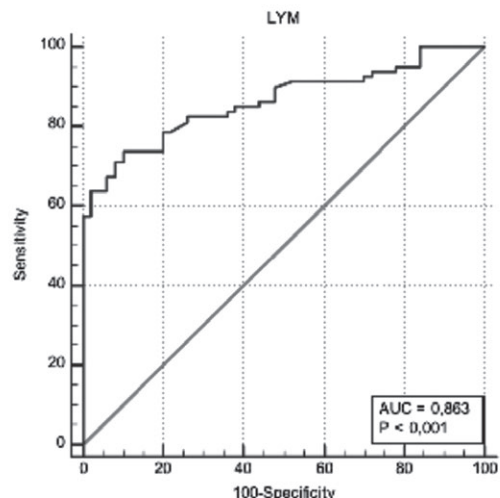
### Операційні характеристики діагностичної ефективності гематологічних показників EI як предикторів ПРПО та передчасних пологів

| Показник         | Точка розмежування     | Чутливість, % | Специфічність, % | Цінність позитивного прогнозу, % | Цінність негативного прогнозу, % |
|------------------|------------------------|---------------|------------------|----------------------------------|----------------------------------|
| WBC              | > 12,3 <sup>9</sup> /л | 63,75         | 88               | 61,54                            | 38,46                            |
| LYM              | ≤ 19 %                 | 73,75         | 90               | 61,54                            | 38,46                            |
| GRAN             | > 76 %                 | 68,75         | 94               | 61,54                            | 38,46                            |
| NLR              | > 3,87                 | 73,75         | 90               | 61,54                            | 38,46                            |
| ЛІІ Кальф-Каліфа | > 3,42                 | 36,71         | 92               | 60,77                            | 39,23                            |
| ЛІІ Островського | > 2,76                 | 67,09         | 70               | 61,24                            | 38,76                            |

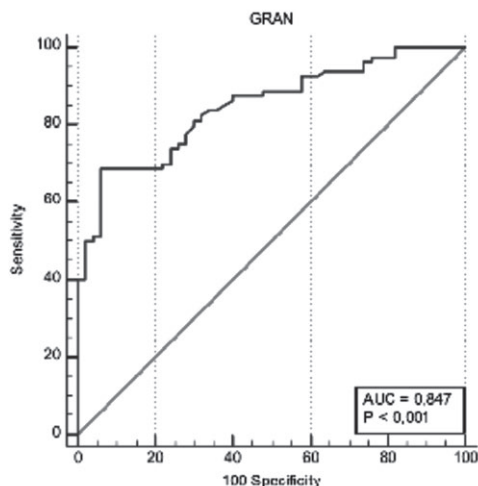
Примітки: WBC (white blood cells) – загальна кількість лейкоцитів; LYM – кількість лімфоцитів, %; GRAN – кількість гранулоцитів, %; NLR (neutrophil-to-lymphocyte ratio) – індекс співвідношення нейтрофільних гранулоцитів до лімфоцитів; ЛІІ (лейкоцитарний індекс інтоксикації) Я.Я. Кальф-Каліфа = (4міел+3ю+2п+с) (пл+1)/(мон+лімф) (еоз+1); ЛІІ (лейкоцитарний індекс інтоксикації) В. К. Островського = (міел+пл+ю+н+п+с+я)/(лімф+мон+еоз+баз).



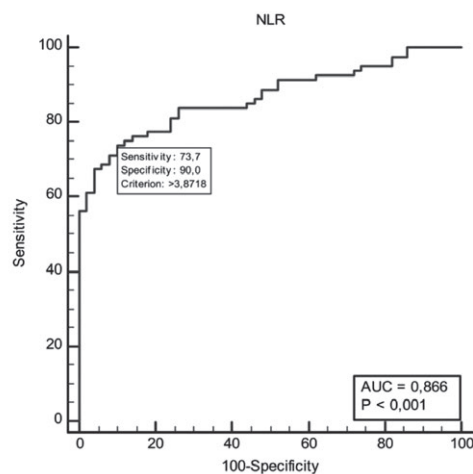
**Рис. 1.** Крива ROC-аналізу для прогнозування ризику ПРПО при НВ залежно від концентрації лейкоцитів (WBC) у периферійній крові



**Рис. 2.** Крива ROC-аналізу для прогнозування ризику ПРПО при НВ залежно від концентрації лімфоцитів (LYM) у периферійній крові



**Рис. 3.** Крива ROC-аналізу для прогнозування ризику ПРПО при НВ залежно від концентрації гранулоцитів (GRAN) у периферійній крові



**Рис. 4.** Крива ROC-аналізу для прогнозування ризику ПРПО при НВ залежно від концентрації нейтрофільно-лімфоцитарного співвідношення (NLR) у периферійній крові

хронічного аднекситу (OR=0,50; 95 % CI: 0,17–1,50) та хронічного пієлонефриту (OR=0,50; 95 % CI: 0,17–1,50), через що дані фактори були виключені з формування моделі прогнозування передчасних пологів, асоційованих з ПРПО.

Для прийняття рішення щодо віднесення пацієнток до групи ризику ПРПО методом послідовного оцінювання вважали достатньою чутливість 95 %, специфічність 95 %, при цьому позитивний коефіцієнт правдоподібності (LR+) набуває значення 19, а негативний коефіцієнт правдоподібності (LR-) набуває значення  $1/19$ , або 0,05. Під час прогнозування передчасних пологів, асоційованих з ПРПО, використовуючи значення RR відповідного предиктора (див. табл. 2), можна стратифікувати вагітних з високим (LR+ = 19 або >) і низьким (LR- = 0,05 або <)

ризиком та розробити алгоритм подальшої тактики ведення вагітності та оптимізувати превентивні заходи.

Для виявлення найбільш чутливих предикторів ризику розвитку передчасних пологів було застосовано метод множинного лінійного покрокового регресійного аналізу. Установлено, що найбільш значущими незалежними предикторами передчасних пологів у жінок цієї категорії були гематологічні показники рівня EI, а саме WBC, LYM та GRAN.

Значення коефіцієнтів В є натуральними логарифмами співвідношення шансів відповідних змінних. Наявність у вагітної тої чи іншої незалежної змінної підвищує шанси виникнення акушерських ускладнень у EXP (В) разів. Математичний зв'язок між залежною (ймовірність передчасних пологів) та

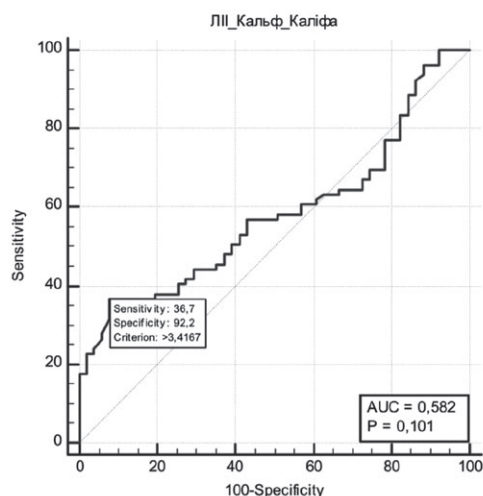


Рис. 5. Крива ROC-аналізу для прогнозування ризику ПРПО при НВ залежно від концентрації ЛІІ Кальф-Каліфа у периферійній крові

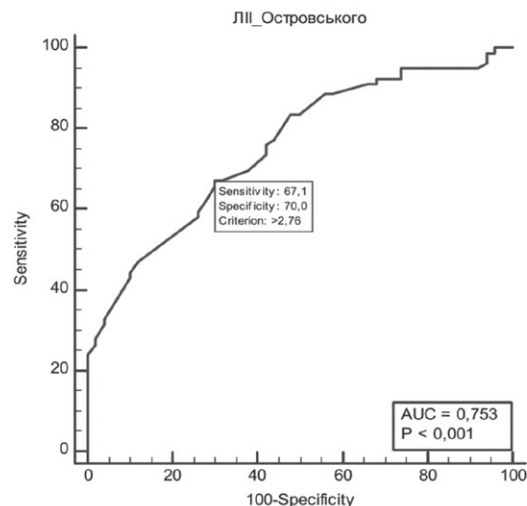


Рис. 6. Крива ROC-аналізу для прогнозування ризику ПРПО при НВ залежно від концентрації ЛІІ Островського у периферійній крові

Таблиця 2

Порівняльна характеристика предикторів ПРПО при недоношеній вагітності та ризику розвитку передчасних пологів

| Ознака  | Наявність | Частота по групах |    |       |    | RR<br>[95% CI] | OR<br>[95% CI] |
|---|-----------|-------------------|----|-------|----|----------------|----------------|
|   |           | Абс. число        |    | %     |    |                |                |
|   |           | ОГ                | ГК | ОГ    | ГК |                |                |
| GRAN, % > 76                                    | Так       | 55                | 3  | 68,75 | 6  | 11,46          | 34,47          |
|   | Ні        | 25                | 47 | 31,25 | 94 | [3,75-35,03]   | [9,67-122,88]  |
| Передчасні пологи в анамнезі                    | Так       | 13                | 1  | 16,25 | 2  | 8,13           | 9,51           |
|   | Ні        | 67                | 49 | 83,75 | 98 | [1,08-61,37]   | [1,18-76,61]   |
| LYM, % ≤ 19                                     | Так       | 58                | 5  | 72,5  | 10 | 7,25           | 23,73          |
|   | Ні        | 22                | 45 | 27,5  | 90 | [3,10-16,97]   | [8,25-68,22]   |
| NLR > 3,87                                      | Так       | 59                | 6  | 73,75 | 12 | 6,15           | 20,6           |
|   | Ні        | 21                | 44 | 26,25 | 88 | [2,85-13,26]   | [7,6-55,84]    |
| ЛІІ Кальф-Каліфа > 3,42                         | Так       | 29                | 4  | 36,25 | 8  | 4,53           | 6,54           |
|   | Ні        | 51                | 46 | 63,75 | 92 | [1,68-12,23]   | [2,11-20,23]   |
| Істміко-цервікальна недостатність               | Так       | 18                | 3  | 22,5  | 6  | 3,75           | 4,55           |
|   | Ні        | 62                | 47 | 77,5  | 94 | [1,15-12,22]   | [1,25-16,55]   |
| Порушення МППК                                  | Так       | 23                | 4  | 28,75 | 8  | 3,59           | 4,64           |
|   | Ні        | 57                | 46 | 71,25 | 92 | [1,31-9,87]    | [1,48-14,53]   |
| WBC, <sup>9</sup> /л > 12,3                     | Так       | 51                | 9  | 63,75 | 18 | 3,54           | 8,01           |
|   | Ні        | 29                | 41 | 36,25 | 82 | [1,91-6,58]    | [3,39-18,96]   |
| УПФ та/або ПФ у мікробіоценозі піхви (бакпосів) | Так       | 26                | 5  | 32,5  | 10 | 3,25           | 4,33           |
|   | Ні        | 54                | 45 | 67,5  | 90 | [1,32-7,98]    | [1,52-12,33]   |
| Мешканки віддалених сіл та районів              | Так       | 36                | 10 | 45    | 20 | 2,25           | 3,27           |
|   | Ні        | 44                | 40 | 55    | 80 | [1,22-4,14]    | [1,43-7,50]    |
| ЛІІ Островського > 2,76                         | Так       | 53                | 16 | 66,25 | 32 | 2,37           | 6,63           |
|   | Ні        | 17                | 34 | 21,25 | 68 | [1,54-3,64]    | [2,93-14,97]   |

Примітки: ОГ – основна група, ГК – група контролю.

незалежними (обраними у процесі мультivarіантно-го регресійного аналізу) змінними описує множинне рівняння логістичної регресії:

$$Y = \frac{1}{1 + e^{-x}},$$

де  $X = -8,85 + 0,19 * WBC - 0,09 * LYM + 0,12 * GRAN$ .

Запропонована нами прогностична модель є адекватною, зручною для застосування у практичній медицині та дає змогу з 85 % чутливістю, 72 % специфічністю оцінити ймовірність виникнення ПРПО при НВ.

## ВИСНОВКИ

1. Основними неінвазивними маркерами ступеня активності запального процесу та вираженості ендогенної інтоксикації при передчасних пологах на тлі ПРПО у вагітних є: загальна кількість лейкоцитів (WBC), рі-

вень гранулоцитів (GRAN) та лімфоцитів (LYM), лейкоцитарний індекс інтоксикації Кальф-Каліфа та нейтрофільно-лімфоцитарне співвідношення (NLR).

2. Згідно з проведеним ROC-аналізом, оптимальна точка відсічки (cut-off value) для прогнозування ПРПО при недоношеній вагітності за критерієм максимального балансу між чутливістю і специфічністю відповідала для  $WBC > 12,3^9$ /л, для  $LYM < 19\%$ ,  $GRAN > 76\%$ ,  $NLR > 3,87$ , ЛІІ Кальф-Каліфа  $> 3,42$ .

3. Для виявлення інфекційних предикторів реалізації інтраамніального інфікування та подальшого розвитку ПРПО та передчасних пологів жінкам, які перебувають на обліку у жіночій консультації, у другій половині вагітності рекомендовано проводити розрахунок рівня ендогенної інтоксикації за допомогою даних загального аналізу крові на гемолітичному аналізаторі (WBC, GRAN, LYM, NLR).

## Відомості про авторів

**Любомирська Катерина Сергіївна** – д-р філософії, асистент кафедри акушерства і гінекології Запорізького державного медичного університету; комунальне некомерційне підприємство «Обласний перинатальний центр» Запорізької обласної ради. *E-mail: lubomirskaae@gmail.com*

ORCID: 0000-0002-8891-3829

**Сюсюка Володимир Григорович** – д-р мед. наук, доц. кафедра акушерства і гінекології Запорізького державного медичного університету; комунальне некомерційне підприємство «Обласний перинатальний центр» Запорізької обласної ради. *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

**Ізбицька Ніна Григорівна** – канд. мед. наук, доц. кафедри акушерства і гінекології Запорізького державного медичного університету. *E-mail: ninaizbytskaya@gmail.com*

**Кирилюк Олександр Дмитрович** – канд. мед. наук, директор комунального некомерційного підприємства «Обласний перинатальний центр» Запорізької обласної ради; кафедра акушерства і гінекології Запорізького державного медичного університету. *E-mail: rdom5@i.ua*

**Богуславська Наталія Юріївна** – канд. мед. наук, заступник директора комунального некомерційного підприємства «Обласний перинатальний центр» Запорізької обласної ради; кафедра акушерства і гінекології Запорізького державного медичного університету. *E-mail: bohoslavka@i.ua*

**Бабінчук Олена Василівна** – канд. мед. наук, завідувачка пологовим відділенням комунального некомерційного підприємства «Обласний перинатальний центр» Запорізької обласної ради; кафедра акушерства і гінекології Запорізького державного медичного університету. *E-mail: babinchukev@gmail.com*

## Information about the authors

**Lyubomirskaya Katherina S.** – PhD, Assistant of the Department of Obstetrics and Gynecology of the Zaporizhzhia State Medical University. Municipal non-profit enterprise «Regional perinatal center» of the Zaporizhzhia regional council. *E-mail: lubomirskaae@gmail.com*

ORCID: 0000-0002-8891-3829

**Siusiuka Volodymyr G.** – MD, PhD, DSc, Associate Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology of the Zaporizhzhia State Medical University. Municipal non-profit enterprise «Regional perinatal center» of the Zaporizhzhia regional council. *E-mail: svg.zp.ua@gmail.com*

ORCID: 0000-0002-3183-4556

**Krut Yuriy Y.** – MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department. Department of Obstetrics and Gynecology of the Zaporizhzhia State Medical University. *E-mail: yuriy.krut@ukr.net*

ORCID: 0000-0002-0501-6752

**Izbitska Nina G.** – PhD, Associate professor of the Department of Obstetrics and Gynecology of the Zaporizhzhia State Medical University. *E-mail: ninaizbytskaya@gmail.com*

**Kyryliuk Olexandr D.** – PhD, Director of the Municipal non-profit enterprise «Regional perinatal center» of the Zaporizhzhia regional council; Department of Obstetrics and Gynecology of the Zaporizhzhia State Medical University. *E-mail: rdom5@i.ua*

**Bohuslavskaya Natalia Y.** – PhD, Director's assistant of the Municipal non-profit enterprise «Regional perinatal center» of the Zaporizhzhia regional council; Department of Obstetrics and Gynecology of the Zaporizhzhia State Medical University. *E-mail: bohoslavka@i.ua*

**Babinchuk Olena V.** – PhD, Chief of the Maternity Department of the Municipal non-profit enterprise «Regional perinatal center» of the Zaporizhzhia regional council; Department of Obstetrics and Gynecology of the Zaporizhzhia State Medical University. *E-mail: babinchukev@gmail.com*

## ПОСИЛАННЯ

- Vorobyova II, Zhivetskaya-Denisova AA, Tkachenko VB, Rudakova NV, Tolkach SM. Miscarriage of pregnancy: current views on the problem (literature review). *Health of Woman*. 2017;3(119):113-7.
- Dyak KV, Ysko AM. Causative factors of premature birth (a new look at the problem). *Neonatal Surg Perinatal Med*. 2017;1(23):62-8.
- Zhivetskaya-Denisova AA, Vorobyova II, Tkachenko VB, Rudakova NV. Miscarriage of pregnancy: modern approaches to diagnostics, prevention, and treatment. *Perinatol Pediatr*. 2017;2(70):91-8.
- Mosendz OV. Clinical and anamnestic aspects of very early preterm birth. *Perinatol Reprod: from Res to practice*. 2021;3:35-42.
- Mosendz OV. Causes and clinical picture of very early preterm birth. *Reprod health of Woman*. 2021;6(51):44-9.
- Oleksienko IV, Chaika GV, Zaslavskaya MG, Prolygina IV. Modern view at etiology, diagnostics and treatment of isthmic-cervical incompetence of the cervix (literature review). *Bulletin of Vinnitsa National Medical University*. 2016;1(20):137-40.
- Sirenko O. The structure of perinatal pathology in premature children with gestational age 34 (0/7) – 36 (6/7) weeks. *Neonatal, Surg Perinatal Med*. 2017;3(25):23-8.
- Solovey VM. Modern views on the predictors of recurrent miscarriage in early gestation (review of literature). *Bukovinian Medical Herald*. 2020;1(93):250-6.
- Shevchenko AA, Lyubomirskaya KS, Kyryliuk OD. Pregnancy loss: risk factors, pathogenesis and prognosis. *International Journal of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology*. 2016;10(2-3):58-63.
- Asadi N, Faraji A, Keshavarzi A, Akbarzadeh-Jahromi M, Yoosofi S. Predictive value of procalcitonin, C-reactive protein, and white blood cells for chorioamnionitis among women with preterm premature rupture of membranes. *Int J Gynaecol Obstet*. 2019;147(1):83-8. doi: 10.1002/ijgo.12907.
- Caloone J, Rabilloud M, Boutitie F, Traverse-Glehen A, Allias-Montmayeur F, Denis L, et al. Accuracy of several maternal seric markers for predicting histological chorioamnionitis after preterm premature rupture of membranes: a prospective and multicentric study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2016;205:133-40. doi: 10.1016/j.ejogrb.2016.08.022.
- Cho HY, Jung I, Kwon JY, Kim SJ, Park YW, Kim Y-H. The Delta Neutrophil Index as a predictive marker of histological chorioamnionitis in patients with preterm premature rupture of membranes: A retrospective study. *Plos One*. 2017;12(3):e0173382. doi: 10.1371/journal.pone.0173382.
- Cobo T, Jacobsson B, Kacerovsky M, Hougaard DM, Skogstrand K, Gratacós E, et al. Systematic and local inflammatory response in women with preterm rupture of membranes. *PLoS One*. 2014;9(1):e85277. doi: 10.1371/journal.pone.0085277.
- Estrada-Gutierrez G, Gomez-Lopez N, Zaga-Clavellina V, Giono-Cerezo S, Espejel-Núñez A, Gonzalez-Jimenez MA, et al. Interaction between pathogenetic bacteria and intrauterine leucocyte triggers alternative molecular signaling cascades leading to labor in women. *Infection and Immunity*. 2010;78(11):4792-9. doi: 10.1128/IAI.00522-10.
- Etyang AK, Omuse G, Mukaindo AM, Temmerman M. Maternal inflammatory markers for chorioamnionitis in preterm prelabour rupture of membranes: a systematic review and meta-analysis of diagnostic test accuracy studies. *Syst Rev*. 2020;9(1):141. doi: 10.1186/s13643-020-01389-4.
- Godeluck A, Gérardin P, Lenclume V, Mussard C, Robillard P-Y, Sampéris S, et al. Mortality and severe morbidity of very preterm infants: comparison of two French cohort studies. *BMC Pediatr*. 2019;19(1):360. doi: 10.1186/s12887-019-1700-7.
- Helmo FR, Alves EAR, Moreira RAA, Severino VO, Rocha LP, Gonçalves ML, Monteiro DR, et al. Intrauterine infection, immune system and premature birth. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2018;31(9):1227-33. doi: 10.1080/14767058.2017.1311318.
- Lee WL, Chang WH, Wang PH. Risk factors associated with preterm premature rupture of membranes (PPROM) Taiwan. *J Obstet Gynecol*. 2021;60(5):805-6. doi: 10.1016/j.tjog.2021.07.004.
- Menon R, Behnia F, Poletini J, Richardson LS. Novel pathways of inflammation in human fetal membranes associated with preterm birth and preterm prelabour rupture of the membranes. *Semin Immunopathol*. 2020;42(4):431-50. doi: 10.1007/s00281-020-00808-x.
- Pasquier JC, Claris O, Rabilloud M, Ecochard R, Picaud J-C, Moret S, et al. Intentional early delivery versus expectant management for preterm premature rupture of membranes at 28-32 weeks' gestation: A multicentre randomized controlled trial (Micado study). *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2019;233:30-7. doi: 10.1016/j.ejogrb.2018.11.024.
- Popowski T, Goffinet F, Batteux F, Maillard F, Kayem G. Prediction of maternofetal infection in preterm premature rupture of membranes: serum maternal markers. *Gynecol Obstet Fertil*. 2011;39(5):302-8. doi: 10.1016/j.gyobfe.2010.11.006.
- Rundell K, Panchal B. Preterm Labor: Prevention and Management. *Am Fam Physician*. 2017;95(6):366-72.
- Schlabritz-Loutsevitch N, Maher J, Buchmann J, Buchmann J, Naberezhnev Y, Winarno AS, et al. Mid-trimester preterm premature rupture of membranes (PPROM): etiology, diagnosis, classification, international recommendations of treatment options and outcome. *J Perinat Med*. 2017;46(5):465-88. doi: 10.1515/jpm-2017-0027.
- Schmitz T, Sentilhes L, Lorthe E, Denis G, Madar H, Doret-Dion M, et al. Preterm premature rupture of the membranes: Guidelines for clinical practice from the French College of Gynaecologists and Obstetricians (CNGOF). *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2019;236:1-6. doi: 10.1016/j.ejogrb.2019.02.021.
- Schumacher A, Sharkey DJ, Robertson SA, Zenclussen AC. 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.
- Suff N, Story L, Shennan A. The prediction of preterm delivery: What is new? *Semin Fetal Neonatal Med*. 2019;24(1):27-32. doi: 10.1016/j.siny.2018.09.006.

*Стаття надійшла до редакції 17.05.2022. – Дата першого рішення 23.05.2022. – Стаття подана до друку 22.06.2022*

# The substantiation of differentiated therapy of the combined dysgормonal pathology of reproductive organs in women of reproductive age with comorbid conditions

S.O. Shurpyak

Danylo Halitsky Lviv National Medical University

**The objective:** substantiation of differentiated therapeutic approaches to the treatment of combined dysgормonal pathology of the reproductive organs, taking into account the comorbidity of patients.

**Materials and methods.** 300 women of reproductive age (20–42 years, mean age –  $29.9 \pm 5.6$  years) with dysgормonal pathology of reproductive organs were examined: the main group included 180 patients who were prescribed complex differentiated pharmacotherapy for the treatment of combined dysgормonal pathology of the reproductive organs with correction of comorbid conditions, and the comparison group included 120 patients who received a standard set of measures. The control group included 50 healthy women without somatic and gynecological pathology. All women had ultrasound examination of the pelvic organs, mamma glands, thyroid gland, determination of the levels of pituitary tropic hormones and steroid ovary hormones, thyroid hormones, antibodies to thyroperoxidase, and the level of 25 (OH) D in blood serum.

**Results.** Obesity of various degrees was observed in 31.0% of examined patients with dysgормonal pathology of the reproductive system, the prevalence of autoimmune thyroiditis in patients was 36.0%, and subclinical hypothyroidism was diagnosed in 21.3%. Among women with autoimmune thyroiditis, the frequency of subclinical hypothyroidism was 59.3% with 3.7% of manifest hypothyroidism. Vitamin D insufficiency was found in 34.0% of patients with dysgормonal pathology, vitamin D deficiency – in 44.3%, severe deficiency – in 21.7%. Treatment of patients in the main group led to the normalization of the menstrual cycle in 97.2% of cases, in the comparison group – in 73.3%, to a reduction of pain syndrome severity – in 94.7% and 60.6%, respectively, cyclic mastodynia – in 93.9% and 43.9%, manifestations of vegetative-vascular and non-specific symptoms – in  $94.8 \pm 3.9\%$  and  $24.3 \pm 16.7\%$  of cases, contributed to achieving the desired pregnancy – in 64.1% and 30.6% of patients, respectively, and also there was a reducing the frequency of relapses during 6 months of observation from 14.5% to 4.1%.

**Conclusions.** The use of complex differentiated pharmacotherapy for the treatment of combined dysgормonal pathology of the reproductive organs with the correction of comorbid conditions makes possible to achieve higher efficiency, which is manifested in a greater reduction in the frequency of clinical symptoms and disease relapses compared to the usual practice.

**Keywords:** combined dysgормonal pathology of reproductive organs, comorbidity, hormonal therapy, thyroid dysfunction, obesity, vitamin D.

## Обґрунтування диференційованої терапії поєднаної дисгормональної патології репродуктивних органів у жінок репродуктивного віку із коморбідними захворюваннями С.О. Шурпяк

**Мета дослідження:** обґрунтування диференційованих терапевтичних підходів до лікування поєднаної дисгормональної патології репродуктивних органів з урахуванням коморбідності хворих.

**Матеріали та методи.** Обстежено 300 жінок репродуктивного віку (20–42 роки, середній вік –  $29,9 \pm 5,6$  року) з дисгормональною патологією репродуктивних органів. З них до основної групи увійшли 180 пацієнок, яким призначено комплексну диференційовану фармакотерапію для лікування поєднаної дисгормональної патології репродуктивних органів з корекцією коморбідних станів, до групи порівняння – 120 хворих, які отримали стандартний комплекс заходів. До контрольної групи включено 50 здорових жінок без соматичної та гінекологічної патології.

Усім жінкам виконано ультразвукове дослідження органів малого таза, грудних залоз, щитоподібної залози, визначення рівнів тропних гормонів гіпофіза та стероїдних гормонів яєчників, тиреоїдних гормонів, антитіл до тиропероксидази, рівня 25(OH)D у сироватці крові.

**Результати.** Ожиріння різного ступеня спостерігалось у 31,0% обстежених пацієнок із дисгормональною патологією репродуктивної системи, поширеність аутоімунного тиреоїдиту у хворих становила 36,0%, а субклінічний гіпотиреоз діагностовано у 21,3%. Серед жінок з аутоімунним тиреоїдитом частота субклінічного гіпотиреозу становила 59,3% при 3,7% маніфестного гіпотиреозу. Недостатність вітаміну D виявлено у 34,0% пацієнок з дисгормональною патологією, дефіцит вітаміну D – у 44,3%, виражений дефіцит – у 21,7%.

Лікування пацієнок основної групи привело до нормалізації менструального циклу у 97,2% випадків, групи порівняння – у 73,3%, до зменшення більшого синдрому – у 94,7% та 60,6% відповідно, циклічної мастодинії – у 93,9% та 43,9%, проявів вегетосудинної та неспецифічної симптоматики – у  $94,8 \pm 3,9\%$  та  $24,3 \pm 16,7\%$  випадків, сприяло досягненню

бажаної вагітності у 64,1% та 30,6% пацієнток відповідно та зниженню частоти рецидивів під час 6 міс спостереження з 14,5% до 4,1%.

**Висновки.** Застосування комплексної диференційованої фармакотерапії для лікування поєднаної дистормональної патології репродуктивних органів з корекцією коморбідних станів дозволяє досягти більш високої ефективності, що проявляється у більшому зниженні частоти клінічної симптоматики та рецидивів захворювання порівняно зі звичайною практикою.

**Ключові слова:** поєднана дистормональна патологія репродуктивних органів, коморбідність, гормональна терапія, тиреоїдна дисфункція, ожиріння, вітамін D.

Benign, combined dyshormonal diseases of the female reproductive system occupy a leading place in the structure of the general gynaecologic morbidity [5]. The urgency of the problem is associated with the high prevalence of the combined pathology in the female population, significant rejuvenation of patients, adverse immediate and long-term consequences, frequent development on the background of comorbid conditions, which are presented by pathology thyroid gland (primarily hypothyroidism) and vitamin D deficiency [14, 26]. Dyshormonal combined (uterine leiomyoma, endometrial hyperplasia, adenomyosis, endometriosis, fibrocystic breast disease) pathology is characterized by more severe clinical manifestations, difficulties in diagnosing and selecting of optimal therapeutic tactics, increasing risk of malignancy, significantly worsens quality of life, and also increases the cost treatment.

The key problems of the combined dyshormonal pathology, which require an effective solution, are uterine bleeding, pain syndrome (dysmenorrhea, dyspareunia, and chronic pelvic pain), infertility and miscarriage [5, 14, 22]. Combined pathology usually leads to infertility and requires recourse to assisted reproductive technologies.

At the heart of the combined dyshormonal proliferative diseases of the female sexual sphere lies the commonality of aetiology and key pathogenic mechanisms (hormonal, inflammatory, molecular-genetic, etc.) [22]. Among the causes of the prevalence of hormone-dependent diseases of the reproductive organs in economically developed countries are the features of reproductive behaviour, stresses, metabolic disorders, genetic predisposition, thyroid dysfunction, chronic inflammatory diseases of the genital organs, impaired liver function, intestinal function, environmental factors and lifestyle [15, 18, 23]. Complex hormonal relationships that occur in women with thyroid dysfunction create the preconditions for the emergence of not only monotypic hyperplastic processes, but also simultaneous lesions of the majority of hormone-dependent reproductive organs [4, 7, 8].

Low level of vitamin D is considered as an independent predictor of the formation and progression of obesity, insulin resistance, PCOS, increased risk of endometriosis, uterine leiomyoma [6]. D-Hormone affects the reproductive organs directly, by binding to receptors (VDR), and indirectly through stimulation of steroid hormone synthesis and other effects. Antiproliferative and cell differentiation-stimulating activity of vitamin D suggests its role in the development and suppression of proliferative processes in a number of organs, including reproductive (breast, ovaries, etc.) [11, 19]. In some analysis based on epidemiological studies have shown

a decrease of 25-35% of malignant tumours of different localizations risk at a concentration of 25 (OH) D 30 ng / ml [20].

Management of patients with combined dyshormonal pathology presents significant difficulties starting with the differential diagnosis. And the possibilities of drug treatment are limited by imperfection of information about pathogenesis, routine approach to the choice of methods, the lack of a clear evidence base and an extensive list of contraindications to hormone therapy [9]. The ineffectiveness of therapy causes a high incidence of surgical interventions, which is associated with a loss of fertility, risks to life and health. In this regard, early diagnosis, the ability to predict individual risk for progression of disease, personification of therapeutic approaches with regard to comorbidity remains an urgent problem [2].

The problem of comorbidity - the simultaneous presence of the pathology of two or more organs or systems of the body, has been receiving increasing attention in recent years. Despite the variety of definitions of comorbidity, which is presented in the literature, the most appropriate is the definition in which, under the comorbid for a particular pathology, we mean violations that occur in this pathology more often than in the population and have some common etiological or pathogenetic mechanisms [2, 6, 9].

Comorbidity can manifest as type of synthropy (simultaneous damage to organs and systems under the influence of such pathogenetic factors) or interference (the occurrence of one disease under the influence of another) [9]. The influence of comorbid pathology on clinical manifestations, diagnosis, treatment and prognosis of many diseases is individual, but it is generally recognized that the interaction of diseases, age and pathomorphosis leads to pathogenetic features of pathology, including the reproductive system, complicates diagnosis, selection of optimal treatment technologies and negatively affects quality of patient's life.

Comorbidity is a serious aspect of reproductive health disorders and rehabilitation requires changing diagnostic and therapeutic approaches from disease-oriented approach to patient-oriented approach based on an integral assessment of the patient [24]. Such approaches should include the diagnosis and management of patients, taking into account the main aspects of life, risk factors, existing diseases and quality of life, and predicting of treatment effectiveness should be based on age grading, medical history, features of clinical manifestations, evaluation of quality of life and reproductive plans of patients, which led to the purpose of our work.

**The objective:** substantiate the differentiated therapeutic approaches to treatment of combined dyshormonal pathology of reproductive organs, taking into account the comorbidity of patients.

## MATERIALS AND METHODS

The study involved 300 women of reproductive age (20–42 years, an average of  $29.9 \pm 5.6$  years), residents of the Lviv region, with verified combined dyshormonal pathology of the reproductive organs. The study was conducted in accordance with the main provisions of the ICH GCP and the Helsinki Declaration of the World Medical Association “Ethical principles of medical research involving human subjects” (1964, 2008), the Council of Europe Convention on Human Rights and Biomedicine (2007) with the positive conclusion of the Commission on bioethics of Danylo Halytskyi Lviv National Medical University (protocol No.2 from 26.02.2018).

Complex examination included ultrasonography (US) examination of the pelvic organs, mammary glands, thyroid gland, determination of pituitary hormone levels (FSH, LH, prolactin, TSH) and ovarian steroid hormones (estradiol, progesterone, free testosterone index) in the dynamics of menstrual flow cycle (MC), thyroid hormones (free T3 and T4), antibodies to thyroperoxidase (ATPO), serum level of 25 (OH) D. Diagnosis of endometrium pathology (hyperplasia, endometrial polyps) was based on the data from US, hysteroscopy, morphological and immunohistochemical examination of the material obtained with biopsy or fractional curettage of the uterine cavity, in the same time diagnosis of external endometriosis, adenomyosis, uterine leiomyoma based on data set from US, diagnostic / operative laparoscopy, hysterosalpingography.

The criteria for inclusion in the study were reproductive age, confirmed combined dyshormonal proliferative pathology of the reproductive organs, absence of severe extragenital pathology, informed consent for participation in the study, exclusion criteria – oncological pathology of any site, infiltrative retrocervical, genital endometriosis, submucous leiomyoma of the uterus, presence of leiomyoma more than 5 cm in diameter, infertility of tubal genesis, acute urogenital infection, psychic disorder. The nature of the combined dyshormonal pathology found in patients is shown in Table 1.

Morphological and immunohistochemical study of endometrial biopsies shows pathology of the endometrium in 239 (79.7%) women (Table 1). Endometrial hyperplasia (WHO classification, 2014) was diagnosed in 189 (79.1%) cases; endometrial polyps were detected in 50 (20.9%) women. Chronic endometritis was verified immunohistochemically (detection of CD 138+) in 107 (35.7%) cases: in 21 (42.0%) cases in patients with endometrial polyps, in 69 (36.5%) women with endometrial hyperplasia and in 17 (27.9%) of 61 patients without other endometrial pathology.

To assess the effectiveness of the proposed therapeutic and rehabilitation system the patients were randomized into two groups.

I (main) group included 180 women who received treatment according to the developed differentiated program with correction of comorbid conditions. The II group (comparisons) included 120 patients receiving treatment according to common practice. 50 healthy women without somatic and gynaecological pathology were included in the control group.

The primary point of effectiveness was the reduction of clinical manifestations (dysmenorrhea, mastalgia, mastodynia), a secondary point of effectiveness – the duration of the disease-free period after completion of therapy and tertiary point – the onset of a desired pregnancy (observation for 6 to 12 months).

Statistical processing of the results was carried out using standard Microsoft Excel 6.0 and «Statistica 6.0» programs.

## RESULTS AND DISCUSSION

The average age of the women in group I was  $25.3 \pm 2.2$  years (20; 29 years), group II –  $35.3 \pm 3.3$  years (30, 42 years) (Table 1). 76 (25.3%) and 52 (17.3%) patients complained only for violation of MC or pain syndrome, respectively. In most cases (172; 57.3%), there was a combination of complaints about violations of the MC, dysmenorrhea, dyspareunia. Cyclic mastalgia and mastodynia (engorgement, increase in volume, increased sensitivity and tenderness during palpation of the mammary glands in the second phase of the MC) disturbed 155 (51.7%) patients. Among the violations of menstrual function – abnormal uterine bleeding, which were noted by 248 (82.7%) women, most often were observed irregular menstruation (81; 32.7%), hyperpolymenorrhea (77; 31.5%), meagre menstruation (28, 11.3%), smearing spotting before / after menstruation disturbed 62 (26.2%) women. Among the other complaints expressed by the patients, weight gain for the last 2 years (137; 45.7%), a constant feeling of fatigue (99; 33.0%), periodic headaches (89; 29.7%), violation sleep (77; 25.7%), sensation of «puffiness» (56; 18.7%), cosmetic problems (hair loss, dry skin) (61; 20.3%), vegetative-vascular disorders (tachycardia, numbness and «coldness» of the hands and feet) (65; 21.7%).

The reproductive function was not realized in 151 (50.3%) patients: 30 (19.9%) had not previously planned a pregnancy, primary infertility occurred in 52 (34.4%) cases, in 69 (45.7%) - secondary infertility. In the anamnesis of 67 (22.3%) women with a history of habitual miscarriage, were observed term births (7; 10.5%), early (51; 76.1%) and late (23; 34.3%) spontaneous miscarriages, very early premature births (22; 32.8%).

Assessment of mammary gland showed no changes (1 category according to the BI-RADS system) in 122 (40.7%) patients, dyshormonal benign breast dysplasia (BI-RADS category 2) in 158 (52.7%) women, and in 20 (11.2%) patients Category 3 in the BI-RADS system (the second examination was scheduled after 6 months).

Fatty tissue is an important link in the metabolism of sex steroids, which affects the functioning of the reproductive system. Obesity can be considered as a comorbid state in relation to the dyshormonal proliferative pathology of the reproductive system, because excess of fatty tissue, insulin resistance and hyperestrogenia are significant risk factors for the development of proliferative processes [16].

Excess body weight (average BMI  $27.7 \pm 1.1$  kg/m<sup>2</sup>) was in 97 (32.3%) patients, obesity of the I degree (average BMI  $33.3 \pm 0.9$  kg/m<sup>2</sup>) – in 68 (22.7%), obesity of the 2nd degree (average BMI  $38.6 \pm 1.4$  kg/m<sup>2</sup>) in 25 (8.3%) women, overall obesity of different degree was



Characteristics of the combined pathology in women of examined cohort

| The nature of the combined pathology  | Examined cohort, n=300 |                                    |
|---|------------------------|------------------------------------|
|   | n, (%)                 | Combination with mastopathy, n (%) |
| External genital endometriosis and uterine leiomyoma                        | 27 (9,0)               | 16 (59,3)                          |
| External genital endometriosis, uterine leiomyoma and endometrial pathology | 48 (16,0)              | 27 (56,3)                          |
| External genital endometriosis and endometrial pathology                    | 43 (14,3)              | 23 (53,5)                          |
| Adenomyosis and uterine leiomyoma   | 34 (11,3)              | 20 (58,8)                          |
| Adenomyosis, uterine leiomyoma and endometrial pathology                    | 63 (21,0)              | 37 (58,7)                          |
| Uterine leiomyoma and endometrial pathology                                 | 85 (28,3)              | 55 (64,7)                          |
| Total (n)   | 300                    | 178 (59,3%)                        |

observed in 93 (31.0%) of the examined patients (Table 2). In this case, the waist circumference (a marker of excess visceral fat that is associated with the presence of insulin resistance) averaged  $94.3 \pm 2.7$  cm in 55.5% of obese patients, and the ratio of the circumference of the waist to the hip circumference was  $0.87 \pm 0.04$ .

Analysis of clinical studies in which the relationship between dysfunction of the thyroid gland and reproductive function of women has been studied allows us to state that underestimation influences of thyroid gland function in the diagnosis and treatment of gynaecological pathology leads to an increase reproductive disorders in women and a decrease quality of life [3].

According to the literature, a positive reaction to A-TPO is an early predictor of hypothyroidism in cases where the TSH level is above 2.0 mMU/L [25]. According to the recommendations of the American Thyroid Association (ATA) (2017) [1], all patients who are preparing for pregnancy, or become pregnant again, and have risk factors should undergo clinical examination with the determination of TSH levels.

The frequency of detection of diffuse goitre I-II st. did not differ between clinical groups ( $p > 0.05$ ), while the prevalence of autoimmune thyroiditis in patients with dys hormonal pathology of the reproductive system was 36.0%, and subclinical hypothyroidism was diagnosed in 64 (21.3%) women (Table 2), in relation to patients with autoimmune thyroiditis (108 cases), the incidence of subclinical hypothyroidism was 59.3% with 3.7% of manifest hypothyroidism.

When hypothyroidism changes the metabolism of estrogens with the change of normal 2-hydroxylation occurs predominantly 16-hydroxylation with the formation of an aggressive inducer of proliferation of  $16\alpha$ -hydroxyestrone ( $16\alpha$ -ONE1), which is one of the pathogenetic links in the development of combined dysgormonal proliferative diseases of the reproductive organs and requires consideration in the development of therapeutic measures.

A study of vitamin D sufficiency showed that level in the serum with average value  $34.5 \pm 3.8$  ng/ml of 25 (OH) D occurred in 31 (62.0%) women in the control group and 22 (7.3%) in group with dys hormonal pathology of reproductive organs ( $p < 0.0001$ ). According to the experts of the International Endocrinology

Association, vitamin D deficiency is defined as serum levels of 25(OH)D less than 20 ng/ml (50 nmol/L), and the optimal level of 25 (OH) D is more than 30 ng/ml (75 nmol/l) [16]. However, there are a number of studies demonstrating significant health and quality of life benefits of higher level of 25 (OH) D. According to the recommendations of "The Vitamin D Society" Canadian society of vitamin D experts (<http://www.vitamin-d-society.org/benefits.php>), an optimal level of 25 (OH) D in the blood serum should be considered as 40–60 ng/ml (100–150 nmol/l) [12, 33]. In the cohort of the women who were examined, the optimal level of 25 (OH) D in the blood serum ( $36.7 \pm 5.3$  ng/ml) was detected only in 17 (34.0%) of women in the control group (Table 3).

Vitamin D deficiency with an average levels of 25 (OH) D in serum  $22.6 \pm 1.3$  ng/ml was found in 102 (34.0%) of the 300 surveyed patients, and in 30 (60.0%) women in the control group ( $p = 0.0005$ ). Deficiency of vitamin D (25 (OH) D in serum with average levels  $13.8 \pm 4.6$  ng/ml) in women with no gynaecological and somatic pathology was detected only in 3 (6.0%) cases, whereas in women with concomitant dys hormonal benign proliferative disorders of reproductive organs vitamin D deficiency occurred in 133 (44.3%) cases ( $p < 0.0001$ ), and severe deficiency (25 (OH) D  $6.34 \pm 1.39$  ng/ml) was detected in 65 (21.7%) women in group I with absence in the control group, that is a strong indicator of importance of sufficient provision of the body with vitamin D for the normal functioning of the female reproductive system.

At present, there are no uniform standards for pathogenetic therapy of combined benign proliferative pathology of reproductive organs and benign breast diseases, especially with regard to comorbid pathology. For treatment, a wide range of drugs with different directionality is used.

Considering all the above, we justified and tested differentiated pharmacotherapy of combined dys hormonal proliferative diseases of reproductive organs, depending on the patients reproductive plans.

According to the latest recommendations, subclinical hypothyroidism in women who plan pregnancy should be treated with levothyroxine, while the goal of treatment is to achieve a TSH concentration of  $< 2.5$  mU/l [3, 17]. Although there is currently insufficient evidence that levothyroxine therapy improves the fertility of euthyroid

Clinical characteristics of the examined women (n,%)

| Characteristics            | Control, n=50       | All, n=300       | Main group, n=180    | Comparison group, n=120 |
|----------------------------|---------------------|------------------|----------------------|-------------------------|
| Average age (years), M±m   | 31,0±6,1<br>(20;41) | 30,7±4,3 (22;42) | 31,98±5,5<br>(22;40) | 30,8±5,2<br>(22;40)     |
| Normal weight              | 42 (84,0)           | 110 (36,7)       | 65 (36,1)            | 45 (37,5)               |
| Excess body weight         | 8 (16,0)            | 97 (32,3)        | 59 (32,8)            | 38 (31,7)               |
| Obesity of the I degree    | –                   | 68 (22,7)        | 41 (22,8)            | 27 (22,5)               |
| Obesity of the 2nd degree  | –                   | 25 (8,3)         | 15 (8,3)             | 10 (8,3)                |
| Diffusive goitre I–II st.  | 18 (36,0)           | 119 (39,7)       | 69 (38,3)            | 50 (41,7)               |
| Autoimmune thyroiditis     | –                   | 108 (36,0)       | 63 (35,0)            | 45 (37,5)               |
| Subclinical hypothyroidism | –                   | 64 (21,3)        | 39 (21,7)            | 25 (20,8)               |
| Manifest hypothyroidism    | –                   | 11 (3,7)         | 7 (3,9)              | 4 (3,3)                 |
| Infertility                | –                   | 151 (50,3)       | 89 (49,4)            | 62 (51,7)               |
| Habitual miscarriage       | –                   | 67 (22,3)        | 41 (22,8)            | 26 (21,7)               |

Note. p – The difference between control and dys hormonal pathology.

ATPO-positive women, levothyroxine may be used, starting at a dose of 25–50 µg/day for this category of patients with a history of fetal loss. If TSH >4,2 mU/l, and there is no symptoms of hypothyroidism and patient have unrealized reproductive plans, therapy with levothyroxine is indicated, since the optimal level of TSH for pregnancy planning with subclinical and manifest hypothyroidism is 0.4–2.0 mU/l [1].

In I (main) group, the complex of differentiated pharmacotherapy assumed several successive stages. Therapy of the first stage in patients with chronic endometritis and in all – after intrauterine interventions, suggested the use of antibacterial therapy and drugs that improves the microcirculation in pelvic organs and contributes increasing concentration of antibiotics in the focus of chronic inflammation. Antibacterial therapy consisted of sequential administration of doxycycline (7 days at 200 mg/day in two doses) and josamycin (7 days at 1.0 g/day in two divided doses) was carried out in the first phase of MC against the background of 9-day rectal suppositories «Distreptase» (one suppository contains 15000 IU streptokinase and 1250 IU streptodornase) according to the official scheme.

Patients with subclinical hypothyroidism received levothyroxine in a daily dose of 100 mcg, euthyroid patients with a history of reproductive loss with a high con-

centration of A-TPO received levothyroxine at 50 mcg/day. All patients with vitamin D insufficiency and deficiency received cholecalciferol (aqueous solution for oral administration) in a daily dose of 4000 IU, in patients with severe vitamin D deficiency, the daily dose of cholecalciferol was 8000 IU. Control of TSH and 25 (OH) D levels in the blood serum was performed after 2 months with correction, of a dose of levothyroxine and cholecalciferol if necessary. The target parameters of the therapy were achievement of a TSH level of 0.4–2.0 mU/L and a level of 25 (OH) D 40–50 ng/ml [3, 10, 21].

At the second stage (duration of 3-6 months depending on reproductive plans), with continued taking of levothyroxine and cholecalciferol, Levokarnitin was administered as a metabolic and antioxidant therapy at a daily dose of 2 g (20 ml) in 2 doses 30 minutes before meals (course 30 days). Patients with mastopathy received a drugs with antiproliferative effect, containing epigallocatechin-3-gallate, 3,3-diindolylmethane and a vitex extract of the sacred.

From the second stage, differentiated gestagenterapy began. Patients with unrealized reproductive plans (89) received micronized progesterone vaginally and sublingually from 14 to 26 days of MC at daily dose of 400 mg. Special attention should be paid to the use of micronized progesterone in the third menstrual cycle on the

Table 3

Characterization of D-status of examined women by 25 (OH) D level in serum, (n,%)

| Level of 25 (OH) D in the serum, ng/ml | Control, n=50 | Dys hormonal pathology, n=300 | Main Group, n=180 | Comparison Group, n=120 |
|--|---------------|-------------------------------|-------------------|-------------------------|
| More than 30 ng/ml                     | 17 (34,0)     | –                             | –                 | –                       |
| 29–20 ng/ml                            | 30 (60,0)     | 102 (34,0)<br>p=0,0005        | 54 (30,0)         | 48 (40,0)               |
| 19–10 ng/ml                            | 3 (6,0)       | 133 (44,3)<br>p<0,0001        | 67 (37,2)         | 66 (55,0)               |
| Less than 10 ng/ml                     | –             | 65 (21,7)                     | 34 (18,9)         | 31 (25,8)               |

Note. p – The difference between control and dys hormonal pathology.

Primary point of effectiveness in a cohort of examined patients (n,%)

| Clinical manifestations of dyshormonal combined pathology | The entire cohort (n=300) | Main group (n=180) |                      | Comparison group (n=120) |                                      |
|---|---------------------------|--------------------|----------------------|--------------------------|--------------------------------------|
|   | Before treatment          | Before treatment   | After treatment      | Before treatment         | After treatment                      |
| MC disorders (isolated)                                   | 76 (25,3)                 | 43 (23,9)          | 0 (0)                | 33 (27,5)                | 5 (4,2)<br>P1=0,0679                 |
| The combination of MC disorders and pain syndrome         | 172 (57,3)                | 100 (55,6)         | 4 (2,2)<br>*P<0,0001 | 72 (60,0)                | 23 (19,2)<br>*P1=0,0001<br>P2=0,154  |
| Of abnormal uterine bleeding:                             |                           |                    |                      |                          |                                      |
| Irregular MC  | 81(32,7)                  | 48 (26,7)          | 0 (0)                | 33 (27,5)                | 2 (1,7)<br>P1=0,0886                 |
| Hyperpolymenorrhea  | 77 (31,5)                 | 44 (24,4)          | 2 (1,1)<br>*P=0,029  | 33 (27,5)                | 10 (8,3)<br>P1=0,1131<br>P2=0,6046   |
| Scanty menstruation                                       | 28 (11,3)                 | 17 (9,4)           | 0 (0)                | 11 (9,2)                 | 9 (7,5)<br>P1=0,8963                 |
| Spotting before and after menstruation                    | 62 (26,2)                 | 34 (18,9)          | 2 (2,2)<br>P=0,1245  | 28 (23,3)                | 7 (5,8)<br>P1=0,1629<br>P2=0,7395    |
| Pain syndrome (isolated)                                  | 52 (17,3)                 | 31 (17,2)          | 3 (1,7)<br>P=0,1757  | 21 (17,5)                | 14 (11,6)<br>P1=0,6312<br>P2=0,4373  |
| Cyclic mastalgia / mastodynia                             | 155 (51,7)                | 98 (54,4)          | 6 (3,3)<br>*P<0,0001 | 57 (47,5)                | 32 (26,7)<br>*P1=0,045<br>*P2=0,0378 |
| Vegetative-vascular disorders                             | 65 (21,7)                 | 39 (21,7)          | 3 (1,7)<br>*P=0,0387 | 26 (21,7)                | 24 (20,0)<br>P1=0,8847<br>P2=0,1392  |
| Headache  | 89 (29,7)                 | 50 (27,8)          | 2 (1,1)<br>*P=0,029  | 39 (32,5)                | 29 (24,2)<br>P1=0,4547<br>*P2=0,0401 |
| Feeling of fatigue (permanent)                            | 99 (33,0)                 | 56 (31,1)          | 0 (0)                | 43 (35,8)                | 37 (30,8)<br>P1=0,6395               |
| Sleep disorders   | 77 (25,7)                 | 44 (24,4)          | 2 (1,1)<br>*P=0,0293 | 33 (27,5)                | 25 (20,8)<br>P1=0,5582<br>P2=0,1392  |
| Sensation of "puffiness"                                  | 56 (18,7)                 | 33 (18,3)          | 2 (1,1)<br>P=0,0839  | 23 (19,2)                | 21 (17,5)<br>P1=0,8868<br>P2=0,2228  |
| Cosmetic problems   | 61 (20,3)                 | 37 (20,5)          | 5 (2,8)<br>*P=0,0482 | 24 (20,0)                | 20 (16,7)<br>P1=0,7824<br>P2=0,2422  |
| Subclinical hypothyroidism                                | 64 (21,3)                 | 39 (21,7)          | 0 (0)                | 25 (20,8)                | 9 (7,5)<br>P1=0,286                  |
| Manifest hypothyroidism                                   | 11 (3,7)                  | 7 (3,9)            | 0 (0)                | 4 (3,3)                  | 0 (0)                                |

Note: \*P – reliability of differences in the main (I) group before and after treatment; \*P<sub>1</sub> – reliability of differences in the comparison group (II) before and after treatment; \*P<sub>2</sub> – the difference between main group and comparison group after treatment

background of rectal suppositories with streptokinase and streptodornase (from 14 to 23 days MC for 1 suppository twice a day). Women who did not plan pregnancy received dienogest 2 mg/day for 6 months (55 patients with genital endometriosis), the remaining patients (36 patients with uterine leiomyoma and adenomyosis) received COC containing 0.02 mg of ethinylestradiol and 0.15 mg desogestrel in the prolonged mode 63+7.

Patients of group II received similar therapy with gestagens and COC, only 4 (3.3%) women with manifest hypothyroidism (125 µg/day) received levothy-

roxine. All patients were given an aqueous solution of cholecalciferol at 1000 U/day. The analysis of the primary efficacy point showed a faster and more effective reduction of clinical manifestations and complaints of patients in the main (I) group (Table 4).

The analysis of the obtained data showed that efficacy of proposed differential individualized therapy (primary efficacy point) for normalization of MC was 97.2% in the main group at 73.3% in the comparison group (p<0.0001), with respect to the pain syndrome reduction – 94.7% and 60.6% (p<0.0001) respectively

and cyclic mastodynia – 93.9% and 43.9% ( $p < 0.0001$ ) respectively. Even more significant was the reduction of vegetative-vascular and nonspecific symptoms –  $94.8 \pm 3.9\%$  in the main group and  $24.3 \pm 16.7\%$  in the comparison group ( $p = 0.0001$ ).

After the completion of treatment, the thyroid function was improved, which was manifested by a successful correction of manifest hypothyroidism (100.0% in both clinical groups), but if the establishment of a low normal level of TSH ( $2.4 \pm 0.2$  mIU/L) in the main group was achieved in 100% of patients, in the comparison group progression of subclinical hypothyroidism was noted, which required correction of thyroid status with levothyroxine in the future.

The recurrence frequency for clinical manifestations of combined dys hormonal pathology of reproductive organs after 6 months follow-up after completion of therapy (secondary efficacy point) in the main group was 4.1% at 14.5% in the comparison group ( $p = 0.0128$ ).

Among 89 patients of I group with unrealized reproductive plans, the desired pregnancy (without ovulation stimulation and ART) (tertiary point of efficacy) during 12 months of follow-up was confirmed in 57 (64.1%) of patients in the main group and 19 (30.6%) in the group comparison ( $p = 0.0079$ ). All pregnancies finished by child-birth in term of 37–40 weeks by live new-born's.

#### Information about the author

**Shurpyak Serhiy Oleksandrovych** – MD, PhD, DSc, Professor of the Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology Faculty of postgraduate education Danylo Halytsky Lviv National Medical University; tel.: (097) 051-42-21. E-mail: shurpyak\_sergiy@yahoo.com  
ORCID: 0000-0002-5445-6375

#### Відомості про автора

**Шурпяк Сергій Олександрович** – д-р мед. наук, проф. кафедри акушерства, гінекології та перинатології ФПО Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького; тел.: (097) 051-42-21. E-mail: shurpyak\_sergiy@yahoo.com  
ORCID: 0000-0002-5445-6375

#### REFERENCES

- Alexander EK, Pearce EN, Brent GA, Brown RS, Brown RS, Chen H, Dosiou C, et al. Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease during Pregnancy and the Postpartum. *Thyroid*. 2017;27(3):315-89. doi: 10.1089/thy.2016.0457.
- Belyalov FI. Twelve theses of comorbidity. *Clinical medicine*. 2009;12:69-71.
- Brabant PG, Duntas L, Monzani F, Monzani Fabio, Peeters RP, Razvi S, et al. Management of Subclinical Hypothyroidism 2013 ETA Guideline. *Eur Thyroid J*. 2013; 2: 215-28.
- Buggio L, Barbara G, Facchin F, Frattaruolo MP, Aimi G, Berlanda N. Self-management and psychological-sexological interventions in patients with endometriosis: strategies, outcomes, and integration into clinical care. *Int J Womens Health*. 2017;(9):281-93. doi: 10.2147/IJWH.S119724.
- Buggio L, Roncella E, Somigliana E, Vercellini P. Vitamin D and benign gynaecological diseases: A critical analysis of the current evidence. *Gynecol Endocrinol*. 2015;(16):1-5. doi: 10.3109/09513590.2015.1111329.
- Chu T-W, Jhao J-Y, Lin T-J, Lin T-W, Wang C-L, Chang H-S, et al. Vitamin D in gynecological diseases. *J Chinese Medical Association*. 2021;84(11):1054-9. doi: 10.1097/JCMA.0000000000000607.
- Ciebiera M, W odarczyk M, Ciebiera M, Zar ba K, ukaszuk K, Jakiel G. Vitamin D and Uterine Fibroids-Review of the Literature and Novel Concepts. *Int J Mol Sci*. 2018;19(7):2051. doi: 10.3390/ijms19072051.
- Grigorenko AN. Hyperplasia of the endometrium: there are more questions than answers. *Reprod Endocrinol*. 2017;3(35):31-43. doi: 10.18370/2309-4117.2017.35.31-43.
- Gubanova GV, Belyaeva UN, Shemetova GN. Comorbid patient: stages of formation, risk factors and tactics of reference. *Modern Probl Sci Edu*. 2015;(6):10-3.
- Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(7):1911-30. doi: 10.1210/jc.2011-0385.
- Holick MF, Chen TC. Vitamin D deficiency: a worldwide problem with health consequences. *Am J Clin Nutr*. 2008;87(4):1080S-6S. doi: 10.1093/ajcn/87.4.1080S.
- Holick MF. Vitamin D is not as toxic as was once thought: a historical and an up to-date perspective. *Mayo Clin Proc*. 2015;90(5):561-4. doi: 10.1016/j.mayocp.2015.03.015.
- Hossein-Nezhad A, Holick MF. Vitamin D for health: a global perspective. *Mayo Clin Proc*. 2013;88(7):720-55. doi: 10.1016/j.mayocp.2013.05.011.
- Kolnsberg L, Riffelmann M, Friedrich M. Comparison of Serum 25-Hydroxyvitamin D Levels in Patients with Malignant and Benign Gynecological Disease. *Anticancer Res*. 2020;40(1):545-50. doi:10.21873/anticancer.13983.
- Kryukova AA. Conservative treatment of the uterine hyperplastic processes against the background of thyroid pathology. *Reprod Health Woman*. 2006;2(26):93-6.
- Lips P, Cashman KD, Lamberg-Allardt C, Bischoff-Ferrari HA, Obermayer-Pietsch B, Bianchi ML, et al. Current vitamin D status in European and Middle East countries and strategies to prevent vitamin D deficiency: A position statement of the European Calcified Tissue Society. *Eur J Endocrinol Eur Fed Endocr Soc*. 2019;180:23-54. doi: 10.1530/EJE-18-0736.
- Männistö T, Vääräsmäki M, Pouta A, Hartikainen A-L, Ruokonen A, Surcel H-M, et al. Thyroid dysfunction and autoantibodies during pregnancy as predictive factors of pregnancy complications and maternal morbidity in later life. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(3):1084-94. doi: 10.1210/jc.2009-1904.

18. Maruna P. Gynecological aspects of thyroid disorders. A review. Ceska Gynecol. 2006;7 (4):332-38.
19. McGee M. Vitamin D: Insufficiency, Uncertainty and Achievability. Int J Vitam Nutr Res. 2020; 90:1-4. doi: 10.1024/0300-9831/a000500.
20. Mithal A, Wahl DA, Bonjour JP, Burckhardt P, Dawson-Hughes B, Eisman JA, et al. Global vitamin D status and determinants of hypovitaminosis D. Osteoporos Int. 2009;20:1807-20. doi: 10.1007/s00198-009-0954-6.
21. Palacios C, Gonzalez L. Is vitamin D deficiency a major global public health problem? J Steroid Biochem Mol Biol. 2014;144(Pt A):138-45. doi: 10.1016/j.jsbmb.2013.11.003.
22. Radzinsky BE, Ordiyants IM, Maslennikova MN, Pavlova EA. Mammary glands and gynecological diseases: from the generality of pathogenetic views to practical solutions. Reprod Endocrinol. 2014; 2 (16): 72-80.
23. Shoelson SE, Herrero L, Naaz A. Obesity, inflammation, and insulin resistance. Gastroenterol. 2007;132(6):2169-80. doi: 10.1053/j.gastro.2007.03.059.
24. Van Weel C, Schellevis FG. Comorbidity and guidelines: conflicting interests. Lancet. 2006;367(9510):550-1. doi: 10.1016/S0140-6736(06)68198-1.
25. Walsh JP, Bremner AP, Feddema P, Leedman PJ, Brown SJ, O'Leary P. Thyrotropin and thyroid antibodies as predictors of hypothyroidism: a 13-year, longitudinal study of a community-based cohort using current immunoassay techniques. J Clin Endocrinol Metab. 2010;95(3):1095-104. doi: 10.1210/jc.2009-1977.
26. Yan L, Gu Y, Luan T, Miao M, Jiang L, Liu Y, et al. Associations between serum vitamin D and the risk of female reproductive tumors: a meta-analysis with trial sequential analysis. Med (Baltimore). 2018;97:e0360. doi: 10.1097/MD.00000000000010360.

*Стаття надійшла до редакції 11.05.2022. – Дата першого рішення 18.05.2022. – Стаття подана до друку 14.06.2022*

# Оцінка поширеності аномальних вагінальних виділень у жінок репродуктивного віку, які перенесли ургентні гінекологічні операції

Ю.Р. Дякунчак, В.І. Пирогова

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

Проблема відновлення репродуктивного здоров'я жінок після невідкладних операцій з приводу гострої гінекологічної патології в останні роки набуває все більшої соціальної та медичної значущості. Це зумовлено як зростанням її частоти, так і віддаленими негативними наслідками – зниженням фертильності, розвитком больового синдрому, змінами гормонального гомеостазу тощо.

Одним із проявів післяопераційної дисфункції організму є поява у пацієнток надмірної кількості вагінальних виділень. Однак цілеспрямовані дослідження стану вагінальної мікробіоти у жінок, що перенесли ургентні операційні втручання з приводу гострої гінекологічної патології, поодинокі, а результати суперечливі.

**Мета дослідження:** оцінювання поширеності та характеру вагінальних виділень у жінок репродуктивного віку, які перенесли ургентні гінекологічні операції.

**Матеріали та методи.** У досліджувану когорту увійшли 125 жінок репродуктивного віку. В основну групу включено 60 жінок репродуктивного віку, які були оперовані в ургентному порядку з приводу апоплексії яєчника, позаматкової вагітності, ускладненого новоутворення яєчника; у групу порівняння – 35 пацієнток, оперованих у плановому порядку з приводу гінекологічної патології; у контрольну групу – 30 умовно здорових жінок. Діагностику причин вагінальних виділень й інфікування збудниками, що передаються статевим шляхом, проводили методом рН-метрії, бактеріоскопічного та молекулярно-біологічного дослідження. Обстеження проводили на 5-у добу після операції.

**Результати.** Перед плановим операційним втручанням бактеріальний вагіноз було діагностовано у 22,9% жінок групи порівняння, вульвовагінальний кандидоз – у 2,9%. Невідкладність операції з приводу гострої гінекологічної патології зумовила доопераційне визначення стану мікробіоти піхви тільки у 56,7% пацієнток основної групи з виявленням у 26,5% бактеріального вагінозу, у 17,7% – аеробного вагініту. Після операції порушення стану мікробіоти піхви було виявлено у 78,3% пацієнток основної групи та у 34,3% – групи порівняння (бактеріальний вагіноз – 53,3% і 31,4% відповідно).

**Висновки.** Дисбіоз і запальні захворювання (аеробний вагініт) нижніх відділів статевих органів слід розглядати як один з чинників ризику виникнення гострої гінекологічної патології. Дисбіотичні процеси мають тенденцію до прогресування після операції, що зумовлює необхідність проведення передопераційної санації піхви для зменшення ризику розвитку післяопераційних ускладнень.

**Ключові слова:** аномальні вагінальні виділення, ургентні гінекологічні операції, мікробіота піхви.

## Assessment of the prevalence of abnormal vaginal discharges in women of reproductive age who have undergone urgent gynecological surgery

Yu.R. Dyakunchak, V.I. Pyrohova

The problem of restoring women's reproductive health after emergency operations for acute gynecological pathology has been social and medical significance in recent years. This is due to both the increase in its frequency and long-term negative outcomes – a decrease fertility rate, the development of pain syndrome, changes in hormonal homeostasis, etc. One of the manifestations of postoperative dysfunction in the organism is the appearance of an excessive amount of vaginal secretions in female patients. However, the targeted studies about the state of the vaginal microbiota in women after urgent surgical interventions for acute gynecological pathology are rare, and the results are contradictory.

**The objective:** to assess the prevalence and nature of vaginal discharge in women of reproductive age after urgent gynecological operations.

**Materials and methods.** The studied cohort included 125 women of reproductive age. The main group included 60 women of reproductive age after urgent operations because of ovarian apoplexy, ectopic pregnancy, complicated ovarian neoplasm; the comparison group – 35 patients after planned surgery for gynecological pathology; the control group consisted of 30 healthy women.

The diagnosis of the causes of vaginal secretions and infection with sexually transmitted pathogens was carried out by the method of pH-metry, bacterioscopic and molecular biological research. The examination was carried out on the 5th day after the operation.

**Results.** Before planned surgical operations, bacterial vaginosis was diagnosed in 22.9% of women in the comparison group, vulvovaginal candidiasis – in 2.9%. The urgency of the operation because of acute gynecological pathology led to the preoperative determination of the state of the vaginal microbiota in only 56.7% of patients in the main group, with the

detection of bacterial vaginosis in 26.5%, aerobic vaginitis in 17.7%. After surgery, vaginal microbiota was abnormal in 78.3% of patients in the main group and in 34.3% – in the comparison group (bacterial vaginosis – 53.3% and 31.4%, respectively). **Conclusions.** Dysbiosis and inflammatory diseases (aerobic vaginitis) of the lower genital organs should be considered as one of the risk factors for acute gynecological pathology. Dysbiotic processes have a tendency to progress after surgery, which makes it necessary to carry out preoperative sanitation of the vagina to reduce the risk of postoperative complications development.

**Keywords:** abnormal vaginal discharge, urgent gynecological operations, vaginal microbiota.

**Пр**облема відновлення репродуктивного здоров'я жінок після невідкладних операцій з приводу гострої гінекологічної патології в останні роки набуває все більшої соціальної та медичної значущості [5, 17]. Це зумовлено не тільки зростанням частоти гострої патології (апоплексії яєчника, позаматкової вагітності, ускладнених новоутворень яєчників), але й віддаленими негативними наслідками – зниженням фертильності, розвитком більшого синдрому, змінами гормонального гомеостазу, акушерськими та перинатальними ускладненнями тощо [4, 6, 8].

Хронічні захворювання сечової і травної систем, генітальний інфантилізм, ретенційні кісти яєчників, запальні захворювання органів малого таза, інфекції, що передаються статевим шляхом, порушення менструального циклу, дисменорея є чинниками ризику виникнення гострої гінекологічної патології [4, 10, 11, 14, 20]. Хірургічний стрес зумовлює катаболічний стан, який призводить до відносної гіпоксії тканин, підвищення резистентності до інсуліну, порушення профілів коагуляції, змін функції легень і травного тракту. Наслідки уповільненого післяопераційного відновлення можуть включати інфекційні ускладнення, розвиток венозної тромбоемболії, довгострокове зниження якості життя, що зумовлює збільшення витрат на охорону здоров'я [15, 24].

Клініцисти у повсякденній практиці постійно спостерігають пацієток, у яких після хірургічного лікування відзначаються функціональні порушення у репродуктивній системі, навіть за відсутності будь-яких безпосередніх та віддалених післяопераційних ускладнень [1, 14]. Одним із проявів загальної післяопераційної дисфункції організму є поява у пацієток надмірної кількості вагінальних виділень, що можуть супроводжуватись дизурією, подразненням, свербіжем у ділянці зовнішніх статевих органів [19, 21, 23].

Аномальні вагінальні виділення (АВВ) є збірним, синдромальним поняттям та симптомом інфекційних (частіше) або неінфекційних (рідше) процесів урогенітального тракту жінки й характеризуються зміною кольору, консистенції, появою нехарактерного запаху; часто, але не завжди, асоційовані зі свербіжем, подразненням, дизурією [13, 16].

Найбільш поширеними причинами АВВ, які спричинені інфекційними агентами, є бактеріальний вагіноз (БВ), вульвовагінальний кандидоз (ВВК), аеробний вагініт (АВ), трихомоніаз [18, 22]. Останні зумовлюють збільшення ризику ураження збудниками, що передаються статевим шляхом, тому обов'язковою складовою обстеження жінок з клінічною підозрою на АВВ є виключення у першу чергу хламідійної та гонорейної інфекцій за допомогою відповідних лабораторних методів [12, 25].

Поширеність АВВ у різних популяціях є високою: близько 70% жінок мають протягом життя епізод ВВК, що потребує лікування; поширеність БВ становить від 23 до 29%, трихомоніазу – 5 – 6% [7]. Багатоцентрове дослідження, проведене у 23 областях України за участю 45 295

пацієток зі скаргами на вагінальні виділення, встановило, що серед основних причин на долю БВ припадає 41,1%, на вагініти змішаної етіології – 26,6%, на ВВК – 19,2%, на трихомоніаз – 4,7%, на атрофічний вагініт – 8,4% [9].

Більш ніж у 60% здорових жінок репродуктивного віку фіксують кандидоносійство, у 75% спостерігається принаймні один епізод ВВК протягом життя, у 40–45% жінок – два або більше епізодів, а у 6–9% виникає хронічний рецидивний ВВК (не менше 4 епізодів на рік) [13].

У проблемі реабілітації репродуктивної функції жінок після гінекологічних операцій значущим є вивчення віддалених наслідків перенесених оперативних втручань, особливо у жінок репродуктивного віку. Однак цілеспрямовані дослідження стану вагінальної мікробіоти у жінок, які перенесли ургентні операційні втручання з приводу гострої гінекологічної патології, є поодинокими, результати суперечливими, що відображається на рекомендаціях щодо профілактично-лікувальних реабілітаційних заходів [1, 3]. Водночас дисбіози та запальні процеси піхви зумовлюють ризик висхідного інфікування внутрішніх статевих органів, повторної позаматкової вагітності, порушень фертильності у майбутньому [7].

Зростання масиву оперованих гінекологічних хворих диктує необхідність розроблення та впровадження програм, спрямованих на реабілітацію репродуктивного здоров'я та поліпшення якості життя цих пацієток.

**Мета дослідження:** оцінювання поширеності АВВ у жінок репродуктивного віку, які перенесли ургентні гінекологічні операції, в умовах реальної клінічної практики.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

У досліджувану когорту включено 125 жінок репродуктивного віку. До основної групи увійшли 60 жінок репродуктивного віку, які були оперовані в ургентному порядку з приводу апоплексії яєчника (18 осіб), позаматкової вагітності (23 особи), ускладненого новоутворення яєчника (19 осіб), до групи порівняння – 35 пацієток, оперованих у плановому порядку з приводу непрохідності маткових труб, доброякісних новоутворень та ендометріом яєчника, до контрольної групи – 30 умовно здорових жінок, які звертались для проведення профілактичних оглядів.

Комплексну діагностику АВВ проводили шляхом рН-метрії вагінального вмісту (діагностичні тест-смужки СІТОЛАВ рН, ООО «Фармаско»), бактеріоскопічного дослідження мазків з виділень з піхви та методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) у режимі реального часу з верифікацією нормоценозу, аеробного та анаеробного дисбіозу. БВ діагностували за наявності мінімум трьох критеріїв Amsel R. et al. (1983):

- специфічні виділення з піхви,
- «ключові» клітини при мікроскопічному дослідженні мазка з піхви,
- позитивний амінний тест,
- рН вагінальних виділень > 4,4.

## Стан мікробіоти піхви у пацієнок досліджуваної когорти

| Стан мікробіоти піхви      | Основна група, n=60   |                                    | Група порівняння, n=35 |                |
|----------------------------|-----------------------|------------------------------------|------------------------|----------------|
|                            | До операції, n=34     | Після операції, n=60               | До операції            | Після операції |
|                            | Абс. число (%)        | Абс. число (%)                     | Абс. число (%)         | Абс. число (%) |
| Нормоценоз                 | 18 (52,9)<br>p=0,0023 | 13 (21,7)<br>p<0,0001              | 26 (74,3)              | 23 (65,7)      |
| Бактеріальний вагіноз      | 9 (26,5)<br>p=0,0077  | 37 (53,3)<br>p <sub>1</sub> =0,033 | 8 (22,9)               | 11 (31,4)      |
| Аеробний вагініт           | 6 (17,7)<br>p>0,05    | 5 (8,3)                            | –                      | –              |
| Вульвовагінальний кандидоз | 1 (5,3)               | 5 (8,3)<br>p <sub>1</sub> >0,05    | 1 (2,9)                | 1 (2,9)        |

Примітки: p – достовірність відмінностей між показниками основної групи до і після операції; p<sub>1</sub> – достовірність відмінностей між основною групою і групою порівняння після операції.

Обстеження проводили на 5-у добу після операційного втручання. Дослідження інфікування збудниками, що передаються статевим шляхом (*Trichomonas vag.*, *N.gonorrhoea*, *C.trachomatis*, *M.genitalium*), проводили методом ПЛР у режимі реального часу у зсрібках зі слизової оболонки каналу шийки матки [2, 25].

Нормоценоз визначали за наявності у піхві *Lactobacillus spp.* > 10<sup>6</sup> КУО/мл; кількості факультативно-анаеробних та облигатно-анаеробних мікроорганізмів (*Enterobacteriaceae*, *Streptococcus spp.*, *Gardnerella vaginalis*, *Eubacterium spp.*) менше 10<sup>4</sup> КУО/мл; *M. hominis* < 10<sup>4</sup> і грибів роду *Candida* у кількості < 10<sup>3</sup> КУО/мл. Діагноз БВ (анаеробний дисбіоз) встановлювали у разі зменшення кількості *Lactobacillus spp.* (< 10<sup>5</sup> КУО/мл), збільшення кількості факультативних анаеробних мікроорганізмів (*Gardnerella vaginalis spp.*, *Prevotella spp.*, ≥ 10<sup>7</sup> КУО/мл), виявлення *Mobiluncus spp.*, *Atopobium vaginae*; ВВК – у випадку виявлення *Candida spp.* у кількості > 10<sup>5</sup> КУО/мл за наявності клінічних проявів.

Статистичне оброблення результатів виконували з використанням стандартних програм Microsoft Excel 5.0 та «Statistica 6.0».

### РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Досліджувана когорта включала 125 жінок віком від 19 до 40 років. Середній вік пацієнок основної когорти становив 26,4±3,7 року, вірогідна різниця у віці між сформованими групами була відсутня (27,2±3,5 року, 25,3±5,1 року і 26,7±2,6 року відповідно; p>0,05). Групи вірогідно не різнились між собою за анамнезом життя, соціальним статусом, соматичною патологією.

До даного операційного втручання у пацієнок основної групи частіше, ніж у групі порівняння, спостерігались передменструальний синдром (9 осіб; 15,0% проти 3; 8,6%, p>0,05), дисменорея (17 осіб; 28,3% проти 4; 11,4%, p=0,0348), аномальні маткові кровотечі (14 осіб; 23,3% проти 2; 5,7%, p=0,0095). Запальні захворювання органів малого таза в анамнезі виявляли у 14 (23,3%) жінок основної групи та у 3 (8,6%) – групи порівняння (p=0,0443). Новоутворення яєчника до операційного втручання було діагностовано у 27 (77,1%) пацієнок групи порівняння та у 9 (15,0%) – основної групи (p<0,0001).

З огляду на мету дослідження, проводили ретельний аналіз перенесених раніше пацієнтками досліджуваної когорти запальних захворювань нижнього відділу генітального тракту. До уваги брали епізоди захворювань, підтверджені об'єктивними методами дослідження (бактеріологічне дослідження вагінальних виділень, Флороценоз, кольпоскопія тощо). Ектопію циліндричного епітелію шийки матки виявили в анамнезі у 13 (13,8%) жінок, урогенітальний хламідіоз – у 7 (7,5%), трихомоніаз – у 5 (5,3%) жінок досліджуваної когорти. Лікування з приводу БВ раніше отримували 27 (28,4%) жінок, 11 (11,6%) пацієнок – з приводу вагінітів, 4 (4,2%) – з приводу рецидивного ВВК.

Перед плановим операційним втручанням БВ було діагностовано у 8 (22,9%) жінок групи порівняння, ВВК – в 1 (2,9%); пацієнтки отримували відповідну санацію. Невідкладність операції з приводу гострої гінекологічної патології зумовила доопераційне визначення стану мікробіоти піхви тільки у 34 (56,7%) пацієнок основної групи (таблиця).

Під час обстеження після операції порушення стану мікробіоти піхви було виявлено у 47 (78,3%) пацієнок основної групи та у 12 (34,3%) – групи порівняння (p<sub>1</sub><0,0001) (див. табл. 1). Це було статистично значущим тільки у групі пацієнок, які перенесли ургентні операційні втручання. Стан нормоценозу піхви діагностували тільки у половини пацієнок (52,9%) з ургентною гінекологічною патологією, що слід розглядати як один з чинників ризику розвитку гострої гінекологічної патології [1, 4, 8].

Клінічно виражений БВ під час комплексного дослідження був верифікований у 37 (53,3%) пацієнок основної групи і в 11 (31,4%) – групи порівняння (p=0,033), ВВК – у 5 (8,3%) та 1 (2,9%) жінки відповідно (p>0,05). Переважаючими скаргами пацієнок були надмірні виділення (гомогенні з неприємним запахом або сироподібні), свербіж, печіння у ділянці зовнішніх статевих органів, які почали турбувати з третього-четвертого дня післяопераційного періоду.

Відзначено зниження, хоча і статистично невірогідне, частоти виявлення АВ у пацієнок основної групи після операції (з 17,7% до 8,3%; p>0,05), що розглядалося як вплив антибіотикотерапії, яку проводили пацієнткам основної групи у післяопераційний період.



Періопераційну антибіотикопрофілактику проводили цефалоспорином I покоління 22 (62,9%) пацієнткам з плановими операційними втручаннями, водночас всі пацієнтки основної групи після ургентної операції отримували антибіотикотерапію, що може бути провокувальним чинником розвитку/рецидиву ВВК.

Розвиток дисбіозу піхви у післяопераційний період, згідно з даними літератури, може зумовлювати появу низки чинників, серед яких розглядають супутню соматичну патологію, зниження імунітету, зміни гормонального балансу, антибіотикотерапію, анемію, післяопераційну дисфункцію кишечника, стрес тощо [1, 9, 16, 19].

## ВИСНОВКИ

Дисбіоз і запальні захворювання (аеробний вагініт) нижніх відділів статевих органів слід розгля-

дати як один з чинників ризику розвитку гострої гінекологічної патології. Дисбіотичні процеси піхви та запальні захворювання нижніх відділів статевих органів мають тенденцію до прогресування після операції, що зумовлює необхідність проведення передопераційної санації піхви для зменшення ризику розвитку післяопераційних ускладнень.

**Перспективи подальших досліджень.** Отримані результати спонукають до подальшого вивчення взаємозв'язку змін імуногормонального балансу з розвитком дисбіозу піхви у жінок після ургентних операційних втручань для розроблення й удосконалення лікувально-профілактичних заходів, спрямованих на відновлення репродуктивного здоров'я жінок.

## Відомості про авторів

**Пирогова Віра Іванівна** – д-р мед. наук, проф., завідувачка кафедри акушерства, гінекології та перинатології ФПДО Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького; тел.: (050) 581-94-48. E-mail: [vira.pyrohova@gmail.com](mailto:vira.pyrohova@gmail.com)

ORCID: 0000-0002-1205-6365

**Дякунчак Юлія Романівна** – аспірант кафедри акушерства, гінекології та перинатології ФПДО Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, тел.: (063) 250-47-07. E-mail: [yuliyady82@gmail.com](mailto:yuliyady82@gmail.com)

ORCID: 0000-0001-8474-4696

## Information about the authors

**Pyrohova Vira I.** – MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology Faculty of postgraduate education Danylo Halytskyi Lviv National Medical University; tel.: (050) 581-94-48. E-mail: [vira.pyrohova@gmail.com](mailto:vira.pyrohova@gmail.com)

ORCID: 0000-0002-1205-6365

**Dyakunchak Yulia R.** – PhD student of the Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Faculty of postgraduate education Danylo Halytskyi Lviv National Medical University; tel.: (063) 250-47-07. E-mail: [yuliyady82@gmail.com](mailto:yuliyady82@gmail.com)

ORCID: 0000-0001-8474-4696

## ПОСИЛАННЯ

- Bulavenko OV, Rud VO, Bosiy SA. Korrektsiya biotsenoza vaginalischa s primeneniem Laktagelya posle gineko-logiceskikh operatsiy. Health of woman. 2017;7(123):116-8. doi: 10.15574/HW.2017.123.116.
- Burka O, Shumitskiy A, Semenyuk L, Koltok O, Dobosh V, Islamova G. Prakticheskie podhody k obsledovaniyu zhenshchin s anomalnyimi vaginalischnymi vydeleniyami: obzor dokazatelnykh rekomendatsiy 2021 g.: Obzor literatury. Reprod Endokrinol. 2021;(61):57-65.
- Dynamichni zminy mikrobiotsenozu pikhvy v konteksti diahnostyky ta likuvannya zahvoriuvani, shcho suprovodzhuiutsia vahinalnymy vydelenniyamy. Med aspekty zdorovia zhinky. 2019;7-8(128-129):37-41.
- Dubchak Ale, Milievskiy OV, Obeid NM. Prychyny khirurhichnoho likuvannya prydatkiv matky ta yoho naslidky u zhinok z bezplidnistiu. Zdorove zhenshchyny. 2018;(2):100-2.
- Zhyuka N, Myroniuk IS, Slabkyi HO. Kharakterystyka deiaknykh pokaznykiv reproduktyvnoho zdorovia zhinochoho naselennia Ukrainy. Wlad Lek. 2018;71(9):1803-8.
- Ishchak OM, Vdowychenko YuP. Vplyv apopleksii yaiechnyka na reproduktyvne zdorovia zhinok. Aktual pyt pediatri, akusherstva hinek. 2018;(2):48-51. doi: 10.11603/24116-4944.2018.2.9215.
- Konkov DH. Osoblyvosti klinichnoho zas-
- tosuvannya probiotykv v akusherskii praktytsi. Zdorove zhenshchyny. 2020;(3):42-7. doi: 10.15574/HW.2020.149.42.
- Oebadzhi S. Profilaktika oslozheniy posle laparoskopicheskikh gineko-logiceskikh operatsiy. Zdorove zhenshchyny. 2015;2(98):54-8.
- Tatarchuk TF, Kaluhina LV, Petrova HA, Radchenko W. Syndrom vahinalnykh vydielen. Problema z bahatma nevidomymy. Reprod endokrynol. 2020;3(53):102-8.
- Acharya I, Thapa S. Surgical Emergencies among Gynecological Surgeries in a Tertiary Care Center: A Descriptive Cross-sectional Study. J Nepal Med Assoc. 2020;(232):1052-5. doi: 10.31729/jnma.5888.
- Gans SL, Pols MA, Stoker J, Boermeester MA, Bollen FW. Guideline for the diagnostic pathway in patients with acute abdominal pain. Dig. Surg. 2015;32(1):23-31. doi: 10.1159/000371583.
- Han C, Wu V, Fan A, Yingmei W, Huiying Z, Chu Z, et al. Diagnostic and therapeutic advancements for aerobic vaginitis. Arch Gynecol Obstet. 2015;291(2):251-7. doi: 10.1007/s00404-014-3525-9.
- Jahic M, Mulavdic M, Nurkic J, Jahic E, Nurkic M. Clinical characteristics of aerobic vaginitis and its association to vaginal candidiasis, trichomonas vaginitis and bacterial vaginosis. Med Arch. 2013;67(6):428-30. doi: 10.5455/med-arch.2013.67.428-430.
- Kruszka PS, Kruszka SJ. Evaluation of acute pelvic pain in women. Am Fam Physician. 2010; 82(2):141-7.
- Perioperative pathways: enhanced recovery after surgery. ACOG Committee Opinion No. 750. Obstet Gynecol. 2018;132:e120-30. doi: 10.1097/OG.0000000000002818.
- Qi W, Li H, Wang C, Li H, Zhang B, Dong M, Fan A, Han C, Xue F. Recent Advances in Presentation, Diagnosis and Treatment for Mixed Vaginitis. Front Cell Infect Microbiol. 2021;11:759795. doi: 10.3389/fcimb.2021.759795.
- Rana P, Kazmi I, Singh R, Al-Abbasi FA, Aseeri A, Rajbir S, Ruqaiyah K, et al. Ectopic pregnancy: a review. Arch Gynecol Obstet. 2013;288(4):747-57. doi: 10.1007/s00404-013-2929-2.
- Sherrard J, Wilson J, Donders G, Mendling W, Jensen JS. European (IUSTI/WHO) International Union against sexually transmitted infections (IUSTI), World Health Organisation (WHO) guideline on the management of vaginal discharge. Intern. J STD & AIDS. 2018;29(13):1258-72. doi: 10.1177/0956462418785451.
- Smith SB, Ravel J. The vaginal microbiota, host defence and reproductive physiology. J. Physiol. 2017;595(2):451-63. doi: 10.1113/JP271694.
- Stickland AEJ, Phillips C. Gynaecological causes of acute abdominal pain. Ob-
- stet, Gynaecol Reprod Med. 2020;2:48-52. doi: 10.1016/j.ogrm.2020.12.005.
- Venugopal S, Gopalan K, Devi A, Kavitha A. Epidemiology and clinicoinvestigative study of organisms causing vaginal discharge. Indian J SexTransm Dis. AIDS. 2017;38(1):69-75. doi: 10.4103/2589-0557.203433.
- Vieira-Baptista P, Lima-Silva J, Pinto C, Saldanha C, Beires J, Martinez-de-Oliveira J, et al. Bacterial vaginosis, aerobic vaginitis, vaginal inflammation and major Pap smear abnormalities. Europ J Clinical Microb Infect Dis. 2016;35(4):657-64. doi: 10.1007/s10096-016-2584-1. doi: 10.1007/s10096-016-2584-1.
- Villa P, Cipolla C, D'ippolito S, Amar ID, Shachor M, Ingravallo F, et al. The interplay between immune system and microbiota in gynecological diseases: a narrative review. Europ Rev Med Pharmacol Sci. 2020;24:5676-90. doi: 10.26355/eurrev\_202005\_21359.
- Witkin SS, Linhares IM, Giraldo P. Bacterial flora of the female genital tract: function and immune regulation. Best practice & research. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2007;21(3):347-54. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2006.12.004.
- Workowski KA, Bachmann LH, Chan PA, Johnston CM, Muzny CA, Park I, Reno H. Sexually transmitted infections treatment guidelines, MMWR Recommend Rep. 2021;70(4):1-187. doi: 10.15585/mmwr.r7004a1.

Стаття надійшла до редакції 19.05.2022. – Дата першого рішення 25.05.2022. – Стаття подана до друку 22.06.2022

# Клініко-лабораторні особливості у вагітних із дефіцитом маси тіла

О. О. Боженко

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

В останні роки ендокринопатії, зокрема і дефіцит маси тіла, посідають вагоме місце у структурі генітальної та екстрагенітальної патології. Фонові соматичні захворювання є чинником ризику невиношування вагітності, проте детальні механізми впливу на перебіг гестації та пологів у пацієнток з дефіцитом маси тіла не вивчені.

**Мета дослідження:** оцінювання клініко-лабораторних особливостей у вагітних із дефіцитом маси тіла.

**Матеріали та методи.** Проведено клініко-лабораторне і функціональне обстеження 200 вагітних з дефіцитом маси тіла та 30 вагітних із нормальною масою тіла. Індекс маси тіла (ІМТ) вираховували за формулою А. Кетле.

**Результати.** У жінок із дефіцитом маси тіла до вагітності зниження харчування (ІМТ  $19,1 \pm 0,4$  кг/м<sup>2</sup>) становило 50%, гіпотрофія I ст. (ІМТ  $18,0 \pm 0,5$  кг/м<sup>2</sup>) – 41% та гіпотрофія II–III ст. (ІМТ  $16,3 \pm 0,9$  кг/м<sup>2</sup>) – 9%. Установлено, що сумарна частота генітальної патології до вагітності у жінок із дефіцитом маси тіла становила 51,5%, серед якої переважають розлади менструального циклу (16,5%). Виявлено, що у вагітних із дефіцитом маси тіла збільшення маси тіла відбувається переважно (70–80%) за рахунок худой маси.

Під час оцінювання клініко-біохімічних показників не встановлено достовірних відмінностей у рівнях гемоглобіну, глюкози, загального білка і холестерину крові щодо показників жінок із нормальною масою тіла. Проте виявлено високу частоту гіпокальціємії (71,7–92,8%), яка корелює зі ступенем гіпотрофії, у жінок із дефіцитом маси тіла.

**Висновки.** Для вагітних із дефіцитом маси тіла характерним є висока сумарна частота генітальної патології до вагітності, відсутність достовірних змін рівнів гемоглобіну, глюкози, загального білка і холестерину крові та наявність гіпокальціємії.

**Ключові слова:** дефіцит маси тіла, вагітність, гінекологічний анамнез, кальцій крові, біохімічний аналіз крові.

## Clinical and laboratory features in pregnant women with body weight deficiency

О. О. Bozhenko

In recent years, endocrinopathy, in particular, and body weight deficiency have taken an important place in the structure of genital and extragenital pathology. Background somatic diseases are a risk factor for pregnancy loss, but the detailed mechanisms of influence on the course of pregnancy and childbirth in patients with body weight deficiency have not been studied.

**The objective:** to evaluate the clinical and laboratory parameters of pregnant women with body weight deficiency.

**Materials and methods.** A clinical, laboratory and functional examination of 200 pregnant women with body weight deficiency and 30 pregnant women with normal body weight was carried out. Body mass index (BMI) was calculated according to A. Kettle formula.

**Results.** In women with body weight deficiency before pregnancy, the reduction in nutrition (BMI  $19.1 \pm 0.4$  kg/m<sup>2</sup>) was 50%, hypotrophy of the I degree (BMI  $18.0 \pm 0.5$  kg/m<sup>2</sup>) – 41% and hypotrophy of the II–III degrees (BMI  $16.3 \pm 0.9$  kg/m<sup>2</sup>) – 9%. It was established that the total frequency of genital pathology before pregnancy in women with a body weight deficiency was 51.5%, among which menstrual cycle disorders predominated (16.5%). It was found that in pregnant women with a body weight deficiency, the increase in body weight occurs mainly (70–80%) due to lean body mass. During the assessment of clinical and biochemical indicators, no significant differences were found in the levels of hemoglobin, glucose, total protein and blood cholesterol compared to the indicators of women with normal body weight. However, a high frequency of hypocalcemia (71.7–92.8%), which correlates with the degree of hypotrophy, was found in women with body weight deficiency.

**Conclusions.** Pregnant women with body weight deficiency are characterized by a high cumulative frequency of genital pathology before pregnancy, the absence of reliable changes in the levels of hemoglobin, glucose, total protein and blood cholesterol, and the presence of hypocalcemia.

**Keywords:** body weight deficiency, pregnancy, gynecological history, blood calcium, biochemical blood analysis.

Невиношування вагітності є однією з найважливіших проблем сучасної охорони здоров'я у всьому світі. При цьому частота передчасного переривання вагітності коливається у межах 10–25% [1–5]. Незважаючи на велику кількість досліджень, присвячених профілактиці і лікуванню невиношування, частота передчасних пологів становить 5–10% [6–10].

Невиношування вагітності – це універсальна, інтегрована відповідь жіночого організму на будь-яке виражене неблагополуччя у стані здоров'я вагітної, внутрішньоутробного плода, довкілля і багато інших чин-

ників. В умовах адаптації до вагітності найяскравіше проявляється єдність нервової і гуморальної регуляції, контрольованої симпатoadреналовою системою, яка забезпечує організм жінки достатніми енергетичними ресурсами в умовах внутрішнього і зовнішнього середовища, що змінилося [11–15].

Серед різних чинників ризику невиношування все більшого значення набувають початкові фонові соматичні захворювання, особливо ендокринного генезу. Успіхи сучасної ендокринології до сьогодні створили передумови до розуміння генезу порушень репро-

дуктивної системи і забезпечили можливість більш глибокого розуміння механізмів невиношування вагітності на тлі різних варіантів дисгормональних порушень [16–20].

Останніми роками у структурі генітальної і екстрагенітальної патології особливе місце посідають різні ендокринопатії, одним із варіантів яких є дефіцит маси тіла (ДМТ) [21–25]. У той самий час вагітні з ДМТ мають підвищений ризик розвитку різних акушерських і перинатальних ускладнень, а існуючі лікувально-профілактичні заходи не завжди ефективні.

Патогенез невиношування на фоні ДМТ вивчений недостатньо. Відсутні чіткі дані про особливості формування і функціонального стану фетоплацентарного комплексу і порушень стану внутрішньоутробного плода та новонародженого залежно від початкових особливостей ендокринних порушень. Крім того, відсутні дані про диференційований підхід до профілактики невиношування вагітності з урахуванням основних причин ДМТ.

Усе викладене вище є підставою для проведення наукового дослідження, що дозволяє вирішити важливе наукове завдання сучасного акушерства.

**Мета дослідження:** оцінювання клініко-лабораторних особливостей у вагітних із ДМТ.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Проведено повне клініко-лабораторне обстеження 200 вагітних з ДМТ та 30 вагітних із нормальною масою тіла, яке включало клінічні дані, каліперометрію, біохімічні та статистичні методи. Індекс маси тіла (ІМТ) визначали за формулою А. Кетле.

## РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Результати проведених досліджень свідчать, що у структурі ДМТ у жінок до вагітності зниження харчування (ІМТ  $19,1 \pm 0,4$  кг/м<sup>2</sup>) становить 50%; гіпотрофія I ст. (ІМТ  $18,0 \pm 0,5$  кг/м<sup>2</sup>) – 41% та гіпотрофія II–III ст. (ІМТ  $16,3 \pm 0,9$  кг/м<sup>2</sup>) – 9%.

## Відомості про автора

**Боженко Олеся Олександрівна** – акушер-гінеколог, кафедра акушерства, гінекології та перинатології Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, м. Київ. *E-mail: prore-first@nmapo.edu.ua*

## Information about the autor

**Bozhenko Olesya O.** – Obstetrician-gynecologist, Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology of Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv. *E-mail: prore-first@nmapo.edu.ua*

## ПОСИЛАННЯ

- Ricart W, López J, Mozas J, Pericot A, Sancho M A, González N. Body mass index has a greater impact on pregnancy outcomes than gestational hyperglycaemia. *J Diabetol.* 2019;48(9):1736-42. doi: 10.1007/s00125-005-1877-1.
- Getahun D, Ananth CV, Peltier MR, Salihi HM, Scorza WE. Changes in pregnancy body mass index between the first and second pregnancies and risk of large-for-gestational-age birth. *Am J Obstet Gynecol.* 2018;196(6):530-38. doi: 10.1016/j.ajog.2006.12.036.
- Davidge ST, Hubel CA, McLaughlin MK. Lipid peroxidation increases arterial cyclooxygenase activity during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2020;170(1):215-22. doi: 10.1016/s0002-9378(94)70410-4.
- Abenhaim HA, Kinch RA, Morin L, Benjamin A, Usher R. Effect of prepregnancy body mass index categories on obstetrical and neonatal outcomes. *Arch Gynecol Obstet.* 2021;275(1):39-43. doi: 10.1007/s00404-006-0219-y.
- Herrera E. Lipid metabolism in pregnancy and consequences in the fetus and newborn. *J Endocrine.* 2021;19(1):43-55. doi: 10.1385/ENDO:19:1:43.
- Hull HR, Dinger MK, Knehans AW, Thompson DM, Fields DA. Impact of maternal body mass index on neonate birthweight and body composition. *Am J Obstet Gynecol.* 2018;198(4):416-22. doi: 10.1016/j.ajog.2007.10.796.
- Merlino A, Laffineuse L, Collin M, Mercer B. Impact of weight loss between pregnancies on recurrent preterm birth. *Am J Obstet Gynecol.* 2019;195(3):818-21. doi: 10.1016/j.ajog.2006.06.043.
- Khashan AS, Yosofniyapasha Y, Nasab BH, Mojaveri MH, Bouzari Z. The effects of maternal body mass index on pregnancy outcome. *Eur J*

- Epidemiol. 2020;24(11):697-705. doi: 10.1186/1756-0500-5-34.
9. Hur H, Lee M, Kwon J, Park Y-W, Kim YH. Low maternal pre-pregnancy body mass index and mid-trimester weight gain: risk of preterm birth. *Am J Obstet Gynecol.* 2019;201(6):191-7. doi: 10.1016/j.ajog.2009.10.678.
10. Driul L, Cacciaguerra G, Citossi A, Martina M Della, Peressini L, Marchesoni D. Prepregnancy body mass index and adverse pregnancy outcomes. *J Arch Gynecol Obstet.* 2008;278(1):23-6. doi: 10.1007/s00404-007-0524-0.
11. Stotland NE, Washington AE, Caughey AB. Prepregnancy body mass index and the length of gestation at term. *Am J Obstet Gynecol.* 2019;197(4):378-85. doi: 10.1016/j.ajog.2007.05.048.
12. Suzuki Y, Tsuchiya M, Wassall SR, Choo YM, Govil G, Kagan VE. Structural and dynamic membrane properties of  $\alpha$ -tocopherol and  $\alpha$ -tocotrienol-implication to the molecular mechanism of their antioxidant potency. *Biochemistry.* 2020;32(40):10692-9. doi: 10.1021/bi00091a020.
13. Lemay GA, Effenbein DS, Cashman SB, Felice ME. The Body Mass Index of Teen Mothers and their Toddler Children. *Matern Child Health J.* 2021;12(1):112-8. doi: 10.1007/s10995-007-0228-x.
14. Jain S, Wise R, Yanamandra K, Dhani-reddy R, Bocchini Jr JA. The effect of maternal and cord-blood vitamin C, vitamin E and lipid peroxide levels on newborn birth weight. *Mol Cell Biochem.* 2020;309(1):217-21. doi: 10.1007/s11010-007-9638-8.
15. Sutcu R, Altuntas I, Yildirim B, Karahan N, Demirin H, Delibas N. The effects of subchronic methidathion toxicity on rat liver: Role of antioxidant vitamins C and E. *Cell Biol Toxicol.* 2019;22(3):221-2. doi: 10.1007/s10565-006-0039-7.
16. Thomas KY, Woodmansee B. Factors that are associated with cesarean delivery in a large private practice: The importance of pregnancy body mass index and weight-gain. *Am J Obstet Gynecol.* 2019;187(2):312-20. doi: 10.1067/mob.2002.126200.
17. Chappell LG, Seed PT, Kelly FJ, Briley A, Hunt BJ, Charnock-Jones DS, et al. Vitamin C and E supplementation in women? at risk of preeclampsia is; associated with changes in indices of oxidative stress and placental function. *Am J Obstet Gynecol.* 2018;187(3):777-84. doi: 10.1067/mob.2002.125735.
18. Padayatty SJ, Katz A, Wang Y, Eck P, Kwon O, Lee J-H, et al. Vitamin C as an Antioxidant: Evaluation of its Role in Disease Prevention. *J Am College of Nutrition.* 2003;22(1):18-35. doi: 10.1080/07315724.2003.10719272.
19. Meydani SN, Meydani M, Blumberg JB, Leka LS, Siber G, Loszewski R, et al. Vitamin E supplementation and in vivo? immune response in healthy elderly subjects. As randomized controlled trial. *J Am Med Assn.* 2020;277:1380-6. doi: 10.1001/jama.1997.03540410058031.
20. Wang X, Quinn PJ. Vitamin E and its function in membranes. *Progres Lipid Res.* 2000;38:309-36. doi: 10.1080/09687680010000311.
21. Winterbourn G. Free radical toxicology and antioxidant defence. *Clin Exper Pharm Physiol.* 1995;22(11):877-80. doi: 10.1111/j.1440-1681.1995.tb01955.x
22. Hull HR, Dinger MK, Knehans AW, Thompson DM, Fields DA. Impact of maternal body mass index on neonate birthweight and body composition. *Am J Obstet Gynecol.* 2020;198(4):416-21. doi: 10.1016/j.ajog.2007.10.796.
23. Merlino A, Laffineuse L, Collin M, Mercier B. Impact of weight loss between pregnancies on recurrent preterm birth. *Am J Obstet Gynecol.* 2019;195(3):818-21. doi: 10.1016/j.ajog.2006.06.043.
24. Lachini B, Hinerling I, Faure H, Arnaud J, Richard MJ, Favier A, et al. Increased peroxidation in pregnant women after iron and vitamin C supplementation. *Biol Trace Elem Res.* 2021;83(2)103-11. doi: 10.1385/BTER:83:2:103.
25. Khashan AS, Kenny LC. The effects of maternal body mass index on pregnancy outcome. *Eur J Epidemiol.* 2020;24(11):697-705. doi: 10.1007/s10654-009-9375-2.

*Стаття надійшла до редакції 19.05.2022. – Дата першого рішення 26.05.2022. – Стаття подана до друку 20.06.2022*

# Характеристика фетоплацентарного комплексу у жінок із ретрохоріальними гематомами у I триместрі вагітності

**І.М. Кошова**

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

Проблема плацентарної дисфункції є однією з найважливіших у сучасному акушерстві. Вагітні, у яких діагностовано ретрохоріальні гематоми (РХГ) у I триместрі, входять до групи ризику виникнення патології плаценти, що зумовлює виникнення інших негативних акушерських, а також перинатальних наслідків вагітності.

**Мета дослідження:** вивчення параметрів фетоплацентарного комплексу у вагітних із різними формами РХГ на підставі даних інструментальних досліджень.

**Матеріали та методи.** Дослідження включало 140 вагітних із РХГ у термінах з 6 тиж гестації до розродження: 60 жінок із рецидивною РХГ (1-а група); 50 вагітних, у яких РХГ діагностовано лише на ранніх термінах гестації – 6–12 тиж включно (2-а група), і 30 проспективно обстежених пацієнок із неускладненою вагітністю, без значущої екстрагенітальної патології і обтяжених чинників акушерсько-гінекологічного анамнезу (контрольна група).

**Результати.** Частота плацентарної дисфункції при рецидивній РХГ становила 70,0%, при первинній РХГ – 30,0%; рівень ранніх форм (до 32 тиж) затримки розвитку плода у 1-й групі становив 65,0%, зі значним поширенням 2–3-го ступеня – 23,3%. Передчасне дозрівання плаценти при рецидивній РХГ виявлено у 33,3% випадків, при первинній – у 16,0%. Ехо-ознаки мезенхімальної дисплазії і неоднорідності плаценти встановлено в 11,7% та 4,0% жінок 1-ї та 2-ї груп відповідно.

При рецидивній РХГ частота маловоддя становила 16,7% проти 4,0% – при первинній; порушення кровотоку діагностували у 23,3% та 6,0% випадків. У 5,0% пацієнок 1-ї групи констатовано декомпенсовану плацентарну дисфункцію з розвитком гострого дистресу плода.

**Висновки.** У жінок із ретрохоріальними гематомами у I триместрі гестації перебіг вагітності характеризується порушеннями у фетоплацентарному комплексі, які більш виражені при рецидивах гематом.

**Ключові слова:** плацентарна дисфункція, ретрохоріальна гематома, вагітність, I триместр, діагностика, плацента.

## The features of the fetoplacental complex in women with retrochorial hematomas in the I trimester of pregnancy

**I.M. Koshova**

The problem of placental dysfunction is one of the most important in modern obstetrics. Pregnant women with retrochorial hematomas (RCH) in the I trimester are at risk of placental pathology development, which leads to appearance of other negative obstetrical and perinatal pregnancy outcomes.

**The objective:** to study the parameters of the fetoplacental complex in pregnant women with various forms of RCH based on the data of instrumental examinations.

**Materials and methods.** The study included 140 pregnant women with RCH which appeared from 6 weeks of gestation till delivery: 60 women with recurrent RCH (1st group); 50 pregnant women, in whom RCH was diagnosed only in the early terms of gestation – 6–12 weeks included (2nd group), and 30 prospectively examined patients with uncomplicated pregnancy, without significant extragenital pathology and negative factors in the obstetrical and gynecological history (control group).

**Results.** The frequency of placental dysfunction in recurrent RCH was 70.0%, in primary RCH – 30.0%; the level of early forms (up to 32 weeks) of fetal development retardation in the 1st group was 65.0%, with a significant prevalence of 2nd-3rd degree – 23.3%. Premature maturation of the placenta in recurrent RCH was found in 33.3% of cases, in primary form – in 16.0%. Echo-signs of mesenchymal dysplasia and heterogeneity of the placenta were found in 11.7% and 4.0% of women of the 1st and 2nd groups, respectively.

With recurrent RCH, the frequency of oligohydramnios was 16.7% versus 4.0% – with primary RCH; blood flow disorders were diagnosed in 23.3% and 6.0% of cases. In 5.0% of patients of the 1st group, decompensated placental dysfunction with the development of acute fetal distress was diagnosed.

**Conclusions.** In women with retrochorial hematomas in the I trimester of pregnancy, the course of pregnancy is characterized by disorders in the fetoplacental complex, which are more pronounced by recurrence of hematomas.

**Keywords:** placental dysfunction, retrochorial hematoma, pregnancy, I trimester, diagnosis, placenta.

Проблема плацентарної дисфункції (ПД) є однією з найважливіших у сучасному акушерстві через постійно зростаючу частоту та відсутність суттєвого зниження перинатальних втрат [1–8]. До особливої групи ризику щодо розвитку ПД входять жінки, у яких діагностовано ретрохоріальні гематоми (РХГ) у I триместрі вагітності [9–18]. Останніми роками завдяки широкому впровадженню сучасної ехографічної діагностики зростає частота діагностування патології у I триместрі вагітності, у тому числі і РХГ [19–25].

У той самий час жінки із РХГ у I триместрі вагітності мають високий ризик розвитку різних перинатальних ускладнень, а існуючі лікувально-профілактичні заходи не завжди ефективні.

Незважаючи на значну кількість наукових публікацій з проблеми ПД, не можна вважати її повністю вирішеною, особливо щодо її ранньої діагностики, а також ефективності використовуваних лікувально-профілактичних заходів у жінок із РХГ у I триместрі вагітності.

Усе викладене вище є підставою для проведення наукового дослідження, що дозволяє вирішити важливе наукове завдання сучасного акушерства.

**Мета дослідження:** вивчення параметрів фетоплацентарного комплексу у жінок із різними формами РХГ на підставі даних інструментальних досліджень.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Для досягнення поставленої мети проведено проспективне подовжнє комплексне клінічне, лабораторне і функціональне обстеження 140 жінок, а також виконаний детальний аналіз результатів вагітності. Усі пацієнтки підписали інформовану згоду на участь у клінічному дослідженні.

Як оптимальний варіант дизайну дослідження, що проводиться з метою розроблення диференційованого підходу до ведення і лікування вагітних з рецидивними РХГ, вибране когортне проспективне дослідження за типом випадок-контроль.

У дослідження було включено 140 вагітних у терміни з 6 тиж гестації і до розродження, які на підставі результатів клінічного обстеження і даних УЗД були розподілені на три групи.

До 1-ї групи увійшли 60 вагітних з рецидивною РХГ, до 2-ї групи – 50 вагітних з РХГ, яку виявляли лише на ранніх термінах вагітності (6–12 тиж включно), до контрольної групи – 30 проспективно обстежених пацієнток з неускладненою вагітністю, що не мають значущої екстрагенітальної патології і обтяжених чинників в акушерсько-гінекологічному анамнезі.

Дизайн дослідження складений на підставі аналізу побудови зарубіжних досліджень [1, 5, 9], що дає можливість у подальшому провести мультицентровий багатофакторний аналіз для встановлення причин, чинників ризику, особливостей патогенезу і клінічного значення формування і рецидиву РХГ, материнських і перинатальних результатів.

Формування основної груп проводили за певними критеріями [2, 6, 10].

### Критерії включення:

- вагітність одним живим плодом,
- інформована згода жінок на участь в дослідженні.

### Критерії виключення:

- багатоплідна вагітність,
- наркотична і алкогольна залежність,
- підтверджені хромосомні патології при проведенні інвазивної пренатальної діагностики,
- летальні множинні вади розвитку плода або вади із сумнівним прогнозом,
- тяжка соматична патологія,
- злоякісні новоутворення у матері (уперше виявлені під час вагітності або встановлені до вагітності),
- суб- і декомпенсований цукровий діабет,
- відмова пацієнток від участі у дослідженні.

## РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Результати проведених досліджень свідчать, що провідними факторами ризику виникнення рецидивних РХГ є обтяжений гінекологічний анамнез (63,3%); ускладнений перебіг попередніх вагітностей (60,0%); репродуктивні втрати в анамнезі (53,3%); рубець на матці (30,0%) та застосування допоміжних репродуктивних технологій (30,0%).

Термінами розвитку первинної РХГ є терміни до 8 тиж гестації (68%) та з 8 до 13 тиж – 32,0%; рецидивної – 51,7% та 48,3% відповідно. Супрацервікально первинна РХГ була розташована у 68,0% випадків, а рецидивна – у 51,7%. Частота виявлення передлежання хоріона/плаценти становила 23,3% та 26,0% відповідно.

Найчастіше рецидивні РХГ виникають у ретрохоріальній зоні – 30,0%; у міжоболонковій – 20,0%; у 23,3% випадків виявлено внутрішньооплацентарні зони ішемії і локальні крововиливи (інфаркти); у 13,3% – діагностували великий обсяг.

Під час оцінювання результатів біохімічного пренатального скринінгу встановлено, що при рецидивній РХГ знижуються рівні хоріонічного гонадотропіну людини; плазмового, асоційованого з вагітністю, білка А; некон'югованого естріолу та  $\alpha$ -фетопротейну у I та II триместрах. Це корелює з клінікою загрози переривання, передчасних пологів, ПД, затримки розвитку плода та несприятливими перинатальними наслідками.

Частота ПД при рецидивній РХГ становить 70,0%; при первинній – 30,0%; рівень ранніх форм (до 32 тиж) затримки розвитку плода становить 65,0%, зі значним рівнем 2–3-го ступеня – 23,3%.

Передчасне дозрівання плаценти при рецидивній РХГ становить 33,3%; при первинній – 16,0%. Виявлення ехоознак мезенхімальної дисплазії і неоднородності плаценти – відповідно 11,7% та 4,0%. При рецидивній РХГ частота маловоддя становить 16,7% проти 4,0% – при первинній; порушення кровотоку діагностували у 23,3% та 6,0% відповідно. У структурі всіх порушень кровотоку у 63,3% випадків становлять порушення у матковій артерії і у 30,0% – поєднання з порушенням пуповинного кровотоку. У 5,0% випадків тільки при рецидивній РХГ виникла декомпенсована ПД із розвитком гострого дистресу плода.

Для ранньої діагностики рецидивної РХГ та подальшої ПД необхідно, крім традиційної ехографії,

додатково оцінювати наступні показники: рівні гомоцистеїну та D-димеру; інфекційного та імунологічного статусу; з 11 до 13 тиж – «подвійний» біохімічний тест (плазмовий, асоційований з вагітністю, білок А та вільна  $\beta$ -субодиниця хоріального гонадотропіну людини).

### ВИСНОВКИ

У жінок із ретрохоріальними гематомами (РХГ) у І триместрі гестації перебіг вагітності характеризується

порушеннями у фетоплацентарному комплексі, які більш виражені у разі рецидиву гематом.

При рецидивній РХГ частота плацентарної дисфункції становить 70,0%, при гематомах, які виникають тільки у І триместрі вагітності, – 30,0%, передчасного дозрівання плаценти – 33,3% і 16,0% відповідно, маловоддя – 16,7% і 4,0%, порушення кровотоку – 23,3% і 6,0% відповідно. Затримка розвитку плода діагностована у 65,0% вагітних із рецидивною РХГ.

### Відомості про автора

**Кошова Ілона Михайлівна** – акушер-гінеколог, кафедра акушерства, гінекології та перинатології Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, м. Київ. *E-mail: prore-first@nmapo.edu.ua*

### Information about the autor

**Koshova Iлона M.** – Obstetrician-gynecologist, Department Of obstetrics, Gynecology and Perinatology of Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv. *E-mail: prore-first@nmapo.edu.ua*

### ПОСИЛАННЯ

- Ahrens KA, Rossen LM, Branum AM. Pregnancy loss history at first parity and selected adverse pregnancy outcomes. *Annals Epidemiol.* 2019;26(7):474-81. doi: 10.1016/j.annepidem.2016.04.011.
- Asato K, Mekaru K, Heshiki C, Sugiyama H, Kinjo T, Masamoto H, et al. Subchorionic hematoma occurs more frequently in in vitro fertilization pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2020;181:41-4. doi: 10.1016/j.ejogrb.2014.07.014.
- Beaman KD, Ntrivalas E, Mallers TM, Jaiswal MK, Kwak-Kim J, Gilman-SachsImmune A. etiology of recurrent pregnancy loss and its diagnosis. *Am J Reprod Immunol.* 2021;67(4):319-25. doi: 10.1111/j.1600-0897.2012.01118.x.
- Bennett GL, Bromley B, Lieberman E, Benacerraf BR. Subchorionic hemorrhage in first-trimester pregnancies: prediction of pregnancy outcome with sonography. *Radiol.* 2019;200(3):803-6. doi: 10.1148/radiology.200.3.8756935.
- Bick RL. Antiphospholipid syndrome in pregnancy. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2019;22:107-20.
- Bouman A, Heineman MJ, Faas MM, Heineman MJ, Faas MM. Sex hormones and the immune response in humans. *Hum Reprod.* 2021;21:411-4.
- Brien ME, Baker B, Duval C, Gaudreault V, Jones R, Girard S. Alarmins at the maternal-fetal interface: involvement of inflammation in placental dysfunction and pregnancy complications. *Can J Physiol Pharmacol.* 2019;97(3):206-12. doi: 10.1139/cjpp-2018-0363.
- Constant SL, Bottomy K. Induction of Th1 and Th2 CD4+ T-cell responses: the alternative approaches. *Ann Rev Immunol.* 2017;15:297-322. doi: 10.1146/annurev.immunol.15.1.297.
- Gelber SE, Salmon JE. Autoimmunity: effectiveness of treatments for pregnant women with APS. *Nat Rev Rheumatol.* 2018;6(4):187-9. doi: 10.1038/nrrheum.2010.42.
- Geva E, Amit A, Lerner-Geva L. Autoimmunity and reproduction. *Fertil Steril.* 2017;67(4):559-61. doi: 10.1016/s0015-0282(97)81351-9.
- Janowicz-Grelewsk A, Sieroszewski P. Prognostic significance of subchorionic hematoma for the course of pregnancy. *Ginekol Pol.* 2019;84(11):944-9. doi: 10.17772/gp/1664.
- Korsakova N, Kapustin S, Silina N. Genetic risk factors of endothelial dysfunction in pregnant women. *Res Pract Thromb Haemostasis.* 2018;2(3):308-9.
- Leite J, Ross P, Rossi AC. Prognosis of very large first-trimester hematomas. *Ultrasound Med.* 2019;11:1441-5.
- Liu F, Guo J, Tian T, Wang H, Dong F, Huang H, et al. Placental trophoblasts shifted Th1-Th2 balance toward Th2 and inhibited Th17 immunity at fetomaternal interface. *APMIS.* 202019(9):597-604. doi: 10.1111/j.1600-0463.2011.02774.x.
- Mantoni M, Pedersen JF. Intrauterine haematoma: An ultrasonic study of threatened abortion. *Brit Obst Gyn.* 2018;88(1):47-51. doi: 10.1111/j.1471-0528.1981.tb00936.x.
- Marzi M, Viganò A, Trabattini D, Villa MX. Characterization of type 1 and type 2 cytokine profile in physiologic and pathologic human pregnancy. *Clin Exp Immunol.* 2019;106(1):127-33. doi: 10.1046/j.1365-2249.1996.d01-809.x.
- Maso G, D'Ottavio G, de Seta F, Sartore A, Piccoli M, Mandruzzato G. First-trimester intrauterine hematoma and outcome of pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2020;105(2):339-44. doi: 10.1097/01.AOG.0000152000.71369.bd.
- Naert MN, Rodriguez AM, Khadraoui H, Naqvi M, Fox NS. Association between first-trimester subchorionic hematomas and pregnancy loss in singleton pregnancies. *Obstet Gynecol.* 2019;134(4):863-8. doi: 10.1097/AOG.0000000000003360.
- Nagy S, Bush MC, Berkowitz R, Lapinski RH, Gardó S. Clinical signifiy – cance of subchorionic and retroplacental haematomas detected in the first trimester of pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2019;102(1):94-100. doi: 10.1016/s0029-7844(03)00403-4.
- Orlowski S, Martin S, Escargueil A. P-glycoprotein and 'lipid rafts': some ambiguous mutual relationships (floating on them, building them or meeting them by chance? *Cell Mol Life Sci.* 2018;63(9):1038-59. doi: 10.1007/s00018-005-5554-9.
- Ott J, Pecnik P, Promberger R, Pils S, Binder J, Chalubinski KM. Intra-versus retroplacental hematomas: a retrospective case-control study on pregnancy outcomes. *BMC Pregnancy and Childbirth.* 2017;17(1):366. doi: 10.1186/s12884-017-1539-6.
- Palatnik A, Grobman W. The relationship between first-trimester subchorionic hematoma, cervical length, and preterm birth. *Am J Obstet Gynecol.* 2019;213(3):403. doi: 10.1016/j.ajog.2015.05.019.
- Pengo V, Hoxha A, Ruffatti A. Diagnosis and therapy of antiphospholipid syndrome. Author's reply. *Pol Arch Ned Wewn.* 2019;125(10):785-6.
- Pyrohova VI, Oshurkevich OO. Evaluation of risk factors and efficacy threats miscarriage, complicated by a retrochorial hematomas. *East Eur Sci J.* 2019;1(41):41-4.
- Raghupathy R, Makhseed M, Azi-zieh F. Th1 and Th2 Cytokine Profiles in Successful Pregnancy and Unexplained recurrent Abortions. *Reproductive Immunology.* New-York: Narosa Publishing House; 2019, p. 149-59.

*Стаття надійшла до редакції 19.05.2022. – Дата першого рішення 27.05.2022. – Стаття подана до друку 20.06.2022*

# Дисфункція плаценти у жінок із ризиком і загрозою передчасних пологів

**О.В. Лаба**

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

Передчасні пологи залишаються однією з найактуальніших проблем сучасного акушерства. Достовірно встановити причину 70–80% випадків передчасних пологів не вдається, тому обґрунтованим є пошук факторів ризику та маркерів передчасного переривання вагітності. За даними багатьох авторів, у 25–30% жінок із загрозою передчасних пологів діагностують плацентарну дисфункцію.

**Мета дослідження:** оцінювання поширеності плацентарної дисфункції у жінок з групи ризику передчасних пологів та з передчасними пологами.

**Матеріали та методи.** Під спостереженням перебували 80 вагітних. Критеріями включення у дослідження були наявність чинників ризику передчасних пологів – I група (30 жінок) або загроза передчасних пологів – II група (30 жінок). До контрольної групи увійшли 20 умовно здорових вагітних.

Ультразвукове дослідження за трансабдомінальною методикою з кольоровим доплерівським картуванням, визначення рівнів вільного естріолу, прогестерону та плацентарного лактогену у сироватці крові проводили у 18–21<sup>тв</sup> та 28–30 тиж гестації.

**Результати.** Середній вік пацієнток становив 31,4±2,5 року, вірогідної різниці за віком, анамнезом життя, соціальним статусом, соматичною патологією між сформованими групами не було. У вагітних I і II груп вірогідно частіше, ніж у контролі, в анамнезі виявляли запальні захворювання органів малого таза; вагініти; інфекції, що передаються статевим шляхом; патологію шийки матки та операції на матці і придатках. Перебіг даної вагітності у більшості жінок досліджуваної когорти був ускладнений загрозою переривання вагітності, у 36,7% вагітних I групи та 46,7% II групи відбулись передчасні пологи.

Ознаки передчасного дозрівання плаценти виявлено у 13 (43,3%) вагітних досліджуваної когорти і в 1 (5,0%) – контрольної групи ( $P<0,0001$ ), що супроводжувалося змінами параметрів при доплерометрії матково-плацентарного кровотоку. Клінічні ознаки плацентарної дисфункції фіксували у 36,7% пацієнток групи ризику передчасних пологів і вагітних із загрозою передчасних пологів, вони проявлялись зниженням рівня прогестерону, плато зростання рівня плацентарного лактогену. Морфологічні ознаки плацентарної дисфункції були виявлені у 43,3% випадків передчасних пологів, що корелює з частотою раних ускладнень вагітності, у першу чергу – з утворенням ретрохоріальної гематоми.

**Висновки.** Клінічні прояви плацентарної дисфункції (затримка росту плода, прееклампсія) фіксували у третини пацієнток групи ризику і вагітних із загрозою передчасних пологів, що корелює зі змінами гормонопродукувальної функції плаценти.

**Ключові слова:** загроза викидня, передчасні пологи, плацентарна дисфункція, плацентарний лактоген, ультразвукове дослідження.

## Placental dysfunction in women at risk and threat of premature delivery

**O.V. Laba**

Premature birth remains one of the most urgent problems of modern obstetrics. It is not possible to reliably establish the cause in 70–80% of premature births, so the search for risk factors and markers of premature termination of pregnancy is justified. According to many authors, 25–30% of women at risk of premature birth have placental dysfunction.

**The objective:** was to assess the prevalence of placental dysfunction in women at risk of preterm birth and with preterm birth.

**Materials and methods.** 80 pregnant women were under observation. The criteria for inclusion in the study were the presence of risk factors for premature birth – Group I (30 women) or the threat of premature birth – Group II (30 women). The control group consisted of 20 conditionally healthy pregnant women.

Transabdominal ultrasound examination with color Doppler mapping, determination of free estradiol, progesterone and placental lactogen levels in blood serum was performed at 18–21<sup>тв</sup> and 28–30 weeks of gestation.

**Results.** The average age of the patients was 31.4±2.5 years, there was no significant difference in age, life history, social status, somatic pathology between the formed groups. Pregnant women of groups I and II probably had a history of pelvic inflammatory disease more often than in controls; colpitis; sexually transmitted infections; pathology of the cervix and operations on the uterus and appendages. The course of this pregnancy in most of the women of the studied cohort was complicated by the threat of termination of pregnancy, 36.7% of pregnant women of the I group and 46.7% of the II group had premature births.

Signs of premature ripening of the placenta were detected in 13 (43.3%) pregnant women of the experimental cohort and in 1 (5.0%) of the control group ( $P<0.0001$ ), which was accompanied by changes in parameters during dopplerometry of utero-placental blood flow. Clinical manifestations of placental dysfunction occurred in 36.7% of patients in the risk group.



of premature birth and pregnant women with a threat of premature birth, and were manifested by a decrease in the level of progesterone, a plateau in the increase in the level of placental lactogen. Morphological signs of placental dysfunction were found in 43.3% of cases of premature birth, which correlates with the frequency of early complications of pregnancy, primarily with the formation of retrochorial hematoma.

**Conclusions.** Clinical manifestations of placental dysfunction (fetal growth retardation, preeclampsia) occur in a third of patients of the risk group and pregnant women with a threat of premature birth, which correlates with changes in the hormone-producing function of the placenta.

**Keywords:** *threat of miscarriage, premature birth, placental dysfunction, placental lactogen, ultrasound examination*

Передчасні пологи залишаються однією з найактуальніших проблем сучасного акушерства. Медико-соціальна важливість проблеми зумовлена як високою перинатальною смертністю, так і вкрай високим рівнем перинатальної та дитячої захворюваності серед недоношених [1, 7]. Близько 50% дітей, народжених з екстремально низькою масою тіла, мають тяжку інвалідність, пов'язану з ДЦП, втратою слуху та зору, порушеннями когнітивного розвитку [27].

Навіть у дітей, народжених на відносно сприятливих термінах гестації 33–36 тиж, неонатальна захворюваність у 7 разів вища, ніж у доношених дітей (22% та 3% відповідно) [16]. Досі у всьому світі не вирішені основні проблеми, пов'язані з передчасними пологами [29], частота яких у розвинених країнах світу коливається від 5 до 10%. Зокрема у США кожна восьма дитина народжується передчасно. Більше того, за даними ВООЗ, за останні 20 років спостерігається хоч і невеликий, але щорічний приріст та підвищення частоти передчасних пологів у світі [20, 21].

Неповне розуміння механізму виникнення передчасних пологів, неузгодженість послідовності та термінів профілактичних заходів зумовлюють погляд на передчасні пологи не як на діагноз, а як на «подію» з негативними наслідками для матері та плода [3, 11, 17, 22]. Водночас основним шляхом зниження репродуктивних втрат, показників перинатальної захворюваності, смертності та інвалідизації дітей є профілактика передчасних пологів [6, 14, 22]. Достовірно встановити причину 70–80% випадків передчасних пологів не вдається, тому обґрунтованим є пошук факторів ризику та маркерів передчасного переривання вагітності [4, 18, 22, 24].

За даними багатьох авторів, у 25–30% жінок із загрозою передчасних пологів діагностують плацентарну дисфункцію [2, 5, 8, 25]. Незважаючи на те що проблемою плацентарної недостатності займаються у всьому світі, досі не вивчені повною мірою питання етіології та патогенезу даного синдрому. Результати сучасних досліджень свідчать про відсутність стандартизованого визначення патогномічних ознак, які належать до плацентарної недостатності, що утруднює якісну діагностику патології [25, 28]. Сьогодні виділяють материнські, плацентарні, соціально-біологічні та спадкові фактори ризику, які можуть призвести до плацентарної недостатності [9, 12, 13, 15].

Перебіг вагітності у жінок, у яких формується первинна плацентарна недостатність, ускладнюється загрозою переривання з ранніх термінів, високою частотою кров'янистих виділень зі статевих шляхів,

ранніх гестозів [3, 10]. Водночас загрозу переривання вагітності можна розглядати як причину та як наслідок плацентарної недостатності. При загрозі втрати вагітності етіологія плацентарної недостатності має різну природу, а прогноз для наслідків вагітності та плода залежить від ступеня розвитку захисно-протосувальних реакцій у системі мати–плацента–плід.

**Мета дослідження:** оцінювання поширеності плацентарної дисфункції у жінок групи ризику передчасних пологів та з передчасними пологами.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Під спостереженням перебували 80 вагітних. Для досягнення мети сформовані три досліджувані групи. Критеріями включення у дослідження були:

- наявність чинників ризику передчасних пологів – I група (30 жінок) – загроза викидня до 17–18 тиж гестації з утворенням ретрохоріальної гематоми, передчасні пологи в анамнезі, істміко-цервікальна недостатність, інфекції нижніх відділів генітального тракту тощо,
- загроза передчасних пологів – II група (30 жінок) – переймоподібний біль внизу живота та у крижах, слизово-кров'яні або водянисті виділення з піхви, зміна форми, довжини та розташування шийки матки.

До контрольної групи увійшли 20 умовно здорових вагітних з неускладненим перебігом вагітності.

Ультразвукове дослідження за трансабдомінальною методикою з кольоровим доплерівським картуванням, визначення рівнів вільного естріолу, прогестерону та плацентарного лактогену у сироватці крові проводили у 18–21<sup>+6</sup> та 28–30 тиж гестації. Термін першого обстеження було обрано з урахуванням того, що період з 18-го по 24-й тиждень характеризується стабілізацією матково-плацентарної системи, уповільненням росту матки, деяким зниженням активності компенсаторних та захисних реакцій організму здорової вагітної, що дозволяє виявляти відхилення від фізіологічного перебігу гестації [4, 25, 26].

Ретроспективно рівні прогестерону, плацентарного лактогену, естріолу у сироватці крові зіставляли зі ступенем тяжкості плацентарної недостатності (за даними морфологічного дослідження плацент) та наслідками вагітності. Гістологічне дослідження послідів проводили за стандартною методикою на парафінових зрізах, забарвлених гематоксиліном та еозинном.

Статистичне оброблення результатів виконували з використанням стандартних програм Microsoft Excel 5.0 та «Statistica 6.0».

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ  
ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Таблиця 1

## Репродуктивний анамнез жінок досліджуваної когорти, абс. число (%)

Середній вік пацієнток становив  $31,4 \pm 2,5$  року, вірогідно різниця за віком, анамнезом життя, соціальним статусом, соматичною патологією між сформованими групами була відсутня ( $P > 0,05$ ). Вивчення репродуктивного анамнезу пацієнток I і II груп зафіксувало значний рівень перенесених гінекологічних захворювань та акушерських ускладнень (табл. 1).

Привертало увагу те, що у вагітних I і II груп вірогідно частіше, ніж у контрольній групі, в анамнезі виявляли запальні захворювання органів малого таза (ЗЗОМТ); вагініт; інфекції, що передаються статевим шляхом (ІПСШ); патологію шийки матки та операції на матці (міомектомія) і придатках (табл. 1).

Перебіг даної вагітності у більшій кількості жінок досліджуваної когорти був ускладнений загрозою переривання вагітності у різні терміни, а у 36,7% вагітних I групи та 46,7% II групи відбулись передчасні пологи (табл. 2).

Нормальну локалізацію плаценти фіксували у 44 (81,48%) обстежених, порушення плацентациї (низька плацентация) виявлено при першому обстеженні у 43 (71,7%) пацієнток I і II груп. Ознаки передчасного дозрівання плаценти діагностували у 13 (43,3%) вагітних досліджуваної когорти і в 1 (5,0%) – контрольної групи ( $P < 0,0001$ ), що супроводжувалося змінами параметрів при доплерометрії матково-плацентарного кровотоку.

Отже, клінічні прояви плацентарної дисфункції (затримка росту плода, прееклампсія) фіксували у третини пацієнток групи ризику передчасних пологів і вагітних із загрозою передчасних пологів, що корелювало зі змінами гормонопродукувальної функції плаценти – зниженням рівня прогестерону, плато

| Характеристика репродуктивного анамнезу | I група, n=30         | II група, n=30         | Контрольна група, n=20 |
|---|-----------------------|------------------------|------------------------|
| Ранній мимовільний викидень             | 4 (13,3)              | 5 (16,7)               | 1 (5,0)                |
| Пізній мимовільний викидень             | 5 (16,7)              | 7 (23,3)               | –                      |
| Передчасні спонтанні пологи             | 11 (36,7)<br>P=0,018  | 17 (56,7)<br>P1<0,0001 | 2 (10,0)               |
| Термінові пологи                        | 5 (16,7)<br>P=0,034   | 2 (6,7)<br>P1=0,0019   | 9 (45,0)               |
| ХЗЗОМТ                                  | 5 (16,7)              | 7 (23,3)<br>P1=0,0493  | 1 (5,0)                |
| Вагініт                                 | 12 (40,0)<br>P=0,0438 | 15 (50,0)<br>P1=0,0051 | 3 (15,25)              |
| ІПСШ                                    | 7 (23,3)              | 8 (26,7)               | –                      |
| Фонова патологія шийки матки            | 6 (20,0)<br>P=0,0469  | 7 (23,3)<br>P1=0,0493  | 1 (5,0)                |
| Позаматкова вагітність                  | 3 (10,0)              | 1 (3,3)                | –                      |
| Гінекологічні операційні втручання      | 5 (16,7)              | 8 (26,7)<br>P1=0,024   | 1 (5,0)                |

Примітки: P – достовірність відмінностей між I групою і контрольною групою; P1 – достовірність відмінностей між II групою і контрольною групою.

зростання рівня плацентарного лактогену порівняно із показниками здорових вагітних.

Водночас морфологічні ознаки плацентарної дисфункції – патологічне дозрівання ворсинчастого дерева, множинні вогнища інфарктів, крововиливів, відкладень

Таблиця 2

## Перебіг даної вагітності у жінок досліджуваної когорти, абс. число (%)

| Перебіг вагітності                                 | I група, n=30         | II група, n=30         | Контрольна група, n=20 |
|--|-----------------------|------------------------|------------------------|
| Загроза викидня до 12 тиж                          | 8 (26,7)              | 9 (30,0)               | 1 (5,0)                |
| Рання ретрохоріальна гематома (до 12 тиж)          | 8 (26,7)              | 5 (16,7)               | –                      |
| Загроза пізнього викидня                           | 3 (10,0)              | 7 (23,3)               | –                      |
| Персистувальна загроза викидня до 22 тиж гестації  | 5 (16,7)              | 9 (30,0)               | –                      |
| Блювання вагітних                                  | 8 (26,7)              | 7 (23,3)               | –                      |
| Прееклампсія легкого ступеня                       | 3 (10,0)              | 4 (13,3)               | 1 (5,0)                |
| Тяжка прееклампсія                                 | 3 (10,0)              | 4 (13,3)               | –                      |
| Затримка росту плода                               | 5 (16,7)              | 3 (10,0)               | –                      |
| Загроза передчасних пологів                        | 12 (40,0)             | 30 (100,0)             | –                      |
| Передчасний розрив плодових оболонок               | 11 (36,7)<br>P=0,0368 | 16 (53,3)<br>P1=0,002  | 3 (15,0)               |
| Передчасні (спонтанні) пологи до 28 тиж гестації   | 5 (16,7)              | 7 (23,3)               | –                      |
| Передчасні (спонтанні) пологи у 29–37 тиж гестації | 6 (20,0)<br>P=0,0469  | 7 (23,3)<br>P1=0,0493  | 1 (5,0)                |
| Передчасні пологи за медичними показаннями         | 3 (10,0)              | 4 (13,3)               | –                      |
| Термінові пологи                                   | 16 (53,3)<br>P=0,0001 | 12 (40,0)<br>P1<0,0001 | 19 (95,0)              |

Примітки: P – достовірність відмінностей між I групою і контрольною групою; P1 – достовірність відмінностей між II групою і контрольною групою.

фібриноїду, порушення васкуляризації ворсин, прояви компенсаторно-приспосовувальних реакцій різного ступеня вираженості, склерозування судин були виявлені у 26 (43,3%) випадках передчасних пологів, що корелює з частотою ранніх ускладнень вагітності, у першу чергу – з утворенням ретрохоріальної гематоми.

Ранні ретрохоріальні гематоми, персистувальна загроза переривання вагітності у першій половині гестації спричинюють порушення першої і другої хвилі інвазії цитотрофобласта. Це зумовлює неповноцінність інвазивних процесів трофобласта та відповідної гестаційної перебудови спіральних артерій матки, що призводить до дисфункції плаценти [19, 23].

## ВИСНОВКИ

Клінічні прояви плацентарної дисфункції (затримка росту плода, прееклампсія) фіксували у третини пацієнток групи ризику передчасних пологів і вагітних із загрозою передчасних пологів, що корелює зі змінами гормонопродукувальної функції плаценти порівняно із показниками здорових вагітних.

**Перспективи подальших досліджень.** Перспективним є удосконалення та розроблення методів профілактики і ранньої діагностики плацентарної дисфункції у жінок групи ризику передчасних пологів для покращення наслідків вагітності у даної когорти пацієнток.

## Відомості про автора

**Лаба Оксана Володимирівна** – асистент кафедри акушерства, гінекології та перинатології ФПДО Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького; тел.: (097) 306-13-87. E-mail: laboaksana@ukr.net  
ORCID: 0000-0002-1237-796X

## Information about the author

**Labo Oksana V.** – Assistant of the Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology Faculty of postgraduate education Danylo Halytsky Lviv National Medical University; tel.: (097) 306-13-87. E-mail: laboaksana@ukr.net  
ORCID: 0000-0002-1237-796X

## ПОСИЛАННЯ

1. Ariaiev ML, Shevchenko IM, Moskalenko Tla, El-Mezzevhi KhM, Shevchenko NV. Faktory ryzyku peredchasnykh polohiv u rizni termyni hestatsii. Sovremennaya pediatriya. 2016;6(78):111-4. doi: 10.15574/SP.2016.78.111.
2. Boiko VI, Bolotna MA. Diahnostyka ta profilaktyka platsentarnoi dysfunktsii u yunykh zhynok, yaki narodzhuiut upershe. Zdorove zhenshchyn. 2015;(8):110-1.
3. Boiko VI, Radko Vlu. Profilaktyka nevyvynoshuvannia vahitnosti u zhynok z khronichnym endometrytom v anamnezii. Zdorove zhenshchyn. 2016;(7):112-4.
4. Vdovychenko YuP, Dudka SV. Ultrazvukova diahnostyka zatrymky rostu ploda na foni platsentarnoi nedostatnosti v hrupakh z vysokym ryzykom. Ekhohrafiia v perinatol hinek. 2013;25-7.
5. Volosovskiy PR. Osoblyvosti funktsionalnoho stanu fetoplatentarnoho kompleksu u zhynok z pozamatkovoiu vahitnistiu v anamnezii. Zdorove zhenshchyn. 2016;(7):91-3.
6. Holianovskiy OV, Stetsiuk KV. Profilaktyka i terapiia zahrozy peredchasnykh polohiv u vahitnykh z peredlezhaniam platsenty. Visnyk Vinnytskoho natsionalnogo med Universytetu. 2017;21(1):280-3.
7. Diak KV, Yuzko OM. Prychynni faktory peredchasnykh polohiv (novyi pohliad na problemu). Neonatol, khirurhiia perynatal med. 2017;1(23):62-8.
8. Zaporozhan VM, Danylenko LI, Makulkin RF. Platsentarna nedostatnist ta yii vplyv na plid. Odeskyi med zhurn. 2009;(4):82-4.
9. Kalinivska IV. Zminy imunolohichnoho statusu vahitnykh pry platsentarnii dysfunktsii. Klin Anatom Operatyvna Khirur. 2015;14(4):54-6.
10. Kravchenko OV, Pecheriaha SV. Otsinka efektyvnosti profilaktyky pervynnoi platsentarnoi dysfunktsii v ranni termyni hestatsii pry anomalnomu rozstahuvanni platsenty. Aktual Pytannia Pediatr, akusherstva hinek. 2016;(1):74 -5.
11. Laba OV. Profilaktyka porushen fetoplatentarnoho kompleksu u zhynok iz ryzykom i zahrozoiu peredchasnykh polohiv (Ohliad literatury). Reprod zdorovia zhynky. 2021;(2):32-6. doi: 10.30841/2708-8731.2.2021.232522.
12. Nikohosian LR, Mishchenko VP, Rudenko IV, Likhachov VK. Hemodynamichni porushennia u fetoplatentarnomu kompleksii pid chas infikovannia virusom hrypu. Zaporozhskiy Med Zhurn. 2017;19(1):55-8.
13. Pecheriaha SV, Marynchyna IM. Profilaktyka vynykennia porushen fetoplatentarnoho kompleksu v ranni termyni hestatsii pry nyzkii platsentatsii. Bukovynsky Med Visnyk. 2018;22(2):70-5.
14. Pyrohova VI, Shurpiak VI, Zhemela NI, Holota LI. Do pytannia profilaktyky uskladnenoho perebihu vahitnosti pry nedostatnosti ta defitsyti vitaminu D. Zdorove Zhenshchyny. 2016;(6):19-27.
15. Cherniak MM, Korchynska OO. Suchasnyi stan problemy platsentarnoi dysfunktsii u zhynok z obtiazhenym akusher'skym anamnezom. Probl Klin Pediatr. 2015;4(30):42-8.
16. AnneKelly EPlagge T, McKinney DN, Adcock R, DeFranco EA. Contribution of Maternal Factors to Infant Mortality From Extreme Preterm Birth [25F]. Obstet Gynecol. 2019;133:69S. doi: 10.1542/peds.2016-0860.
17. Arora CP, Kacerovsky M, Zinner B, Ertl T, Ceausu I, Rusnak I, et al. Disparities and relative risk ratio of preterm birth in six Central and Eastern European centers. Croat Med J. 2015;56(2):119-27. doi: 10.3325/cmj.2015.56.119.
18. Benoit G. Prediction of preterm delivery in symptomatic women (preterm labor). J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris). 2016;45(10):1346-63. doi: 10.1016/j.jgyn. 2016.09.025.
19. Da Cunha Castro EC, Popek E. Abnormalities of placenta implantation. APMS. 2018;126(7):613-20. doi: 10.1111/apm.12831.
20. Delnord M, Blondel B, Zeitlin J. What contributes to disparities in the preterm birth rate in European countries? Curr Opin Obstet Gynecol. 2015;27(2):133-42. doi: 10.1097/GCO.000000000000156.
21. Di Fabrizio L, Giardina I, Cetin I, Di Tommaso M, Ciavattini A, Locci M, et al. New methods for preterm birth prediction: the PAMG-1 test. Minerva Gynecol. 2018;70(5):635-40. doi: 10.23736/S0026-4784.18.04243-0.
22. Di Renzo GC, Cabero RL, Facchinetti F, Helmer H, Hubinont C, et al. Preterm Labor and Birth Management: Recommendations from the European Association of Perinatal Med. J. Maternal-Fetal Neonatal Med. 2017;30(17):2011-30. doi: 10.1080/14767058.2017.1323860.
23. Gagnon R. Placental insufficiency and its consequences. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2003;110:99-107. doi: 10.1016/s0301-2115(03)00179-9.
24. Gilman-Sachs A, Dambaeva S, Salazar Garcia MD, Hussein Y, Kwak-Kim J, Beaman K. Inflammation induced preterm labor and birth. J Reprod Immunol. 2018;129:53-8. doi: 10.1016/j.jri.2018.06.029.
25. Hunt K, Kennedy SH, Vathis M. Definitions and reporting of placental insufficiency in biomedical journals: a review of the literature. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2016;10:146-9. doi: 10.1016/j.ejogrb.2016.08.029.
26. Simic M. Slow fetal growth between first and early second trimester ultrasound scans and risk of small for gestational age (SGA) birth. PLoS ONE. 2017;(9):9-10. doi: 10.1371/journal.pone.0184853.
27. Synnes A, Luu TM, Moddemann D, Paige Church A, Lee D, Vincer M, et al. Development information about outcomes in very preterm Canadian cohort. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2017;102:F235. doi: 10.1136/archdischild-2016-311228.
28. Wardinger JE, Ambati S. Placental Insufficiency. Treasure Island (FL): StatPearls; 2020. p. 21-5.
29. Zhang C, Garrard L, Keighley J, Carlson S, Gajewski B. Subgroup identification of early preterm birth (ePTB): informing a future prospective enrichment clinical trial design. BMC Pregnancy and Childbirth. 2017;17(1):18. doi: 10.1186/s12884-016-1189-0.

Стаття надійшла до редакції 30.04.2022. – Дата першого рішення 04.05.2022. – Стаття подана до друку 08.06.2022

# Особливості гістероскопічних втручань у жінок з безпліддям і внутрішньоматковою патологією (Огляд літератури)

**I. М. Ярмола, С. О. Шурпяк**

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

Однією з основних проблем, що визначають демографічну ситуацію в суспільстві, є безпліддя. Згідно з останніми даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, частота безплідних шлюбів серед подружніх пар репродуктивного віку має стійку тенденцію до підвищення. На сьогодні матковий фактор у структурі жіночого безпліддя посідає чільне місце і може сягнути 30%. До найбільш поширених патологічних станів матки належать гіперпластичні процеси в ендометрії. У структурі внутрішньоматкової патології, за даними літератури, хронічний ендометрит більш ніж удвічі перевищує поширеність інших захворювань.

Сучасні методи діагностики, до яких належать насамперед ультразвукові та ендоскопічні, дозволяють із високою точністю виявити різні патологічні процеси у порожнині матки. У той самий час слід пам'ятати, що внутрішньоматкове втручання порушує «шийковий» бар'єр проти запального захисту матки та її придатків, а саму операцію фактично виконують через піхву, багаторазово збільшуючи ризик розвитку інфекційних ускладнень.

Стаття присвячена огляду літератури стосовно оцінювання особливостей та безпеки гістероскопічних втручань у жінок з безпліддям і внутрішньоматковою патологією для обґрунтування заходів профілактики ускладнень. Внутрішньоматкове втручання є однією з причин виникнення запальних захворювань внутрішніх статевих органів. Гістероскопія є «золотим стандартом» для визначення стану ендометрія і порожнини матки та водночас може бути однією з причин виникнення запальних захворювань внутрішніх статевих органів, які несприятливо впливають на репродуктивну функцію жінок.

Розвиток запальних ускладнень після внутрішньоматкових втручань пов'язують, перш за все, з поширенням інфекції з нижчих відділів репродуктивного тракту та утворенням вхідних воріт для інфекції внаслідок порушення цілісності слизових оболонок під час проведення хірургічних маніпуляцій. Частота запальних ускладнень при внутрішньоматковому втручанні, за даними різних авторів, коливається від 5 до 43% та залежить від типу проведених маніпуляцій. Украй важливим науково-практичним питанням є удосконалення профілактичних заходів задля підвищення безпеки гістероскопічних втручань, зниження частоти післяопераційних ускладнень та покращення репродуктивних наслідків.

**Ключові слова:** внутрішньоматкова патологія, безпліддя, гістероскопія, мікробіота.

## Features of hysteroscopic interventions in women with infertility and uterine pathology (Literature review)

**I. M. Yarmola, S. O. Shurpyak**

One of the main problems which determine the demographic situation in the society is infertility. According to the latest data from the World Health Organization, the frequency of infertile marriages among the couples of reproductive age has a steady upward trend. Today, the uterine factor in the structure of female infertility has a prominent place and can reach 30%. The most common pathological conditions of the uterus include hyperplastic processes in the endometrium. In the structure of intrauterine pathology, according to the literature, chronic endometritis is found twice more often than other diseases.

Modern methods of diagnosis, which include ultrasound and endoscopic methods, allow to detect various pathological processes in the uterine cavity with high accuracy. At the same time, it should be mentioned, that intrauterine intervention damages the “cervical” barrier of anti-inflammatory protection of the uterus and its appendages, and the operation itself through the vagina multiplies the risk of infectious complications development.

The article is devoted to a literature review about the evaluation of the features and safety of hysteroscopy interventions in women with infertility and intrauterine pathology in order to justify the measures to prevent complications. Intrauterine interventions are one of the causes of inflammatory diseases of the internal genital organs. Hysteroscopy is the “gold standard” for examination of the endometrium and uterine cavity, and at the same time, it can be one of the reasons for inflammatory diseases of the internal genital organs that adversely affect the reproductive function of women.

The development of inflammatory complications after intrauterine interventions is associated, first of all, with the spread of infection from the lower parts of the reproductive tract and the formation of entrance gates for infection due to the damage of the mucous membranes during surgical manipulations. The frequency of inflammatory complications during intrauterine intervention, according to various authors, ranges from 5 to 43% and depends on the type of manipulations. An extremely important scientific and practical issue is the improvement of preventive measures to increase the safety of hysteroscopy interventions, reduce postoperative complications, and improve reproductive outcomes.

**Keywords:** intrauterine pathology, infertility, hysteroscopy, microbiota.

За даними ВООЗ, більше 100 млн подружніх пар безплідні, і з кожним роком їхня кількість збільшується. За даними вітчизняних та зарубіжних публікацій, поширеність безпліддя досягає 15–20%, а частота мимовільного переривання вагітності у ранні терміни зберігається на рівні 16% [1, 2, 10, 16, 26]. Порушення репродуктивного здоров'я та зниження репродуктивного потенціалу у жінок є наслідком значної кількості причин, серед яких матковий фактор становить 24–62% [6, 8, 18]. Внутрішньоматкова патологія залишається актуальною медико-соціальною проблемою не тільки через значну поширеність цих захворювань, але й через той негативний вплив, який вони справляють на здоров'я жінок.

**Мета роботи:** оцінювання особливостей та безпеки гістероскопічних втручань у жінок з безпліддям і внутрішньоматковою патологією для обґрунтування заходів профілактики ускладнень.

Однією з причин жіночої безплідності в останнє десятиліття розглядають внутрішньоматкову патологію. Такі захворювання, як гіперпластичні процеси, поліпи ендометрія, патологія ендocerвіксу, внутрішньоматкові синехії, міома матки, аденоміоз, є актуальною проблемою через високу частоту поширеності – у 5–32% жінок репродуктивного віку [7, 14, 20, 23].

Частота внутрішньоматкової патології у жінок з невідчуженими репродуктивними функціями коливається від 24 до 62% [29]. Причому вона може бути як однією з причин, так і єдиною причиною безпліддя [25]. Найчастіше наявність патології порожнини матки може бути перешкодою для проведення програм допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ). Клінічна симптоматика у пацієнток з різною внутрішньоматковою патологією може бути як яскраво вираженою (маткові кровотечі, порушення менструального циклу, гіпоменорея), так і стертою, а у низці випадків симптоми можуть бути відсутні [24].

Частота вагітностей, навіть у програмах ДРТ, не перевищує 20–30%, а доношують вагітність до народження життєздатних дітей тільки у 65% випадків, частота спонтанних викиднів досягає 35%, передчасних пологів коливається від 19,5% до 37,6% [9, 16, 18]. Зниження фертильності зумовлене значущою кількістю причин, проте на долю маткового чинника як в ізольованому, так і у поєднаному варіанті припадає 24–62%, з домінуванням частки хронічного ендометриту більше як у 2,0 раза, що, без сумніву, зумовлює підвищення частоти позаматкової вагітності, звиклого невиношування, передчасних пологів та аномальної локалізації плаценти.

На сьогодні у структурі внутрішньоматкової патології переважає хронічний ендометрит, більше ніж у 2 рази перевищуючи поширеність інших клінічних форм [21]. Рідше діагностують гіперпластичні процеси та поліпи ендометрія, частка яких коливається від 12,3 до 32% [38]. Кількість жінок з внутрішньоматковими синехіями становить від 3% до 13%, з міомою матки при субмукозній локалізації вузлів – від 4% до 20% [19]. У пацієнток з невдалими спробами запліднення ін вітро в анамнезі частота хронічного ендометриту, гіперплазії ендометрія та поліпозу загалом коливається від 30% до 60% [4].

Гіперпластичні процеси належать до найбільш поширених гінекологічних захворювань, їх діагностують з частотою від 30% до 55% [8]. У більшості випадків гіперпластичні процеси ендометрія призводять до безпліддя, механізмом розвитку якого є ановуляція або недостатність лютеїнової фази, імунні зсуви, порушення морфологічного стану ендометрія та зміни будови порожнини матки [3, 9, 17].

Методи діагностики внутрішньоматкової патології, що використовуються сьогодні, дозволяють своєчасно визначити адекватну тактику ведення хворих, розробити оптимальний комплекс лікувальних заходів та у низці випадків відновити репродуктивну функцію.

Найбільш широко застосовуваним та інформативним методом діагностики внутрішньоматкової патології є трансвагінальне ультразвукове дослідження. Висока специфічність і чутливість методу (24,8–94,4%) доведена багатьма дослідниками, що обґрунтовує використання ехографічного дослідження у якості скринінгового моніторингу у жінок з безпліддям. Незважаючи на це, хибнопозитивні результати фіксують у 25–78,6% випадків, а хибнонегативні – у 8,1–34% випадків, що може стати перешкодою для своєчасного встановлення діагнозу і відповідно адекватного лікування.

Розвиток в останнє десятиліття репродуктивної хірургії з використанням мінімально інвазивних ендоскопічних технологій дозволив досягти значних успіхів у діагностиці та лікуванні маткової форми безпліддя [15]. Упровадження у клінічну практику гістероскопії суттєво розширило можливості діагностики та хірургічного лікування патологічних станів ендометрія. ВООЗ рекомендує застосовувати офісну гістероскопію у всіх випадках виявлення патологічного внутрішньоматкового процесу при УЗД або гістеросальпінгографії, а також у жінок після невдалих програм ДРТ [14].

Діагностована при гістероскопії внутрішньоматкова патологія сприяє підвищенню ефективності лікування безпліддя. Оцінюючи клінічне значення гістероскопії у діагностиці патологічної трансформації ендометрія, необхідно зазначити, що сучасна гістероскопія є найбільш інформативним інструментальним методом діагностики патологічної трансформації слизової оболонки тіла матки та здійснення контролю за якістю лікувально-діагностичного втручання – отже, уточнення показань до розширення обсягу операції (гістерорезектоскопія, гістеректомія) [5].

Обґрунтування та вибір лікувального впливу у хворих з гіперпластичними процесами ендометрія визначаються віком жінки, функціональним станом її репродуктивної системи, клініко-морфологічними особливостями патологічного процесу, тривалістю захворювання, соматичним статусом пацієнтки та супутніми гінекологічними захворюваннями. У той самий час слід пам'ятати, що внутрішньоматкове втручання порушує «шийковий» бар'єр протизапального захисту матки та її придатків, що, за наявності дисбіотичних або запальних процесів нижнього відділу генітального тракту, багаторазово збільшує ризик розвитку інфекційних ускладнень [22].

Внутрішньоматкове втручання є однією з причин виникнення запальних захворювань внутрішніх статевих

вих органів, які несприятливо впливають на репродуктивну функцію жіночого організму. Розвиток запальних ускладнень після внутрішньоматкових втручань пов'язують, перш за все, з поширенням інфекції з нижніх відділів репродуктивного тракту та утворенням «вхідних воріт» для інфекції внаслідок порушення цілісності слизових оболонок під час проведення хірургічних маніпуляцій.

Частота запальних ускладнень при внутрішньоматковому втручанні, за даними різних авторів, коливається від 5 до 43% та залежить від типу перенесених операцій. Висока частота запальних ускладнень при внутрішньоматкових втручаннях пов'язана з порушенням анатомо-фізіологічних бар'єрів, що захищають статеву систему від проникнення збудника.

Першим таким бар'єром прийнято вважати зімкнений стан статевої щілини, що забезпечує відокремлення піхви від зовнішнього середовища. Характер другого бар'єра визначається будовою та функціями піхви, а також станом її нормальної мікрофлори. Стійкість піхви до інфекції багато в чому визначається насиченістю організму естрогенами, під впливом яких в епітеліоцитах піхви синтезується глікоген, що є субстратом для життєдіяльності симбіотних лактобактерій. Пригнічуючи мікроорганізми, що проникають ззовні, індигенна (симбіотна) мікрофлора піхви забезпечує певний рівень колонізаційної резистентності даного біотопу [12].

Третій бар'єр є вирішальним для перешкоджання екзогенному інфікуванню внутрішніх статевих органів – це шийка матки. Проникнення мікроорганізмів у порожнину матки гальмується сукупністю анатомічних і фізіологічних особливостей шийки матки, а саме – вузькістю каналу шийки матки, наявністю цервікального секрету, що містить велику кількість гуморальних і клітинних ефекторів імунітету: лізоцим (у концентрації у 20 разів вище), імуноглобуліни різних класів.

Мікробіота піхви у жінок репродуктивного віку у нормі складається з облігатних мікроорганізмів (резидентна, автохтонна, домінантна мікрофлора) та факультативних бактерій (транзиторна, алохтонна, асоціативна мікрофлора). Основними автохтонними мешканцями (домінантами) вагінального біотопу, що беруть участь у формуванні мікробіоценозу та визначають колонізаційну резистентність, є лактобацили, що становлять 95–98% мікрофлори даного біотопу.

Розвиток інфекційно-запальних ускладнень у жінок після внутрішньоматкових втручань, у тому числі при проведенні гістероскопії, пов'язаний з порушенням цілісності слизових оболонок матки, внаслідок чого формуються «вхідні ворота» для поширення інфекції з відділів репродуктивної системи, що знаходяться нижче [11, 22].

Водночас не можна виключити, що у патогенезі післяопераційних ускладнень важливу роль відіграє зниження колонізаційної резистентності урогенітального тракту на тлі розвитку дисбіотичних порушень кишкової мікрофлори у пацієнок із внутрішньоматковою патологією. Зазначені зміни «мікроекологічного» статусу жінок можуть суттєво вплинути на характер перебігу у них післяопераційного періоду за рахунок

розвитку ендогенної інфекції через транслокацію кишкової мікрофлори у внутрішнє середовище макроорганізму [13].

Згідно з дослідженнями деяких авторів, у 80–90% гінекологічних хворих, яким показано оперативне лікування, виявляють піхвовий дисбіоз зі зниженням концентрації лакто- та біфідобактерій. Привертає увагу те, що при дисбактеріозі піхви більш ніж у 50% жінок діагностують і дисбактеріоз кишечника. При цьому багато авторів дедалі більше етіопатогенетичного значення у виникненні ендогенних післяопераційних інфекційно-запальних ускладнень та інших нозокоміальних інфекцій, спричинених умовно-патогенною флорою, надають кишковому дисбіозу [11, 12]. Тому в умовах операційного стресу, крововтрати та механічної травматизації тканин, а також за наявності дисбіозу кишечника та дисбіотичних порушень мікрофлори репродуктивного тракту у жінки, ймовірно, різко підвищується ризик розвитку інфекційно-запальних ускладнень у післяопераційний період [22].

Запальні захворювання внутрішніх статевих органів (у тому числі виникають після внутрішньоматкових оперативних втручань) залишаються актуальною проблемою сучасної гінекології. Проблема раціональної профілактики післяопераційних інфекційно-запальних ускладнень становить серйозні труднощі і залишається одним із найскладніших питань практичної гінекології. Це пов'язано зі спектром збудників внутрішньолікарняних інфекцій (атипова, анаеробна, змішана флора), а також збільшенням і поширенням резистентності мікроорганізмів, що зумовлюють інфекції у гінекологічній практиці [11].

Низка епідеміологічних досліджень, проведених у багатьох країнах світу, демонструє як провідну причину порушення генеративної функції жінки не тільки морфофункціональні зміни ендометрія, такі, як хронічний ендометрит, поліпоз та гіперплазія ендометрія, але й структурно-функціональні зміни в ендометрії, які можуть бути самостійною причиною порушень репродуктивної функції: розлади субендометріального кровотоку, дисхроноз ендометрія, склеротичні та імунологічні зміни. Значущим для репродуктивної функції наслідком внутрішньоматкових втручань є хронічний запальний процес ендометрія, для якого характерні порушення міжклітинних взаємодій, склероз строми навколо судин, зміни ангіоархітектоніки тканин та ішемія [21].

На особливу увагу заслуговують дані морфологічного та імуногістохімічного дослідження біоптатів ендометрія. Велике значення для успішного запліднення має рецептивність ендометрія, яка багато у чому визначається кількістю функціонально повноцінних рецепторів до стероїдних гормонів [2, 17]. Однією з причин безпліддя може бути підвищення експресії естрогенових рецепторів з одночасним зниженням експресії прогестинових рецепторів у клітинах ендометрія у ранню секреторну фазу, що порушує його здатність до імплантації заплідненої яйцеклітини.

При хронічному ендометриті відзначається зміщення максимального піку експресії рецепторів естрогенів та прогестерону у бік проліферативної

фази, зменшення кількості клітин, що експресують рецептори, більш раннє виснаження рецепторного апарату з різким зниженням рівня естрогенових рецепторів у ранню секреторну фазу. Аналогічні зміни характерні і для рецепторів прогестерону у клітинах епітелію залоз.

Важливим показником повноцінності вікна імплантації є проліферативна активність ендометрія, основним маркером якої є білок Ki67, який експресується практично у всіх фазах мітотичного циклу. Є зворотний пропорційний зв'язок між рівнем Ki67 і наявністю рецепторів до стероїдних гормонів. У незміненому ендометрії відзначається зниження проліферації функціонального шару ендометрія, тобто експресія Ki67 як у залозистому, так і в стромальних компонентах слизової оболонки тіла матки. При хронічному ендометриті фіксують підвищення мітотичної активності клітин епітелію залоз і клітин строми ендометрія у жінок, які страждають на хронічний ендометрит, тобто збільшення експресії Ki67 [14].

Проте залишається недостатньо даних, щоб зробити висновки про безпечність гістероскопічного втручання, з огляду на описані в літературі перфорацію матки, кровотечу у післяопераційний період, інфекційні ускладнення, внутрішньоматкові синехії, гематометру тощо. Важливим науково-практичним питанням є розроблення методів корекції цих патологічних станів для підвищення безпеки внутрішньоматкового втручання.

Отже, у рамках актуальної медико-соціальної проблеми, якою є внутрішньоматкова патологія (міома матки, гіперпластичні процеси в ендометрії та каналі шийки матки) у жінок репродуктивного віку, найбільш гостро стоїть завдання вдосконалення підходів до профілактики інфекційно-запальних ускладнень. Успішне вирішення зазначеного питання вимагає всебічного аналізу клініко-лабораторного та мікробіологічного статусу хворих з даною патологією до та після проведення їм внутрішньоматкових втручань. Результати такого клініко-мікробіологічного моніторингу можна використовувати для оптимізації тактики ведення пацієнток із внутрішньоматковою патологією та обґрунтування ефективних схем профілактики післяопераційних інфекційно-запальних ускладнень.

Удосконалення та проведення системного аналізу прогностичних критеріїв з оцінюванням їхнього впливу на настання вагітності у подальшому дасть можливість знизити частоту післяопераційних ускладнень і отримати очікувані наслідки гістероскопічного втручання, такі, як нормалізація менструального циклу, зменшення больового синдрому, настання вагітності тощо.

Якщо питання діагностики внутрішньоматкової патології достатньо повно представлені у літературних джерелах, то підхід до вибору ендоскопічних хірургічних методик зберігає низку дискусійних та невирішених аспектів, зокрема щодо використання офісної гістероскопії, методів профілактики ускладнень та передопераційної підготовки. Поряд з успіхами у відновленні генеративної функції після гістероскопічної корекції внутрішньоматкової патології зростає частка ускладнень, що вимагає пошуку та удосконалення існуючих програм підвищення безпечності внутрішньоматкових втручань для неускладненого відновлення репродуктивної функції пацієнток.

## ВИСНОВКИ

Внутрішньоматкова патологія посідає провідне місце у структурі жіночого безпліддя. Гістероскопія є «золотим стандартом» для оцінювання стану ендометрія та порожнини матки. У той самий час внутрішньоматкове втручання є однією з причин виникнення запальних захворювань внутрішніх статевих органів, які несприятливо впливають на репродуктивну функцію жінок. Украй важливим є удосконалення профілактичних заходів для зниження післяопераційних ускладнень з метою підвищити відсоток настання вагітностей та знизити частоту рецидивів.

**Перспективи подальших досліджень.** Системний аналіз прогностичних критеріїв ризику постгістероскопічних ускладнень, дослідження мікробіому піхви, імуногормональних особливостей організму дасть основу для удосконалення профілактичних заходів щодо постгістероскопічних ускладнень для покращення ранніх та віддалених наслідків гістероскопічного втручання у жінок з безпліддям та внутрішньоматковою патологією.

## Відомості про авторів

**Ярмола Ірина Михайлівна** – аспірант кафедри акушерства, гінекології та перинатології ФПДО Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького; тел.: (093) 749-44-60. *E-mail: irunayarmola@gmail.com*  
ORCID: 0000-0002-3759-6579

**Шурпяк Сергій Олександрович** – д-р мед. наук, проф. кафедри акушерства, гінекології та перинатології ФПДО Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького; тел.: (097) 051-42-21. *E-mail: shurpyak\_sergiy@yahoo.com*  
ORCID: 0000-0002-5445-6375

## Information about the authors

**Yarmola Iryna M.** – PhD student of the Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology Faculty of postgraduate education Danylo Halytsky Lviv National Medical University; tel.: (093) 749-44-60. *E-mail: irunayarmola@gmail.com*  
ORCID: 0000-0002-3759-6579

**Shurpyak Serhiy O.** – MD, PhD, DSc, Professor of the Department of Obstetrics, Gynecology and perinatology Faculty of postgraduate education Danylo Halytsky Lviv National Medical University; tel.: (097) 051-42-21. *E-mail: shurpyak\_sergiy@yahoo.com*  
ORCID: 0000-0002-5445-6375

## ПОСИЛАННЯ

1. Avramenko NV. Vspomogatelnyye re-produktivnyye tekhnologii. Zaporozhski med zhurn. 2014;3(84):95-100.
2. Ayzatulova EM. Rozrobka kompleksnoho pidkholu shchodo znyzhennya uskladnen pry provedenni zaplidnennya in vitro. Zbirnyk nauk prats asotsiatsiyi akusheriv-hinekol Ukr. 2018;2(42):14-9.
3. Andriyets AV, Yuzko OM. Kil'kist an-tral'nykh folikuliv yak marker ovarial'nogo rezervu u patsiyentok iz bezplidnyam pry endometriozii yayechnykh. Neonatol, kh-irur perynatalna med. 2018;30(4):43-6.
4. Bazina MI, Yegorova AT, Khodorovich NA, Syromyatnikova SA, Kirichenko AK, Khorzhevskii VA. Khronicheskii endometrit: skrytaya ugroza reproduktivnoi. Ginekolog. Endokrinol. 2015;14(115):20-7.
5. Benyuk VO, Usevych IA, Hychka NM. Reproduktyvne zdorovya pislya endoskopichnoho likuvannya. Odesky medych-nyy zhurn. 2018;10:16-9.
6. Blesmanovich AYe, Alekhina AG, Petrov YUA. Besplodnye kak sledst-viye khronicheskogo vospaleniya sl-izistoi obolochki matki. Mezhdunar zhurn eksperimental obrazovaniya. 2017;4(1):18-21.
7. Boiko VI, Radko VVU. Diagnostika i lecheniye patologii endometriya v aspekte povysheniya effektivnosti lecheniya besplodniya i profilaktiki nevnashivaniya. Zbirnyk naukovykh prats spvro-bitnykh NMAPO imeni P. L. Shupika. 2013;22(2):406-10.
8. Boychuk AV, Shadrina VS, Vereshchahina TV. Hiperplaziya endometriyu – suchasny systemno-patohetnychny pohlyad na problemu (ohlyad literatury). Aktual'nyye pytannya pediatri, akusherstva hinekol. 2019;1:67-72.
9. Boris YEN, Suslikova LV, Kaminskii AV, Onishchik LN, Serbenyuk AV. Optimizatsiya podgotovki morfofunktsionalnoi struktury endometriya v programmakh vspomogatelnykh reproduktyvnykh tekhnologii. Reprod endokrinol. 2015;1:60-3.
10. Veropotvetyan PN. Reproduktyvnoye zdorovye zhenshchiny – odna iz vazhnyshikh problem gosudarstva. Med aspekty zdorovya zhenshchiny. 2017;3:34-46. doi: 10.15574/HW.2020.150.73.
11. Henyk NI, Lasytchuk OM, Pakharrenko LV. Profilaktyka pisliaoperatsiynykh hniino-zapalnykh uskladnen u hinekologii. Aktualni pytannya pediatrii, akusherstva ta hinekologii. 2016;2:54-6. doi: 10.11603/24116-4944.2016.2.6860.
12. Dubchak Ale, Milievskiy OV, Obeid NM. Vahinalnyi mikrobiom u zhynok z bezplidnistiu, yakym provedeno khirurhichne likuvannya na prydatkakh matky. Zdorove zhenshchiny. 2018;8:98-102.
13. Kaminskii AV, Sumenko W. Osoblyvosti vahinalnoi mikroflory u zhynok z bezplidnistiu ta psykhosomatychnymy porushenniamy. Zdorove zhenshchiny. 2018;9:50-2.
14. Kyshakevych IT, Kotsabyn NV, Radchenko W. Endometriyu u fokusi uvahy hinekolo: rol histeroskopii ta imunohistokhimii v diahnozytsii khronichnoho endometriyu, vybir likuvannya. Reprod endokrynol. 2017;2:24-7.
15. Kondratiuk VK. Instrumentalni metody doslidzhennia v hinekologii. Med aspekty zdorovya zhenshchiny. 2015;4(90):10-7.
16. Kotsabyn NV, Makarchuk OM. Faktory anamnezu, yakii formuiut reproduktyvne zdorovia zhynok iz neodnorazovymy nevdaylmy sprobamy zaplidnennia in vitro. Zdorove zhenshchiny. 2016;8:140-3.
17. Leshchova OD. Imunologichni aspekty neefektyvnosti dopomizhnykh reproduktyvnykh tekhnologii. Zbirnyk nauk prats spivrobitynykh NMAPO imeni P. L. Shupika. 2017;28(3):142-7.
18. Lytvyn NV, Henyk NI. Otsinka pry-chyn rannikh vtrat vahitnosti u zhynok iz bezplidniam, vkluchenykh u prohramu dopomizhnykh reproduktyvnykh tekhnologii. Aktual'nyye pytannya pediatri, akusherstva ta hinekol. 2017;1(19):84-9.
19. Makarenko TA, Nykyforova DE, Ulianova YO. Vnutrymatochnye synekhy: osobennosti khirurhicheskoho lecheniya y profylaktyka retsydyvov. Med sovet. 2018;7:146-51.
20. Minina Olu. Suchasni endoskopichni tekhnologii u diahnozytsii ta likuvanni poi-ednanoi patologii matky u zhynok starshoho viku. Zbirnyk nauk prats spivrobitynykh NMAPO imeni P.L. Shupika. 2017;28(2):74-9.
21. Pyrohova VI, Kozlovskiy IV. Reabilitatsiia reproduktyvnoi funktsii u zhynok z khronichnym endometriptom. Zdorove zhenshchiny. 2015;2:94-6.
22. Pyrohova VI, Shurpiak SO. Suchasni tendentsii profilaktyky ta likuvannya infektsiynykh protsesiv nyzhnykh viddiliv statevykh orhaniv. Reprod endokrynol. 2019;6(50):18-22.
23. Popov AA, Manannikova TN, Aliyeva AS, Fedorov AA, Bespalova AG. Vnutrimatochnyye sinekhi: vek spustya. RMZH. 2017;12:895-99.
24. Sulima AN, Kolesnikova IO, Davydova AA, Kriventsov MA. Gisteroskopicheskaya i morfologicheskaya otsenka vnutrimatochnoi patologii v raznyye vozrastnyye periody. Zhurn akusherstva i zhenskikh boleznei. 2020;69(2):51-8.
25. Khiryeva PM, Adamyan LV. Kliniko-anamnesticheskiye dannyye i iskhody lecheniya zhenshchin s vnutrimatochnymi sinekhiyami. Probl reprod. 2017;6:39-44.
26. Iuzko OM, Yuzko TA, Rudenko NH. Vykorystannya dopomizhnykh reproduktyvnykh tekhnologii pry likuvanni bezplidniya v Ukraini. Zbirnyk prats Asotsiatsii akusher-hinekol Ukr. 2014:321-4.

Стаття надійшла до редакції 23.05.2022. – Дата першого рішення 30.05.2022. – Стаття подана до друку 20.06.2022



# Сучасне оцінювання стану ендометрія (Огляд літератури)

**I. В. Ярова**

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

У статті наведено огляд літератури, яка присвячена різним аспектам діагностики, оцінювання та лікування патологічних станів ендометрія. З клінічного погляду окреслено значення таких показників, як товщина ендометрія, ендометріальний патерн, обсяг та особливості васкуляризації ендометрія, оцінка мікробного середовища ендометрія, молекулярних досліджень його рецептивності. Зокрема, розглянуто вплив мікробіоти ендометрія на репродуктивні результати у пацієнок, які починають лікування безпліддя. Наведено міркування з приводу аналізу сприйнятливості ендометрія до імплантації, дані про персоналізоване вікно імплантації. Розглянуті комплексні методи оцінювання стану ендометрія: ERA (Endometrial Receptivity Assay), EMMA (Endometrial Microbiome Metagenomic Analysis), ALICE (Analysis of Infectious Chronic Endometritis).

Також узагальнені результати найбільш ефективних методів діагностики та розглянуто сучасний підхід до лікування сприйнятливості ендометрія. Протягом останнього десятиліття дослідження виявили потенційний зв'язок між невдалими репродуктивними результатами та хронічним ендометритом. В огляді наведені дані щодо хронічного ендометриу та висвітлені останні досягнення у дослідженні цього гінекологічного захворювання. Розглянута доцільність проведення антибіотикотерапії при хронічному ендометриті.

Проаналізовано дослідження, у яких продемонстроване клінічне значення оцінювання морфологічних маркерів рецептивності ендометрія, піноподій. З клінічного погляду висвітлено значення хронічного ендометриу як причини формування «тонкого» ендометрія при безплідді. Зокрема, продемонстровано ефективність гістероскопії при хронічному ендометриті для оптимізації шансів на успішну імплантацію ембріонів.

До огляду включені дані закордонних та вітчизняних статей, які опубліковані за останні 10 років у базах даних Scopus, Web of Science, MedLine, Cochrane Library, Embase, Global Health, Pubmed.

**Ключові слова:** ендометрій, товщина ендометрія, патерн ендометриу, рецептивність ендометрія, гістероскопія, хронічний ендометрит.

## Modern assessment of the endometrium (Literature review)

**I. V. Iarova**

The article reviews the literature on various aspects of diagnosis, evaluation and treatment of pathological conditions of the endometrium. From a clinical point of view, the significance of such indicators as the thickness of the endometrium, the endometrial pattern, the volume and features of endometrium vascularization, the assessment of the microbial environment of the endometrium, and molecular studies of its receptivity are described. In particular, the impact of the endometrial microbiota on reproductive outcomes in patients starting infertility treatment was considered. Considerations regarding the analysis of endometrial receptivity to implantation, data on the personalized implantation window are given. Complex methods for assessing the state of the endometrium are considered: ERA (Endometrial Receptivity Assay), EMMA (Endometrial Microbiome Metagenomic Analysis), ALICE (Analysis of Infectious Chronic Endometritis).

The article summarizes the results of the most effective diagnostic methods and the modern approach to the treatment of endometrial susceptibility. Over the past decade, studies have identified a potential link between poor reproductive outcomes and chronic endometritis. The review presents data on chronic endometritis and highlights recent advances in the study of this gynecological disease. Considerations on the feasibility of antibiotic therapy in chronic endometritis are presented.

The studies were analyzed, which demonstrated the clinical value of evaluating the morphological markers of endometrial receptivity, pinopodia. From a clinical point of view, the importance of chronic endometritis as the cause of the formation of "thin" endometrium in infertility is presented. In particular, the effectiveness of hysteroscopy in chronic endometritis has been demonstrated to optimize the chances of successful embryo implantation. Data from foreign and domestic articles published over the past 10 years in the Scopus, Web of Science, MedLine, Cochrane Library, Embase, Global Health, Pubmed databases are included in the review.

**Keywords:** endometrium, endometrial thickness, endometrial pattern, endometrial receptivity, hysteroscopy, chronic endometritis.

Ендометрій – це унікальна тканина, яка протягом життя середньої жінки проходить приблизно 500 циклів росту та регресії під суворим гормональним контролем.

Останні дослідження демонструють, що ендометрій є одним із ключових факторів репродуктивного успіху.

Тканина ендометрія – це складна багатокомпонентна система, яка є чутливою мішенню для стероїдних статевих гормонів і здатна змінювати свої структурні характеристики швидко й універсально.

Виражені відхилення у морфологічних, гемодинамічних, імунологічних та молекулярно-генетичних

параметрах, які характеризують нормальний стан ендометрія, можуть зумовлювати зниження його рецептивності і як наслідок – безпліддя. Попри те що ендометрій є одним з найбільш доступних для вивчення субстратів, він викликає найбільшу кількість контроверсійних питань в сучасній медицині.

Як відомо, ключовим етапом у досягненні бажаної вагітності вважається імплантація – процес, що показує взаємодію бластоцисти та ендометрію. Два фактори, які впливають на успішну імплантацію, це здоровий ембріон та рецептивна сприйнятливості ендометрія. Виникає необхідність пошуку нових маркерів рецептивності ендометрія, використання яких може прогнозувати успішність імплантації.

У систематичному огляді L. Craciunas et al. [1] описані основні сучасні маркери сприйнятливості ендометрія, які необхідні для забезпечення успішної імплантації:

- Товщина ендометрія
- Особливості кровопостачання
- Патерн ендометрія
- Об'єм ендометрія
- Перистальтика ендометрія.

Терміном «маркер ендометріальної рецептивності» заведено визначати будь-який (інструментальний чи лабораторний) показник, зміни якого так чи інакше впливають на клінічні результати екстракорпорального запліднення (ЕКЗ), яке оцінюють за показником частоти настання вагітності при перенесенні ембріонів (ЧНВпе) [2].

### **Товщина ендометрія**

Ультразвукове дослідження – це ідеальний неінвазивний інструмент для оцінювання ендометрія. Товщина ендометрія напряму взаємопов'язана з підвищенням рівня естрогенів та вважається маркером ендометріальної рецептивності, що може бути успішним предиктором настання вагітності.

На момент овуляції у більшості фертильних жінок товщина ендометрія за даними УЗД коливається від 8 до 12 мм. Таке значення товщини ендометрія має більшість пацієток з вагітністю, що настала у стимульованих циклах програм ЕКЗ, у день введення тригера овуляції та у жінок у природному циклі [3].

З недостатнім приростом товщини ендометрія у динаміці менструального циклу пов'язують формування так званого тонкого ендометрія, критерії якого залишаються дискусійними. У більшості досліджень, де оцінювали частоту настання вагітності залежно від товщини ендометрія, повідомляється про розрахований пороговий рівень 7 мм [3,4].

Однак є повідомлення про інші критерії цього показника: 8 мм [5], 9 мм [6] і 10 мм [7]. Аналіз частоти настання вагітності при перенесенні ембріонів у дослідженні К.Е. Liu et al. виявив пряму лінійну залежність у зниженні ймовірності настання вагітності з кожним міліметром товщини ендометрія нижче показників 7 мм у кріоциклі і 8 мм – при перенесенні нативних ембріонів [8].

За даними Zhang Shaodi et al., числове значення межі для товщини ендометрія становило 8,7 мм. Коли товщина ендометрія становила менше 8,7 мм, з кожним додатковим 1 мм товщини ендометрія швидкість імплантації збільшувалася на 32%, частота клінічної вагітності підвищувалася на 36%, а рівень живонародженості – на 45%. У циклах HRT–FET оптимальний рівень живонародженості буде досягнутий, коли товщина ендометрія залишається у межах 8,7–14,5 мм. Якщо ендометрій занадто тонкий або занадто товстий, рівень живонародженості буде знижений [9].

J. Zhao et al. оцінювали товщину ендометрія у пацієток, що проходять лікування у програмі ЕКЗ, на початку стимуляції гонадотропіном та в день введення тригера овуляції. У пацієток, які завагітніли, динаміка приросту товщини ендометрія була вище порівняно з пацієтками, у яких вагітність не настала [10].

Однак, незважаючи на значне число окремих повідомлень про ефективність використання показника товщини ендометрія, мета-аналіз, проведений L. Craciunas et al., не виявив клінічно значущих відмінностей у товщині ендометрія між пацієтками, які завагітніли або не завагітніли після програм ЕКЗ [11].

Питання про механізми негативного впливу «тонкого» ендометрія на частоту імплантації залишається відкритим. Серед ймовірних причин вважають припущення, що у «тонкому» ендометрії бластоциста розташовується занадто близько до спіральних артерій і знаходиться у зоні високої концентрації кисню, що має негативний вплив на її здатність до нідації. Це опосередковано підтверджується у дослідженнях *in vitro*, де культивування бластоцист в умовах низької концентрації кисню супроводжується їх кращим виживанням та більшими імплантаційними можливостями [12].

### **Ендометріальний патерн**

Наявність тришарової структури ендометрія за даними УЗД напередодні овуляції, або в день введення тригера, або у перший день призначення прогестерону у програмах перенесення заморожених ембріонів має значення для настання вагітності [13].

За даними Chen et al., ймовірність настання вагітності за наявності трилінійної структури ендометрія зберігалась на досить високому рівні (24,4%) у циклах ЕКЗ навіть за товщини ендометрія <7 мм, тоді як за відсутності тришарового ендометрія вагітність не настала [14].

Наявність тришарової структури ендометрія у передуляторний період асоціюється з більшою ймовірністю настання вагітності попри його товщину [13, 14].

### **Матковий кровообіг**

Загальновідомо, що кровопостачання ендометрія безпосередньо впливає на проліферацію і тісно пов'язане з його товщиною і рецептивністю [15].

Для дослідження кровообігу в ендометрії використовують спектральну доплерометрію та кольорове доплерівське картування [16].

Визначають систоло-діастолічне співвідношення (S/D), пульсаційний індекс Гослінга (PI), індекс резистентності Пурсело (IR), активність та особливості васкуляризації ендометрія (ступінь та симетричність), наявність систолічної та діастолічної складової кровообігу [16].

Більш інформативними вважаються показники PI маткових артерій – інтервал від 2,0 до 3,0 наприкінці фолікулярної фази найбільш сприятливий для успішної імплантації у природному або у стимульованому циклах. Вважається, що збільшення цього показника знижує ймовірність настання вагітності [17].

Також використовуються техніки тривимірного сканування, зокрема використання комп'ютерної програми VOCAL (Virtual Organ Computer Aided AnaLysis), за допомогою якої визначають індекс кровообігу (FI), індекс васкуляризації (VI) та васкуляризаційно-потоківий індекс (VFI), які розраховуються автоматично [16].

У дослідженні L. Wang et al. відзначається висока прогностична цінність показників васкуляризації та їхній вплив на результати програм перенесення нативних ембріонів [18].

У пілотному дослідженні M. Elsokkary et al. оцінювали кровотік пацієнток у програмах перенесення нативних ембріонів у день уведення тригера. Спостерігалася пряма залежність між VI, FI, VFI і настанням вагітності [19].

Але попри численні дослідження, цінність даних васкуляризації ендометрія залишається контроверсійною. Серед пацієнток з невдачами імплантації фіксують досить багато тих, у кого передовуляторні показники PI маткових артерій були від 2,0 до 3,0 [20].

### **Об'єм ендометрія**

Тривимірне ультразвукове дослідження у клінічній практиці застосовують досить давно. До його головних переваг належить здатність виконати сканування деякого об'єму тканини або органа з подальшим аналізом його перетинів, що відповідають трьом різним просторовим вимірам.

Для оцінювання рецептивності ендометрія, за даними низки досліджень, можуть слугувати показники об'єму ендометрія. Використовується програма VOCAL (Virtual Organ Computer Aided AnaLysis). Це дає можливість виміряти та проаналізувати у 3D-площині ліній об'єму та діаметра порожнини матки, площі поверхні, товщини, об'єму та діаметра тіла матки, а також площу поверхні, товщину та об'єм верхньої, середньої та нижньої ділянок ендометрія [21].

За даними R.V. Mayer et al., об'єм ендометрія вимірювали за 30 хв до перенесення заморожених ембріонів. У пацієнток, які завагітніли, обсяг ендометрія був значно більший, ніж у пацієнток, які не завагітніли [22].

У той час як у дослідженнях T. Zhang et al. не було виявлено значних змін в об'ємі ендометрія у пацієнток, які завагітніли та ні [23].

### **Піноподії**

Одним з основних структурних змін ендометрія під час лютеїнової фази є утворення апікальних випинань на його епітеліальних клітинах – піноподії.

Уперше дослідження ендометрія були проведені ще у 60-х роках ХХ століття на тваринах, де було встановлено, що імплантація бластоцисти відбувається у дуже короткий термін – 12 год. Під час фази рецептивності на апікальній поверхні секреторних клітин виникали мікроворсинки та розвивались великі вирости. Дослідження продемонстрували, що ці вирости безпосередньо беруть участь у метаболізмі та переносять рідину і макромолекули у строму матки. Ці утворення були названі піноподіями – «питуща нога» [24].

Піноподії – морфологічні маркери рецептивності ендометрія. У стадії максимальної рецептивності ембріон прикріплюється до поверхні піноподій та імплантується у строму ендометрія. Вікно імплантації триває менш як 48 год. З регресом піноподій вікно імплантації закривається. Піноподії розташовані на ендометрії острівцями, їхня кількість є передбачуваним фактором імплантації [24].

За даними Melkozerova et al., гіпоплазія піноподій у період імплантаційного вікна спостерігалась у 52,17% із 46 жінок з безпліддям і у 37,78% жінок з невиношуванням вагітності, що достовірно вище рівня контрольних значень: 14,28% – 28 жінок [25].

За даними досліджень, акцелерація, затримка росту чи відставання у рості піноподій призводить до асинхронності розвитку ембріона та рецептивності епітелію. За даними Melkozerova et al., відставання у дозріванні піноподій спостерігалось у більшості жінок з безпліддям – у 82,6%, з невиношуванням – у 65,6%, що достовірно перевищує рівень контрольних досліджень – 21,4% [24, 25].

За даними різних авторів, піноподії експресують на своїй поверхні молекули адгезії, у тому числі інтегрини, а також лейкоїну інгібуючий фактор і різні глікани, які безпосередньо залучені у взаємодію бластоцисти та ендометрія. За результатами різних досліджень, використання піноподій як маркера рецептивності може поліпшити результати програм ДРТ [26].

У дослідженнях Pantos et al. було доведено клінічну значущість піноподій в ендометрії у жінок з багаторазовими невдачами в імплантації після участі у програмах репродуктивних технологій. Для кожної жінки був визначений найбільш сприятливий день для імплантації (день, коли можливо продемонструвати повний розвиток піноподій). У 73,6% випадків був запропонований і застосований новий модифікований цикл зі зміненням часу перенесення ембріона. З них 76,4% жінок досягли клінічної вагітності протягом 2 спроб, 67,6% народили здорових дітей. Серед жінок, у яких не було показань до зміни циклу перенесення ембріонів, тільки 33,3% завагітніли та 25% народили здорову дитину [27].

Отже, ультраструктура епітелію ендометрія у жінок з репродуктивними порушеннями характеризується аплазією та гіпоплазією піноподій. Виявлені

порушення визначають механізми порушення адгезії бластоцисти та інвазії трофобласта на різних стадіях імплантації у пацієнток з матковим фактором безпліддя та невиношуванням вагітності [24].

### **Хронічний ендометрит**

Однією з основних причин формування «тонкого» ендометрія вважають хронічний ендометрит (ХЕ).

У результаті пошкодження ендометрія при ХЕ порушується його циклічна трансформація та рецептивність, змінюється співвідношення стероїдних рецепторів, знижується сприйнятливність до ендогенних гормонів і, як наслідок, порушується проліферативна активність на фоні хронічного запального процесу [28].

Згідно із загальним визначенням, ХЕ – це патологічний процес запального генезу з порушенням структури та функції ендометрія, що характеризується такими переважно ранніми репродуктивними невдачами, як мимовільний викидень, завмерла вагітність, невдалі спроби ЕКЗ і перенесення ембріонів, безпліддя та ускладнення вагітності та післяпологового періоду [28].

ХЕ – це хронічний запальний процес в ендометрії, який характеризується наявністю плазматичних клітин у стромі ендометрія, коли в нормі вони можуть бути лише до та під час менструації [29]. Зміни середовища ендометрія можуть змінити вироблення цитокінів ендометрія, тим самим порушуючи його функцію, що призводить до аномальної лімфоцитарної інфільтрації в ендометрії [30].

Активізація імункомпетентних клітин, підвищене продукування цитокінів та інших біологічно активних речовин призводить до порушення мікроциркуляції, ексудації та фіброзу ендометрія і як результат – негативно впливає на його рецептивні властивості [31].

Гіперактивність фагоцитів ендометрія стимулює функції фіробластів, що в умовах неадекватної імунної відповіді призводить до посиленого синтезу компонентів сполучної тканини, формується порушення мікроциркуляції з фіброзом стромі ендометрія та утворенням внутрішньоматкових синехій різного ступеня вираженості, які обмежують процеси імплантації та розвитку ембріона. Прозапальні цитокіни активують протромбіназу, провокують мікротромбози та інфаркти трофобласта, його відшарування, тим самим обмежують інвазію цитотрофобласта. Усі ці процеси є морфологічним субстратом втрат вагітності на різних термінах гестації [28, 29].

Механізм переривання вагітності у цій категорії пацієнток пов'язаний з гіпоплазією залоз, стромі, судин ендометрія, недостатнім накопиченням глікогену, білків, факторів росту, збільшенням кількості прозапальних цитокінів, що призводить до імплантаційної недостатності та відторгнення плідного яйця [30]. Існує думка, що при ХЕ неповноцінна секреторна трансформація ендометрія зумовлена порушеною експресією генів [31].

Перераховані вище аспекти патогенезу ХЕ диктують необхідність пошуку сучасних і надійних способів подолання безпліддя. Найбільше застосування

отримали:

- гістероскопія,
- антиагрегантна, імуномодулювальна та антибактеріальна терапія,
- оцінювання рецептивності ендометрія методом ERA (endometrial receptivity array),
- передімплантаційне генетичне тестування ембріонів,
- допоміжний скретчинг,
- застосування гранулоцитарного колонієстимулювального фактора росту,
- донорські програми [31].

Однак всупереч різноманітності стратегій результативність цих підходів обмежена і вимагає подальшого дослідження.

### **Гістероскопія**

ХЕ часто не діагностують з причини відсутності симптомів або за наявності незначних симптомів, таких, як аномальна маткова кровотеча, тазовий біль, диспареунія або лейкорей. Клінічні прояви, ультразвукові та аналітичні маркери неспецифічні. Найбільш частим симптомом вважають вагінальні кровотечі (діагностують у близько 94% пацієнток) [32].

Візуалізація внутрішньоматкової патології при гістероскопії вважається «золотим стандартом» в оцінюванні стану порожнини матки, яке дозволяє провести прицільну біопсію для верифікації генезу запальних захворювань. Ендометрій, отриманий у ході даної процедури, може бути досліджений безліччю запропонованих на сьогодні методів: гістологічним, імуногістохімічним, молекулярно-генетичним.

P. Kodaman et al. [33] дійшли думки, що діагностичну гістероскопію необхідно проводити перед ЕКЗ, щоб оптимізувати шанси на успішну імплантацію ембріонів, через те що вона є мінімально інвазивною процедурою з невеликим ризиком ускладнень.

У великому систематичному огляді та мета-аналізі J. Pundir et al. [34] за участю 3179 жінок порівнювали проведення гістероскопії з відсутністю втручання у циклі ЕКЗ. У групі жінок, яким була проведена гістероскопія, частота настання вагітності, а також коефіцієнт народжуваності виявилися вищими.

Cicinelli et al. у своїх дослідженнях верифікували до 93,5 % випадків ХЕ на підставі діагностичних критеріїв під час проведення гістероскопії [32]. У дослідженні K. Kitaya ХЕ був підтверджений у кожній третій жінки з повторними невдачами імплантації (RIF – recurrent implantation failure) [35].

В усьому світі немає єдиного діагностичного критерію для ХЕ. Однак гістологічне підтвердження наявності плазматичних клітин у стромі ендометрія вважається найбільш вірогідним діагностичним критерієм. Окрім плазматичних клітин спостерігається висока проліферація клітин стромі, дисоціація дозрівання між епітелієм та стромою і виражена переддецидуальна реакція [34, 35].

### **ERA (Endometrial Receptivity Array)**

Відповідно до сучасної тенденції персоналізації медичної допомоги новим етапом у вивченні рецептивності ендометрія стало розроблення інноваційної

методики, заснованої на аналізі експресії 238 генів у біоптатах ендометрія [36].

Аспіраційна біопсія тканини ендометрія з наступним біоінформаційним аналізом експресії генів диференціює ендометрій на пререцептивний, рецептивний і пострецептивний. Даний метод отримав назву Endometrial Receptivity Array (ERA, аналіз ендометріальної рецептивності) [36].

Тест ERA, іноді також відомий як аналіз сприйнятливості ендометрія, визначає вікно імплантації, тобто точний час, коли ендометрій сприйнятливий. Вікно імплантації зазвичай припадає на 19–21-й день менструального циклу. Однак у деяких жінок вікно імплантації не співпадає [43–45]. Приблизно у третини жінок із повторною невдачею імплантації це теоретичне вікно є або пререцептивним (до 19-го дня) або пострецептивним (після 21-го дня) [37–39].

Тест ERA передбачає аналіз 238 генів в ендометрії для виявлення його аномалій. Результати тесту ERA можуть вказати на оптимальний час для перенесення ембріонів. Тому персоналізоване перенесення ембріонів буде виконано відповідно до персоналізованого вікна імплантації. Це може збільшити шанси на репродуктивний успіх [37].

Hashimoto T. et al. рекомендують використовувати ERA для пошуку персонального вікна імплантації у пацієнок, які мають в анамнезі більш як три спроби перенесення ембріонів хорошої якості, що не завершилися настанням вагітності [43].

#### **ALICE (Analysis of Infectious Chronic Endometritis)**

Тест ALICE виявляє патогенні бактерії, які викликають ХЕ. Оцінюючи ендометрій на мікробіологічному рівні, можливо покращити результати лікування пацієнтів із ХЕ.

ХЕ – це запалення ендометрія, у більшості випадків – без будь-яких симптомів, яке діагностують у третини безплідних жінок [29]. Також це може бути причиною двох третин випадків повторної невдачі імплантації або повторної втрати вагітності [40, 41].

У роботі I. Moreno et al. багатообіцяючі результати продемонстрував молекулярний метод діагностики ХЕ, прогностична значущість якого перевищує відповідні показники комбінованої діагностики за допомогою гістологічного, мікробіологічного досліджень і гістероскопії [40]. Метод полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) ідентифікував бактеріальну ДНК у 76,9% випадків за подібності результатів гістероскопії, гістологічного і бактеріологічного дослідження, показав чутливість 75% і специфічність 100% порівняно з результатами трьох методів досліджень у сукупності.

Узгоджені результати верифікації ХЕ при комплексному оцінюванні класичними методами діагностики становили лише 20%. Гістологічне дослідження ендометрія і гістероскопія продемонстрували суперечливі результати у 58,5% випадків. Застосування даного молекулярного тесту у пацієнок свідчить про його перспективність як швидкого та надійного інструмента для спрощеної діагностики культивованих і некультивованих бактерій, що колонізують

ендометрій, навіть без гістологічних ознак запальної інфільтрації [41].

#### **EMMA (Endometrial Microbiome Metagenomic Analysis)**

Діагностика бактеріальної колонізації ендометрія стала можливою завдяки появі діагностичних методів на основі секвенування ампліфікованого гена 16S рибосомальної РНК [40]. Припускають, що зменшена кількість лактобактерій у складі мікробіоти ендометрія впливає на можливість успішної імплантації та корелює зі зниженням ефективності програм ЕКЗ у пацієнок з повторними невдачами імплантації [41].

EMMA – це скринінговий тест для оцінювання того, чи є мікробне середовище ендометрія оптимальним для імплантації ембріона. EMMA забезпечує повне уявлення про бактерії ендометрія, включаючи здорові та нездорові (патогенні) бактерії. Здоровий ендометрій багатий на здорові бактерії, такі, як лактобактерії. Було встановлено, що нижні показники лактобактерій в ендометрії пов'язані з поганими репродуктивними результатами у пацієнок, які починають лікування безпліддя [42]. Тести ERA та EMMA часто розглядають разом, але їх також можна проводити окремо.

У дослідженні I. Moreno et al. був проведений аналіз видового і кількісного складу мікрофлори ендометрія і проаналізовано його вплив на репродуктивні наслідки у пацієнок з програми ЕКЗ. Автори виділяють два види складу мікробіоти ендометрія: лактобацил-домінантна (*Lactobacillus* spp. > 90%) і не лактобацил-домінантна (<90% *Lactobacillus* spp., інші бактерії – 10%).

Жінки з рецептивним ендометрієм, в якому переважають молочнокислі бактерії роду *Lactobacillus* spp., продемонстрували вищі показники успішної імплантації (60,7% проти 23,1%;  $p=0,02$ ), вагітності, що прогресує (58,8% проти 13,3%;  $p=0,02$ ) і живонародження (58,8% проти 6,75%;  $p=0,002$ ) порівняно з пацієнтками без домінування *Lactobacillus* spp. у рецептивному ендометрії. Негативні наслідки програм ДРТ найчастіше були асоційовані зі збільшенням кількісного вмісту бактерій родів *Gardnerella* і *Streptococcus* у не лактобацил-домінантних зразках ендометрія [42].

Водночас є дослідження про відсутність кореляції між репродуктивними наслідками у пацієнок з еубіотичним і дисбіотичним ендометрієм. У зразках тканини, взятої під час пробного перенесення ембріонів, дисбіотичний ендометрій був виявлений у 31,3% жінок.

Основними бактеріальними агентами, відмінними від лактобактерій і виявленими у дисбіотичному ендометрії, були *Atopobium*, *Gardnerella* і *Streptococcus*. Ендометріальні бактеріальні профілі вагітних з порушеною мікробіотою можна було порівняти з такими у невагітних; при цьому у деяких пацієнок продовжувала розвиватися вагітність за повної відсутності *Lactobacillus* spp. в ендометрії [43].

**Антибіотикотерапія у лікуванні ХЕ**

Протягом майже століття вважали, що порожнина матки стерильна і це забезпечує слизова оболонка каналу шийки матки, яка утворює непроникний бар'єр для бактерій із піхви. Але недавні дослідження підтвердили наявність мікроорганізмів в порожнині матки навіть у здорових асимптоматичних жінок. Більш того, слизова пробка у каналі шийки матки не блокує поширення бактерій із піхви [44].

У доповнення до цього бактерії можуть поширюватися із піхви через канал шийки матки до порожнини матки протягом декількох хвилин завдяки матковій перистальтиці.

Отже, наявність бактерій у порожнині матки вважається головною причиною ХЕ, і на підтвердження цього повідомляється, що антибіотики є ефективною терапією при ХЕ [45].

Серед бактерій, які найбільш часто виявляють у порожнині матки, були *Chlamydia trachomatis* (2,7%), *Streptococcus* (27%), *E.coli* (11%), *Enterococcus faecalis* (14%) та *Ureaplasma urealyticum* (11%). У той час як *Neisseria gonorrhoeae* практично не була виявлена як причина ХЕ, *Chlamydia trachomatis* фіксували лише у 2,7% [41].

У роботі під керівництвом Е. Cicinelli et al. були проаналізовані поширеність ХЕ і вплив антибіотикотерапії на результати програм ДРТ у пацієнток із втратами вагітності з незрозумілих причин. ХЕ був верифікований за допомогою гістероскопії, гістологічного і мікробіологічного дослідження у 66%, 57,5% і 45% жінок відповідно.

Для лікування інфекцій, спричинених грамнегативними бактеріями, застосовували ципрофлоксацин 500 мг 2 рази на день, курс – 10 днів, грам-позитивними мікроорганізмами – комбінований препарат амоксициліну та клавуланової кислоти 1 г 2 рази на день, курс – 8 днів. Для лікування за наявності мікоплазми та *U. urealyticum* використовували джозаміцин 1 г 2 рази на день протягом 12 днів. За результатами контрольного гістероскопічного і гістологічного дослідження діагноз ХЕ не підтвердився у 75,4% жінок (1-а група), у 24,6% пацієнток ознаки ХЕ збереглися (2-а група). Частота клінічної вагітності та живонародження була вищою у 1-й групі порівняно з 2-ю (65,2 проти 33%;  $p=0,039$ ; 60,8 проти 13,3%;  $p=0,02$ , відповідно) [46].

**PRP (Platelet Rich Plasma)**

Численними дослідженнями доведено, що ХЕ призводить до невдачі імплантації. З метою підвищення ймовірності настання вагітності розробляють нові методи лікування, що впливають на рецептивність ендометрія.

Одним з перспективних і активно досліджуваних методів у клінічній практиці є застосування власної плазми крові, збагаченої тромбоцитами (PRP, Platelet Rich Plasma) [47].

Багата тромбоцитами плазма – аутологічна плазма крові, яка містить понад 1 млн тромбоцитів у кубічному мікролітрі. Тромбоцити виділяють

фактори росту, які мають ангіогенні та мітогенні властивості, включаючи TGF- $\beta$ , тромбоцитарний фактор росту (PDGF), фактор росту епітелію (EGF), фактор росту фібробластів (FGF), VEGF, інсуліноподібний фактор росту (IGF-1 і -2). Ці фактори відіграють головну роль у проліферації та диференціюванні клітин, запускаючи процес регенерації тканини, стимулюючи утворення колагену, індукуючи ріст судин і ендотелію, що необхідно для поліпшення товщини та структури ендометрія, його підготовки до імплантації ембріона [47, 48].

Було встановлено, що використання аутологічної PRP стимулює процеси клітинної проліферації та регенерації, а також сприяє ангіогенезу. Згідно з даними Y. Chang et al., внутрішньоматкові інфузії аутологічної PRP пацієнткам з «тонким» ендометрієм у циклі перенесення ембріона у порожнину матки привели до статистично значущого збільшення товщини ендометрія, підвищення частоти імплантації та настання клінічної вагітності порівняно з пацієнтками, які отримували тільки гормональну терапію [49].

L. Nazari et al. також вважають, що PRP покращують структуру ендометрія та збільшують його товщину. Була відібрана група жінок з повторними невдачами імплантації: одній частині групи вводили внутрішньоматково 0,5 мл PRP під контролем УЗД, у той час як іншій нічого. Після двох ін'єкцій PRP з різницею у 48 год відзначали суттєве зростання ендометрія порівняно з контрольною групою [50].

S. Zadehmodarres et al. (2017) також продемонстрували позитивний вплив терапії PRP на результати програми ЕКЗ у пацієнток з «тонким» ендометрієм. Пацієнткам вводили 0,5 мл PRP на 9–10-й день менструального циклу, через 48 год оцінювали товщину ендометрія, яка становила більше 7 мм [51].

**Мононуклеарні клітини**

Однією з перспективних лікувальних стратегій у жінок з невдачами імплантації є імунотерапія. Деякі дослідники намагаються впливати на стан локальних імунних показників шляхом введення мононуклеарних клітин периферійної крові (МКПК) [52]. У механізмі впливу МКПК важливу роль відіграють індукція цитокінів IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$  і TNF- $\alpha$ , а також баланс Th1 / Th2-лімфоцитів, стимуляція зростання ендометрія за допомогою підвищення продукування судинного ендотеліального фактора росту (VEGF) і лейкоїїнгібуючого фактора (LIF), які можуть сприяти імплантації ембріонів. Крім того, МКПК ініціюють і контролюють інвазію трофобласта і навіть регулюють імунні відповіді [53].

У 2019 р. А. Maleki-Hajiagha et al. [54] опублікували великий систематичний огляд, у якому поділилися результатами 8 досліджень за участю 886 пацієнток. Імовірність настання вагітності у програмах ЕКЗ була значно вищою у жінок, які отримували МКПК, порівняно з контрольною групою (ВР 1,92; 95% ДІ: 1,48–2,49;  $p<0,001$ ).

## ВИСНОВКИ

Сьогодні завдяки досягненням у галузі медицини з'явилися нові інноваційні методи діагностики сприйнятливості ендометрія, що дозволяє персоналізовано підходити до лікування пацієнок. Поглиблена діагностика рецепторного апарату ендометрія та адаптація методів його підготовки до індивідуальних особливостей кожної конкретної пацієнтки є запорукою успіху у досягненні настання вагітності.

## Відомості про автора

**Ярова Ірина Валеріївна** – акушер-гінеколог, кафедра акушерства, гінекології та перинатології Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, м. Київ; тел.: (066) 741-62-04. E-mail: [iarovairyna@gmail.com](mailto:iarovairyna@gmail.com)

## Information about the author

**Iarova Iryna V.** – Obstetrician-gynecologist, Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv; tel.:(066)741-62-04. E-mail: [iarovairyna@gmail.com](mailto:iarovairyna@gmail.com)

## ПОСИЛАННЯ

- Craciunas L, Gallos I, Chu J, Bourne T, Qunby S, Brosens JJ. Conventional and modern markers of endometrial receptivity: a systematic review and meta-analysis. *Human Reprod Update* 2019;25(2):202-23. doi: 10.1093/humupd/dmy044.
- Ginsburg ES, Racowsky C, editors. In: *Vitro Fertilization: A comprehensive guide*. New York: Springer+Business Media; 2012. 36 p.
- Nishihara S, Fukuda J, Ezoe K, Endo M, Nakagawa Y, Yamadera R, et al. Does the endometrial thickness on the day of the trigger affect the pregnancy outcomes after fresh cleaved embryo transfer in the clomiphene citrate-based minimal stimulation cycle? *Reprod Med Biol*. 2020;19(2):151-7. doi: 10.1002/rmb2.12315.
- Richter KS, Bugge KR, Bromer JG, Levy MJ. Relationship between endometrial thickness and embryo implantation, based on 1,294 cycles of in vitro fertilization with transfer of two blastocyst-stage embryos. *Fertil Steril*. 2007;87(1):53-9. doi: 10.1016/j.fertnstert.2006.05.064.
- Chan JM, Sukumar AI, Ramalingam M, Ranbir Singh SS, Abdullah MF. The impact of endometrial thickness (EMT) on the day of human chorionic gonadotropin (hCG) administration on pregnancy outcomes: a 5-year retrospective cohort analysis in Malaysia. *Fertil Res Pract*. 2018;4(1):1-9. doi: 10.1186/s40738-018-0050-8.
- Pan Y, Hao G, Wang Q, Liu H, Wang Z, Jiang Q, et al. Major factors affecting the live birth rate after frozen embryo transfer among young women. *Front Med*. 2020;7:94. doi: 10.3389/fmed.2020.00094.
- Gallos ID, Khairy M, Chu J, Rajkhowa M, Tobias A, Campbell A, et al. Optimal endometrial thickness to maximize live births and minimize pregnancy losses: analysis of 25,767 fresh embryo transfers. *Reprod Biomed Online*. 2018;37(5):542-8. doi: 10.1016/j.rbmo.2018.08.025.
- Liu KE, Hartman M, Hartman A, Luo ZC, Mahutte N. The impact of a thin endometrial lining on fresh and frozen-thaw IVF outcomes: an analysis of over 40 000 embryo transfers. *Hum Reprod*. 2018;33(10):1883-8. doi: 10.1093/humrep/dey281.
- Shaodi Z, Qiuyuan L, Yisha Y, Cuilian Z. The effect of endometrial thickness on pregnancy outcomes of frozen-thawed embryo transfer cycles which underwent hormone replacement therapy. *Plos One*. 2020;15(9):e0239120. doi: 10.1371/journal.pone.0239120.
- Zhao J, Zhang Q, Li Y. The effect of endometrial thickness and pattern measured by ultrasonography on pregnancy outcomes during IVF-ET cycles. *Reprod Biol Endocrinol*. 2012;10:100. doi: 10.1186/1477-7827-10-100.
- Craciunas L, Gallos I, Chu J, Bourne T, Qunby S, Brosens JJ, et al. Conventional and modern markers of endometrial receptivity: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2019;25(2):202-23. doi: 10.1093/humupd/dmy044.
- Casper RF. It's time to pay attention to the endometrium. *Fertil Steril*. 2011;96:519-521. doi: 10.1016/j.fertnstert.2011.07.1096.
- Yang W, Zhang T, Li Z, Ren X, Huang B, Zhu G, et al. Combined analysis of endometrial thickness and pattern in predicting clinical outcomes of frozen embryo transfer cycles with morphological good-quality blastocyst. *Medicine (United States)*. 2018;97(2):e9577. doi: 10.1097/MD.0000000000009577.
- Chen SL, Wu FR, Luo C, Xin C, Shi X-Y, Zheng H-Y, et al. Combined analysis of endometrial thickness and pattern in predicting outcome of in vitro fertilization and embryo transfer: a retrospective cohort study. *Reprod Biol Endocrinol*. 2010;8:30-32. doi: 10.1186/1477-7827-8-30.
- Raine-Fenning NJ, Campbell BK, Kendall NR, Clewes JS, Johnson IR. Quantifying the changes in endometrial vascularity throughout the normal menstrual cycle with three-dimensional power Doppler angiography. *Hum Reprod*. 2004;19(2):330-8. doi: 10.1093/humrep/deh056.
- Volkova EU, Korneeva IG, Silantieva ES. The role of uterine hemodynamics in assessing endometrial receptivity. *Reprod problems*. 2012;18(2):57-62.
- Chien LW, Lee WS, Au HK, Tzeng CR. Assessment of changes in uterovarian arterial impedance during the peri implantation period by Doppler sonography in women undergoing assisted reproduction. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2004;23(5):496-500. doi: 10.1002/uog.975
- Wang L, Lv S, Mao W, Pei M, Yang X. Assessment of endometrial receptivity during implantation window in women with unexplained infertility. *Gynecol. Endocrinol*. 2020;36(10):971-21. doi: 10.1080/09513590.2020.1727433.
- Elsokkary M, Eldin AB, Abdelhafez M, Ratab A, Samy M, Eldorf A, et al. The reproducibility of the novel utilization of five-dimensional ultrasound and power Doppler in the prediction of endometrial receptivity in intracytoplasmic sperm-injected women: a pilot prospective clinical study. *Arch Gynecol Obstet*. 2019;299(2):551-8. doi: 10.1007/s00404-018-5001-4.
- Hoozemans DA, Schats R, Lambalk CB, Homburg R, Hompes PGA. Serial uterine artery Doppler velocity parameters and human uterine receptivity in IVF/ICSI cycles. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2008;31(4):432-8. doi: 10.1002/uog.5179.
- Feng Y, Zhang S, Zhou Y, He G, Hong L, Shi L, et al. Three-dimensional measurement and analysis of morphological parameters of the uterus in infertile women. *Quant Imaging Med Surg*. 2022;12(4):2224-37. doi: 10.21037/qims-21-812.
- Mayer RB, Ebner T, Weiss C, Allertorfer C, Altmann R, Oppelt P, et al. The role of endometrial volume and endometrial and subendometrial vascularization parameters in a frozen embryo transfer cycle. *Reprod Sci*. 2019;26(7):1013-8. doi: 10.1177/1933719118804421.
- Zhang T, He Y, Wang Y, Zhu Q, Yang J, Xiaoming X, et al. The role of three-dimensional power Doppler ultrasound parameters measured on hCG day in the prediction of pregnancy during in vitro fertilization treatment. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod Biol*. 2016;203:66-71. doi: 10.1016/j.ejogrb.2016.05.016.
- Melkozerova O, Chistyakova G, Bragina E, Grishkina A, Schedrina I. Ultrastructural characteristic of the integumentary epithelium of the endometrium in the healthy women and patients with reproductive failures. *Morphol*. 2020;157(1):48-54.
- Melkozerova O, Bashmakova N, Esareva A. Problems of communication between the embryo and the endometrium: markers of disorders and mechanisms of influence. *Russian Bulletin of an obstetrician-gynecologist*. 2016;(5):29-36.
- Kabir-Salmani M, Nikzad S, Shiokawa S, Akimoto Y, Iwashina M. Secretory role for human uterodomes (pinopods): secretion of LIF. *Mol Human Reprod*. 2005;11(8):553-9. doi: 10.1093/molehr/gah218.
- Pantos K, Nikas G, Makradis E, Stavrou D. Clinical value of endometrium pinopodes detection in artificial donation cycles. *Reprod Biomed Online*. 2004;(1):86-90. doi: 10.1016/s1472-6483(10)62115-3.
- Cicinelli E, Matteo M, Trojano G, Mitola PC, Tinelli R, Vitagliano A, et al. Chronic endometritis in patients with unexplained infertility: Prevalence and effects of antibiotic treatment on spontaneous conception. *Am J Reprod. Immunol*. 2018;79(1):e12782. doi: 10.1111/aji.12782.
- Cicinelli E, Bettocchi S, de Ziegler D, Loizzi V, Cormio G, Marinaccio M, et

- al. Chronic endometritis, a common disease hidden behind endometrial polyps in premenopausal women: first evidence from a case-control study. *J Minim Invasive Gynecol.* 2019;26(7):1346-50. doi: 10.1016/j.jmig.2019.01.012.
30. Vitagliano A, Saccardi C, Noventa M, Spiezo Sardo AD, Saccone G, Cicinelli E, et al. Effects of chronic endometritis therapy on in vitro fertilization outcome in women with repeated implantation failure: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril.* 2018;110(1):103-12. doi: 10.1016/j.fertnstert.2018.03.017.
31. Puente E, Alonso L, Laganà AS. Chronic endometritis: old problems, novel insights and future challenges. *Int J Fertil Steril.* 2020;13(4):250-6. doi: 10.22074/ijfs.2020.5779.
32. Cicinelli E, Tinelli R, Lepera A, Pinto V, Fucci M, Resta L. Correspondence between hysteroscopic and histologic findings in women with chronic endometritis. *Acta Obst Gynecol Scand.* 2010;89(8):1061-5. doi: 10.3109/00016349.2010.498496.
33. Kodaman P.H. Hysteroscopic polypectomy for women undergoing IVF treatment: when is it necessary? *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2016;28(3):184-90. doi: 10.1097/GCO.0000000000000277.
34. Pundir J, Pundir V, Omanwa K, Khalaf Y, El-Toukhy T. Hysteroscopy prior to the first IVF cycle: a systematic review and meta-analysis. *Reprod Biomed Online.* 2014;28(2):151-61. doi: 10.1016/j.rbmo.2013.09.025.
35. 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/aji.12438.
36. Díaz-Gimeno P, Horcajadas JA, Martínez-Conejero JA, Esteban FJ, Alamá P, Pellicer A, et al. A genomic diagnostic tool for human endometrial receptivity based on the transcriptomic signature. *Fertil Steril.* 2011;95(1):50-60. doi: 10.1016/j.fertnstert.2010.04.063.
37. Miravet-Valenciano JA, Rincon-Bertolin A, Vilella F, Simon C. Understanding and improving endometrial receptivity. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2015;27(3):187-92. doi: 10.1097/GCO.0000000000000173.
38. Tan J, Kan A, Hitkari J, Taylor B, Tallon N, Warraich G, et al. The role of the endometrial receptivity array in patients who have failed euploid embryo transfers. *J Assist Reprod Genet.* 2018;35(4):683-92. doi: 10.1007/s10815-017-1112-2.
39. Ruiz-Alonso M, Blesa D, Díaz-Gimeno P, Gómez E, Fernández-Sánchez M, Carranza F, et al. The endometrial receptivity array for diagnosis and personalised embryo transfer as a treatment for patients with repeated implantation failure. *Fertil Steril.* 2013;100:818-24. doi: 10.1016/j.fertnstert.2013.05.004.
40. Moreno I, Cicinelli E, Garcia-Grau I, Gonzalez-Monfort M, Bau D, Vilella F, et al. The diagnosis of chronic endometritis in infertile asymptomatic women: a comparative study of histology, microbial cultures, hysteroscopy, and molecular microbiology. *Am J Obstet Gynecol.* 2018;218:e1-602.e16. doi: 10.1016/j.ajog.2018.02.012.
41. Cicinelli E, Matteo M, Tinelli R, Pinto V, Marinaccio M, Indraccolo U, et al. Chronic endometritis due to common bacteria is prevalent in women with recurrent miscarriage as confirmed by improved pregnancy outcome after antibiotic treatment. *Reprod Sci.* 2014;21(5):640-7. doi: 10.1177/1933719113508817.
42. Moreno I, Codoñer FM, Vilella F, Valbuena D, Martínez-Blanch JF, Jiménez-Almazán J, et al. Evidence that the endometrial microbiota has an effect on implantation success or failure. *Am J Obstet Gynecol.* 2016;215(6):684-703. doi: 10.1016/j.ajog.2016.09.075.22.
43. Hashimoto T., Kyono K. Does dysbiotic endometrium affect blastocyst implantation in IVF patients? *J Assist Reprod Genet.* 2019;36(12):2471-9. doi: 10.1007/s10815-019-01630-7.
44. Chen C, Sung X, Wei W., et al. The microbiota continuum along the female reproductive tract and its relation to uterine-related diseases. *Nat Commun.* 2017;8:875.
45. Hansen L.K., Becher N., Bastholm S, et al. The cervical mucus plug inhibits, but does not block, the passage of ascending bacteria from the vagina during pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2014;93:102-8.
46. Cicinelli E, Matteo M, Tinelli R, Lepera A, Alfonso R, Indraccolo U, et al. Prevalence of chronic endometritis in repeated unexplained implantation failure and the IVF success rate after antibiotic therapy. *Hum Reprod.* 2015;30(2):323-30. doi: 10.1093/humrep/deu292.
47. Bos-Mikich A, De Oliveira R, Frantz N. Platelet-rich plasma or blood-derived products to improve endometrial receptivity? *J Assist Reprod Genet.* 2019;36(4):613-20. doi: 10.1007/s10815-018-1386-z.
48. Molina A, Sánchez J, Sánchez W, Vielma V. Platelet-rich plasma as an adjuvant in the endometrial preparation of patients with refractory endometrium. *JBRA Assist Reprod.* 2018;22(1):42-8. doi: 10.5935/1518-0557.20180009.
49. Chang Y, Li J, Chen Y, Wei L, Yang X, Shi Y, et al. Autologous platelet-rich plasma promotes endometrial growth and improves pregnancy outcome during in vitro fertilization. *Int J Clin Exp Med.* 2015;8(1):1286-90.
50. Nazari L, Salehpour S, Hoseini S, Zadehmodarres S, Azargashb E. Effects of autologous platelet-rich plasma on regeneration of damaged endometrium in female rats. *Yonsei Med J.* 2017;58(6):1195-203. doi: 10.3349/ymj.2017.58.6.1195.
51. Zadehmodarres S, Salehpour S, Saharhiz N, Nazari L. Treatment of thin endometrium with autologous platelet-rich plasma: a pilot study. *JBRA Assist Reprod.* 2017;21(1):54-6. doi: 10.5935/1518-0557.20170013.
52. Fujiwara H, Araki Y, Imakawa K, Saito S, Daikoku T, Shigeta M, et al. Dual positive regulation of embryo implantation by endocrine and immune systems-step-by-step maternal recognition of the developing embryo. *Am J Reprod Immunol.* 2016;75(3):281-9. doi: 10.1111/aji.12478.
53. Yu N, Zhang B, Xu M, Wang S, Liu R, Wu J, et al. Intrauterine administration of autologous peripheral blood mononuclear cells (PBMCs) activated by HCG improves the implantation and pregnancy rates in patients with repeated implantation failure: a prospective randomized study. *Am J Reprod Immunol.* 2016;76(3):212-6. doi: 10.1111/aji.12542.
54. Maleki-Hajjagh A, Razavi M, Rezaeinejad M, Rouholamin S, Almasi-Hashiani A, Pirjani R. Intrauterine administration of autologous peripheral blood mononuclear cells in patients with recurrent implantation failure: a systematic review and meta-analysis. *J Reprod Immunol.* 2019;131:50-6. doi: 10.1016/j.jri.2019.01.001.

*Стаття надійшла до редакції 16.05.2022. – Дата першого рішення 19.05.2022. – Стаття подана до друку 10.06.2022*



Вітамінний комплекс  
на всіх етапах вагітності

# Сумавіт

матерна

інноАКТИВНИЙ  
фолат

 Quatrefolic®  
4-те покоління



ОМЕГА-3  
вже з етапу  
планування



Сумавіт. 30 капсул. Склад: глюкозамінова сіль (6S)-5-метилтетрагідрофолату (Кватрефолік/Quatrefolic®), йод, вітамін В<sub>1</sub>, вітамін В<sub>2</sub>, вітамін В<sub>6</sub>, вітамін В<sub>12</sub>, вітамін D<sub>3</sub>, вітамін Е, кальцій, ДГК, ЕПК. Не є лікарським засобом. Free Sale Certificate – Сумавіт матерна від 12.12.2019 р.  
\* Quatrefolic® – зареєстрована торговельна марка Gnosis, [www.quatrefolic.com](http://www.quatrefolic.com).

Виробник: **mibe** GmbH Arzneimittel, Німеччина  
Представник в Україні: ТОВ «Мібе Україна», 01021, м. Київ, Кловський узвіз, 13  
Тел./факс: (044) 254-39-36(38).

Інформація надається для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ, лікарів та фармацевтичних працівників, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики.

# Йодомарин®

калію йодид



## ПРОФІЛАКТИКА РОЗВИТКУ ДЕФІЦИТУ ЙОДУ:

- у період вагітності<sup>1,2</sup>
- у період годування груддю<sup>1,2</sup>
- у дорослих та дітей<sup>1,2</sup>

Інформація про безрецептурний лікарський засіб, призначена для медичних та фармацевтичних працівників. Інформація призначена для розповсюдження на конференціях та спеціалізованій пресі для медичних та фармацевтичних працівників.

### Скорочена інструкція для медичного застосування препарату

#### ЙОДОМАРИН® 100 (JODOMARIN® 100), ЙОДОМАРИН® 200 (JODOMARIN® 200)

**Склад:** 1 таблетка 100 містить калію йодиду 131 мкг, що відповідає йодиду 100 мкг або 1 таблетка 200 містить калію йодиду 262 мкг, що відповідає 200 мкг йодиду; допоміжні речовини: лактози моногідрат, магнію карбонат основний легкий, желатин, натрію крохмальгліколят (тип А), кремнію діоксид колоїдний безводний, магнію стеарат. **Лікарська форма.** Таблетки. **Фармакотерапевтична група.** Лікарські засоби для лікування захворювань щитоподібної залози. Тиреоїдні лікарські засоби. Лікарські засоби йоду. Код АТХ Н03С А.

**Показання.** Профілактика розвитку дефіциту йоду, у тому числі у період вагітності або годування груддю. Профілактика рецидиву йододефіцитного зоба після хірургічного лікування, а також після завершення комплексного лікування лікарськими засобами гормонів щитоподібної залози. Лікування дифузного еутиреоїдного йододефіцитного зоба у дітей, у тому числі у новонароджених і немовлят, та дорослих осіб молодого віку. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якого з допоміжних компонентів лікарського засобу. Виражений гіпертиреоз. У разі латентного гіпертиреозу протипоказано застосовувати лікарський засіб у дозах, що перевищують 150 мкг йоду на добу. У разі автономної аденоми, а також фокальних та дифузних автономних вузликів щитоподібної залози протипоказано застосовувати лікарський засіб у дозі від 300 до 1000 мкг йоду на добу (за винятком передопераційної йодотерапії з метою блокади щитоподібної залози за Пламером). Туберкульоз легень. Геморагічний діатез. Герпетичний дерматит Дюринга (синдром Дюринга-Брока). **Побічні реакції.** При профілактичному застосуванні йодиду у будь-якому віці, а

також при терапевтичному застосуванні у немовлят та дітей небажаних ефектів, як правило, не спостерігається. Проте при наявності великих вузликів автономії щитоподібної залози і при призначенні йоду у добових дозах, що перевищують 150 мкг, повністю виключити появу вираженого гіпертиреозу неможливо. З боку імунної системи: реакції гіперчутливості (такі, наприклад, як риніт, спричинений йодом, бульозна або туберозна йододерма, екзофоліативний дерматит, ангіоневротичний набряк, гарячка, акне і припухлість слинних залоз). Повний перелік побічних реакцій з боку імунної, ендокринної системи та інші знаходяться в інструкції для медичного застосування препарату Йодомарин® 100, Йодомарин® 200. **Спосіб застосування.** Таблетки приймати після їди та запивати достатньою кількістю рідини, наприклад, склянкою води. Немовлятам та дітям до 3-х років лікарський засіб можна давати у подрібненому вигляді. **Категорія відпуску.** Без рецепта. **Обов'язково уважно ознайомтеся з повною інструкцією для медичного застосування лікарських засобів ЙОДОМАРИН® 100 від 30.11.2018 №2237, РП № UA/0156/01/01, ЙОДОМАРИН® 200 від 06.03.2018 № 450, РП № UA/0156/01/02, а саме з повним переліком протипоказань, побічних реакцій та особливостей застосування.** Виробник: БЕРЛІН-ХЕМІ АГ, Глінкікер Бер 125, 12489 Берлін, Німеччина.

\*\* Згідно даних роздрібною аудиту Системи дослідження ринку «Фармаксплорер» з продажів усіх препаратів групи АТХ код ЗН03С за 2021 р.

UA\_Jod\_01-2022\_V1\_Press. Матеріал затверджено 09.02.2022.

1. Інструкція для медичного застосування препарату ЙОДОМАРИН® 100 від 30.11.2018 №2237, РП № UA/0156/01/01;
2. Інструкція для медичного застосування препарату ЙОДОМАРИН® 200 від 06.03.2018 № 450, РП № UA/0156/01/02.



Представництво «БЕРЛІН-ХЕМІ/А. МЕНАРІНІ УКРАЇНА ГмБХ»

Адреса: м. Київ, вул. Березняківська, 29, тел.: (044) 494-3388, факс: (044) 494-3389.



BERLIN-CHEMIE  
MENARINI