



СУЧАСНІ МОЖЛИВОСТІ
КОРЕКЦІЇ ПОСТКОВІДНИХ
ПОРУШЕНЬ У
ФЕТОПЛАЦЕНТАРНОМУ
КОМПЛЕКСІ

5

СУЧАСНІ МОЖЛИВОСТІ ТА
ПЕРСПЕКТИВИ ЗБЕРЕЖЕННЯ
ЗДОРОВ'Я ЖІНКИ

19

ОЦІНЮВАННЯ ФУНКЦІЇ
ПЛАЦЕНТАРНОГО КОМПЛЕКСУ
І ПРОФІЛАКТИКА
НЕВИНОШУВАННЯ У ВАГІТНИХ
ІЗ ЛЕЙОМІОМОЮ МАТКИ

45

КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА
ЖІНОК З ГІПЕРПЛАЗІЄЮ
ЕНДОМЕТРІЯ НА ТЛІ
ДИСФУНКЦІЇ ЩИТОПОДІБНОЇ
ЗАЛОЗИ

68



КОЖНА МАЄ СВІЙ
ОРИГІНАЛЬНИЙ НІМЕЦЬКИЙ

Dекстріол®
3



1 000 MO

2 000 MO

4 000 MO

5 600 MO

NEW

20 000 MO

* Інструкція для медичного застосування препарату Декстріол 20 000 MO. Круглі прозорі м'які капсули, по 20 капсул. Реєстраційне посвідчення № UA/17901/01/01, наказ МОЗ України № 269 від 06.02.2020 р. Будь ласка, зверніть увагу! Більш детальна інформація викладена в інструкції з медичного застосування препарату, також її можна отримати у ТОВ «Мібе Україна». Склад: 1 капсула містить холекальциферолу 20,0 мг, що відповідає 0,5 мг, або 20 000 MO, вітаміну D₃. Показання: Лікування клінічно підтвердженого дефіциту вітаміну D у дорослих; профілактика дефіциту вітаміну D у пацієнтів з високим ризиком, як доповнення до специфічної терапії остеопорозу у пацієнтів із дефіцитом вітаміну D або з високим ризиком нестачі вітаміну D. Протипоказання: Підвищена чутливість до активної речовини, арахісу, сої або будь-яких інших допоміжних речовин, що містяться в лікарському засобі. Гіперкальціємія. Гіперкальціурія. Гіпервітаміноз D. Псевдогіпопаратиреоз. Нефролітиаз. Ниркова недостатність. Саркоїдоз. Туберкульоз. Додатковий прийом вітаміну D. Побічні реакції зафіксовані на тлі прийому. Нечасто (від < 1/1000 до < 1/100): Гіперкальціємія та гіперкальціурія. Детальна інформація про можливі побічні реакції міститься в інструкції для медичного застосування препарату. Дата останнього перегляду інструкції – 06.02.2020 р. Категорія відпуску: За рецептом. Certificate of Free Sale Декстріол D₃ – 1000 MO, 18 грудня 2017 р.; 2000 MO, 14 серпня 2017 р.; 4000 MO, 4 грудня 2017 р.; 5600 MO, 14 серпня 2017 р.

mib

Виробник: mibe GmbH Arzneimittel, Німеччина www.dekristol.com.ua
Представник в Україні: ТОВ «МІБЕ УКРАЇНА», 01021, м. Київ, Кловський узвіз, 13
Тел./факс: (044) 254-39-36(38).

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

REPRODUCTIVE HEALTH OF WOMAN

5 (60)/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 28.07.2022.

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. Ромащенко
В.С. Свінціцький
Г.О. Слабкий
О.І. Соловийов
А.А. Суханова
В.Г. Сюсюка
Т.Ф. Татарчук
Р.О. Ткаченко
В.О. Товстановська
К.Г. Хажиленко
Рой Хомбург (Великобританія)
О.С. Шаповал
С.О. Шурпяк
О.М. Юзько
М.Є. Яроцький

REPRODUCTIVE HEALTH OF WOMAN

5 (60)/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 28.07.2022.

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

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

Reprinting material only with the written permission of the publisher.

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

EDITORIAL OFFICES ADDRESS AND TELEPHONE OF PUBLISHERS

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

Circulation – 5500 copies.
Periodicity – 8 issues per year.
Certificate of registration
KB №24949-14889 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 «AllUkrainian 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. Berestoviy
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. Pakhareno
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)
O.S. Shapoval
S.O. Shurpyak
O.M. Yuzko
M.Ye. Yarotskiy

TABLE OF CONTENTS 5 (60)/2022

TOPICAL ISSUES

Modern possibilities of correction of postcovid disorders in the fetoplacental complex
I.A. Zhabchenko, I.S. Lishchenko..... 5

Combined staged surgical hemostasis in a case of Placenta previa and Placenta accreta spectrum disorders
O.V. Golyanovskiy, D.V. Kulchytskiy, A.M. Rubinshtein 13

TO HELP A PRACTICAL DOCTOR

Modern opportunities and prospects for preserving woman's health
V.K. Kondratiuk, K.O. Kondratiuk, K.A. Gasparyan, N.Ye. Gorban, O.V. Trokhymovych, G.A. Dzuba, L.D. Zachurdaeva 19

Women's hair loss: pathophysiological, diagnostic and therapeutic aspects
S.V. Vozianova, L.A. Bolotna, O.I. Sarian..... 26

Medical and social characteristics of women of reproductive age who have undergone urgent gynecological surgery
Yu.R. Dyakunchak, V.I. Pyrohova, I.I. Okhabska 34

OBSTETRICS

Study of the state of the vaginal microbiota in women with risk and threat of preterm birth
O.V. Laba, V.I. Pyrohova..... 39

Assessment of placental complex function and miscarriage prevention in pregnant women with uterine fibroid
O.V. Golyanovskiy, K.V. Supruniuk, S.V. Frolov 45

GYNECOLOGY

Modern integrated approach in the treatment of atrophic vaginitis in women of menopausal age
V.O. Benyuk, V.V. Kurochka, V.F. Oleshko, A.A. Momot 51

Psychoemotional state and quality of life of nulliparous women with recurrent squamous epithelial exocervical dysplasia of the cervical epithelium in the perimenopausal period
T.G. Laskava, V.A. Beniuk, O.A. Shcherba, T.V. Kovaliuk, L.D. Lastovetska 57

Clinical characteristics of women with endometrial hyperplasia on the background of thyroid dysfunction
V.O. Beniuk, V.V. Kurochka, Abedi Astaneg Niki, I.A. Usevych, Yu.V. Kravchenko 63

ЗМІСТ 5 (60)/2022

АКТУАЛЬНІ ТЕМИ

Сучасні можливості корекції
постковідних порушень у
фетоплацентарному комплексі
І.А. Жабченко, І.С. Ліщенко 5

Combined staged surgical hemostasis in
a case of Placenta previa and Placenta
accreta spectrum disorders
O.V. Golyanovskiy, D.V. Kulchytskiy,
A.M. Rubinshtein 13

НА ДОПОМОГУ ЛІКАРЮ-ПРАКТИКУ

Сучасні можливості та перспективи
збереження здоров'я жінки
В.К. Кондратюк, К.О. Кондратюк,
К.А. Гаспарян, Н.Є. Горбань,
О.В. Трохимович, Г.А. Дзюба,
Л.Д. Захурдаєва..... 19

Випадіння волосся у жінок:
патофізіологічні, діагностичні
і терапевтичні аспекти
С.В. Возіанова, Л.А. Болотна, О.І. Саріан26

Медико-соціальна характеристика
жінок репродуктивного віку, які
перенесли ургентні операційні
втручання на репродуктивних органах
Ю.Р. Дякунчак, В.І. Пирогова,
І.І. Охабська34

АКУШЕРСТВО

Дослідження стану мікробіоти
піхви у жінок із ризиком і загрозою
передчасних пологів
О.В. Лаба, В.І. Пирогова39

Оцінювання функції плацентарного
комплексу і профілактика
невиношування у вагітних із
лейоміомою матки
О.В. Голяновський, К.В. Супрунюк,
С.В. Фролов45

ГІНЕКОЛОГІЯ

Сучасний комплексний підхід
у лікуванні атрофічного вагініту
у жінок менопаузального віку
В.О. Бенюк, В.В. Курочка,
В.Ф. Олешко, А.А. Момот51

Psychoemotional state and quality
of life of nulliparous women with
recurrent squamous epithelial
exocervical dysplasia of the cervical
epithelium in the perimenopausal
period
T.G. Laskava, V.A. Beniuk,
O.A. Shcherba, T.V. Kovaliuk,
L.D. Lastovetska57

Clinical characteristics of women
with endometrial hyperplasia
on the background of thyroid
dysfunction
V.O. Beniuk, V.V. Kurochka,
Abedi Astaneg Niki, I.A. Usevych,
Yu.V. Kravchenko63

Клінічна характеристика жінок
з гіперплазією ендометрія на тлі
дисфункції щитоподібної залози
В.О. Бенюк, В.В. Курочка,
Абеді Астанег Нікі, І.А. Усевич,
Ю.В. Кравченко68

Сучасні можливості корекції постковідних порушень у фетоплацентарному комплексі

І.А. Жабченко, І.С. Ліщенко

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

Мета дослідження: визначення особливостей гормонального забезпечення, ферментативної функції печінки та стану фетоплацентарного комплексу (ФПК) у невакцинованих жінок із затримкою росту плода (ЗРП) та плацентарною дисфункцією (ПД), які перехворіли на коронавірусну хворобу під час даної вагітності, на фоні запропонованої схеми корекції виявлених порушень та оцінювання її ефективності.

Матеріали та методи. До дослідження увійшли 22 вагітні із ЗРП та ПД, які знаходились на лікуванні та розродженні у відділенні патології вагітності та пологів ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України» у 2021–2022 рр. та перенесли коронавірусну хворобу під час даної гестації.

Усім вагітним проведено загальноклінічне обстеження та додатково визначено такі параметри: рівень плацентарного лактогену (ПЛ) у сироватці крові, показники ферментативної активності печінки (аланін-амінотрансфераза – АЛТ, аспартатамінотрансфераза – АСТ, гамма-глутамілтранспептидаза – ГГТП), рівень естріолу у сечі (після 22-го тижня вагітності). Обстеження проведено до початку проведення лікувально-профілактичних заходів та через 12–14 днів після 10-денного курсу терапії з одночасним ультразвуковим (УЗ) моніторингом стану ФПК.

У разі встановлення діагнозу ЗРП та ПД проводили курс терапії, який включав щоденні послідовні внутрішньовенні інфузії розчину збалансованого кристалоїдного інфузійного препарату з лактатом та сорбітолом у кількості 200 мл та розчину комплексного внутрішньовенного препарату з L-аргініну гідрохлориду та L-карнітином у кількості 100 мл протягом 10 днів з наступним УЗ-контролем стану плода та ФПК. Оцінювання ефективності лікування проводили за сукупністю клінічних, лабораторних та інструментальних показників через 10 днів терапії.

Результати. Усі вагітні мали середній або легкий перебіг коронавірусної хвороби у різні терміни даної гестації. Жінок, які перенесли інфекцію SARS-CoV-2 у ранні терміни вагітності (до 12 тиж), було 9 (40,9 %), і саме у них діагностовано ЗРП 2-го та 2–3-го ступенів.

Переважає більшість вагітних мала ускладнення гестації. До лікування у 10 (45,5 %) жінок було виявлено маловоддя. У 14 (63,6 %) вагітних констатовано ЗРП, з них: у 3 (13,6 %) вагітних затримка росту плода 2–3-го ступеня, у 6 (27,3 %) вагітних – 2-го ступеня, у 5 (22,7 %) вагітних – 1-го ступеня. Під час аналізу лабораторних показників було виявлено деяке підвищення рівнів АЛТ, АСТ та ГГТП, зниження рівнів естріолу у сечі.

Після запропонованого курсу лікування маловоддя фіксували лише у 2 (9,1 %) жінок. Середній амніотичний індекс до лікування становив 10,1, після лікування – 15,3. Після проведеного лікування ЗРП спостерігалася у 4 (18,2 %) жінок. У результаті проведеного лікування відзначено покращення й усіх визначених лабораторних показників та перинатальних наслідків.

Висновки. Запропонована схема корекції виявлених порушень із включенням препаратів збалансованого кристалоїдного інфузійного препарату з лактатом та сорбітолом та комплексного внутрішньовенного препарату з L-аргініну гідрохлориду та L-карнітином дозволила покращити мікроциркуляцію, метаболічні процеси та нормалізувати наслідки постковідного ендотелію у судинній системі організму вагітних взагалі та у ФПК зокрема. Це проявилось у покращенні клінічних, лабораторних, інструментальних показників проведених досліджень та позитивно позначилося на перинатальних результатах.

Ключові слова: вагітність, постковідний період, ускладнення, затримка росту плода, плацентарна дисфункція, профілактика, лікування, донатор оксиду азоту, L-карнітин, сорбітол.

Modern possibilities of correction of postcovid disorders in the fetoplacental complex

I.A. Zhabchenko, I.S. Lishchenko

The objective: to determine the peculiarities of hormonal support, liver enzymatic function and the state of the fetal-placental complex (FPC) in unvaccinated women with fetal growth retardation (FGR) and placental dysfunction (PD) who was ill with the coronavirus disease during the current pregnancy, on the background of the proposed correction scheme of the disorders and evaluation of its effectiveness.

Materials and methods. The study included 22 pregnant women with FGR and PD who were being treated and delivered in the Department of Pregnancy and Childbirth Pathology of the State Institution «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after Academician O.M. Lukyanova National Academy of Sciences of Ukraine» in 2021–2022 and suffered a coronavirus disease during the current pregnancy. All pregnant women had a general clinical examination and the following parameters were additionally determined: the level of placental lactogen (PL) in blood serum, indicators of liver enzyme activity (alanine aminotransferase – ALT, aspartate aminotransferase – AST, gamma-glutamyl transpeptidase – GHTP), the level of estriol in urine (after the 22d week of pregnancy). The examination was carried out before the start of treatment and preventive measures and 12–14 days after a 10-day course of therapy with simultaneous ultrasound (US) monitoring of the condition of the FPC.

In the case of diagnosis of FGR and PD, a course of therapy was carried out, which included daily consecutive intravenous infusions of a balanced crystalloid infusion preparation with lactate and sorbitol in the amount of 200 ml and a solution of levocarnitine and arginine hydrochloride in the amount of 100 ml for 10 days, followed by ultrasound control of the condition of the fetus and FPC. The evaluation of the effectiveness of the treatment was carried out based on a combination of clinical, laboratory and instrumental indicators after 10 days of therapy.

Results. All pregnant women had a moderate or mild course of the coronavirus disease at different terms of the current pregnancy. There were 9 (40.9 %) women who were infected with SARS-CoV-2 in the early terms of pregnancy (up to 12 weeks), and they were diagnosed the 2nd and 2nd-3rd degrees of FGR.

The majority of pregnant women had gestational complications. Before treatment, 10 (45.5 %) women had oligohydramnios. FGR was diagnosed in 14 (63.6 %) pregnant women, among them: in 3 (13.6 %) persons – fetal growth retardation of the 2nd-3rd degree, in 6 (27.3 %) – of the 2nd degree, in 5 (22.7 %) – 1st degree. The analysis of laboratory indicators demonstrated the increase in the levels of ALT, AST and GHTP, and a decrease in the levels of estriol in urine.

After the proposed course of treatment, oligohydramnios was found only in 2 (9.1 %) women. The average amniotic index before treatment was 10.1, after treatment – 15.3. 4 (18.2 %) women were diagnosed FGR after the treatment. As a result of the treatment, the improvement of all determined laboratory parameters and perinatal consequences were determined.

Conclusions. The proposed scheme for correcting the identified disorders with the inclusion of balanced crystalloid infusion preparation with lactate and sorbitol and balanced crystalloid infusion preparation with lactate and sorbitol drugs made possible to improve microcirculation, metabolic processes, and to normalize the consequences of postcovid endotheliitis in the vascular system of pregnant women in general and in the FPC, in particular. This was manifested in the improvement of clinical, laboratory and instrumental indicators of conducted studies and had a positive effect on perinatal results.

Keywords: pregnancy, postpartum period, complications, fetal growth retardation, placental dysfunction, prevention, treatment, nitric oxide donor, L-carnitine, sorbitol.

Затримка росту плода (ЗРП) є однією з найважливіших медичних проблем, пов'язаних з високою перинатальною захворюваністю та смертністю, інвалідизацією дітей і розвитком у них хронічної патології. Підставою для виникнення ЗРП є дисбаланс між вимогами плода до певних умов розвитку та невідповідністю тих можливостей, які надає материнський організм.

ЗРП – це ускладнення вагітності, що розвивається внаслідок плацентарної недостатності та призводить до народження немовляти з масо-ростовими параметрами нижче 10-го перцентиля для даного терміну гестації [1, 2, 3].

ЗРП є ускладненням перинатального періоду та результатом реалізації багатьох факторів. Патофізіологічні механізми, що призводять до цього, асоціюються з ішемічними плацентарними змінами та мають загальні закономірності з розвитком прееклампсії та відшарування плаценти. Це дозволило об'єднати дані стани у поняття «Великі акушерські синдроми» (ВАС) [4].

За даними ВООЗ, частота ЗРП коливається від 6,5% у країнах Європи до 31,1% у країнах Центральної Азії. Її діагностують у плодів, що мають недостатню масу по відношенню до гестаційного віку (відставання на 2 тиж та більше). У середньому кожна десята дитина народжується передчасно або із ЗРП. Серед мертвонароджених плодів 20–50% мають ЗРП. Перинатальна смертність при ЗРП у 3–10 разів вища, а захворюваність на першому році життя у 2–8 разів перевищує середньостатистичні показники.

Цінність даного питання визначається великою питомою вагою його у структурі перинатальної смертності та порушенні адаптації немовлят надалі, а також несприятливим прогнозом у майбутньому. Наслідки перенесеного ЗРП у подальшому зумовлюють порушення адаптації, зниження опірності організму немовляти та можуть призвести до проблем із фізичним, соматичним та нервово-психічним розвитком [5].

В умовах військової агресії проти України ситуація посилюється погіршенням харчування та умов життя жіночого населення, непомірним стресовим навантаженням, руйнуванням значної частини медичної інфраструктури у постраждалих та тимчасово окупованих регіонах, що дозволяє очікувати на збільшення кількості випадків патологічного перебігу вагітності, у тому числі й розвиток ЗРП.

Отже, є всі підстави вважати, що у системі заходів антенатальної охорони плода під час вагітності високого ризику профілактиці, діагностиці та лікуванню станів, що призводять до ЗРП, має бути відведено одне з найважливіших місць. Сучасні акценти у запобіганні розвитку ЗРП мають бути спрямовані не на лікування, а на запобігання дисфункції плаценти.

Доведено, що в основі патогенезу ЗРП лежить плацентарна недостатність. Протягом останнього десятиліття фокус уваги в акушерстві змінюється від досліджень плода та плаценти на розкриття закономірностей формування ембріофетальної системи та її функціонування у ранні терміни вагітності. Люди, народжені з низькою масою тіла, хворіють більше, помирають раніше й живуть менше, ніж народжені із нормальною масою тіла [6–10]. При цьому проблема дітей, народжених з низькою масою тіла, закладена не у відставанні від фізичного розвитку, а у схильності до соматичних захворювань протягом життя та часто – у зниженні інтелектуальних здібностей.

Зменшення темпів неоваскуляризації у плаценті та зростання судинного опору у матці можуть бути одними з основних причин ранніх ембріональних втрат, а у більш пізні терміни гестації – передчасних пологів, гестаційного діабету, прееклампсії та ЗРП. Зниження плацентарного кровотоку, що призводить до ішемії плаценти, своєю чергою включає компенсаторні механізми, спрямовані на відновлення її перфузії [4, 11–14].

Згідно із сучасними уявленнями, ендотелій розглядається як активний ендокринний орган, дифузно розсіяний по всіх тканинах, що є найбільшим в організмі людини (у середньому 1,8 кг ендотеліоцитів, або один трильйон клітин). Одним з основних модуляторів основних функцій ендотелію вважається оксид азоту (NO). NO – найпотужніший серед усіх відомих вазодилаторів, головним субстратом для синтезу якого в організмі є аргінін.

Ділянки маткових судин зберігають розширений стан завдяки фізіологічній інтенсифікації системи L-аргінін/NO. При недостатній інвазії цитотрофобласта у спіральні артерії в них зберігається гладком'язова структура, адренергічна іннервація та відповідно здатність реагувати на дію вазоактивних медіаторів. Це зумовлює необхідність наявності достатнього рівня NO в організмі жінки ще напередодні зачаття [4, 16].

Сучасні реалії створюють нові виклики: період пандемії COVID-19 виявив суттєве підвищення частоти акушерських та перинатальних ускладнень, у тому числі розвитку ЗРП, саме у когорті жінок, які перенесли це захворювання у період гестації. Так, відзначено підвищений ризик передчасних пологів серед вагітних з COVID-19: у дослідженні, яке включало жінок з інфекцією COVID-19 у II триместрі, виявлено більш високі показники передчасних пологів, мертвонародження та дистресу плода [17].

Взаємодія інфекції SARS-CoV-2, тяжкості COVID-19 і супутніх захворювань, включаючи гіпертонію та цукровий діабет під час вагітності та ожиріння до вагітності, є досить складною. Частота несприятливих результатів вагітності, включаючи мертвонародження, підвищилася з появою нових штамів, включаючи Дельта-варіант та Омикрон. Морфофункціональні порушення у хоріоні/плаценті у вагітних із COVID-19 є основним патогенетичним фактором розвитку прееклампсії, ЗРП, антенатальної загибелі плода, порушеного стану плода та новонароджених [18].

З огляду на всі зазначені вище чинники ризику та впливи ендогенних і екзогенних факторів, постає актуальне питання щодо можливостей певних медичних втручань у профілактиці та корекції ЗВУР плода саме у жінок, що перенесли коронавірусну хворобу під час вагітності.

Як вже було зазначено, ділянки маткових судин зберігають розширений стан завдяки фізіологічній інтенсифікації системи L-аргінін/NO, а це, своєю чергою, забезпечує повноцінний активний кровотік між маткою та хоріоном/плацентою і сприяє правильному формуванню плода та його росту відповідно до гестаційного терміну.

У якості енергетичного регулятора вагітності в організмі людини виступає L-карнітин. Саме L-карнітин контролює енергетичний обмін (продукування мітохондріями АТФ), метаболізм ліпідів та пов'язані з цим інші види обміну речовин. Зі збільшенням терміну гестації у плаценті збільшується кількість мітохондрій, що призводить до збільшення вкладу електронно-транспортних ланцюгів мітохондрій плаценти у процеси генерації активних форм кисню (АФК).

Плацента є центром енергетичного метаболізму, важливого як для плода, так і для материнського організму. При недостатній функції L-карнітину виснажуються окремі ланки антиоксидантного захисту, що провокує розвиток системного окиснювального стресу організму. Так, при прееклампсії, гестаційному цукровому діабеті та ожирінні відзначено надмірне утворення активних форм кисню і посилення окиснювального стресу. Як наслідок цих процесів – розвиток плацентарної недостатності і невиношування вагітності [19].

L-карнітин є головним кофактором обміну жирних кислот (ЖК) у клітинах, оскільки відіграє роль основ-

ного переносника довголанцюжкових ЖК до мітохондрій, де відбувається їхнє бета-окиснення до ацетил-КоА з наступним утворенням АТФ (1 молекула ЖК дає від 128 до 164 молекул АТФ).

Окрім зазначених функцій, L-карнітин:

- виводить з цитоплазми клітин метаболіти і токсичні речовини;
- покращує метаболічні процеси;
- чинить нейро-, гепато- та кардіопротекторну дію;
- підвищує працездатність, прискорює ріст;
- сприяє збільшенню м'язової маси і зменшенню кількості жиру в адипоцитах та нормалізації основного обміну при гіпертиреозі;
- зменшує симптоми фізичного і психічного перенапруження;
- підвищує концентрацію уваги.

Зазначені ефекти стали підґрунтям для широкого використання препаратів з вмістом L-карнітину під час та після коронавірусної хвороби.

Щодо ролі L-карнітину для розвитку плода, відомо наступне: у збідненому киснем і глюкозою середовищі, у якому розвивається плід, енергетичні можливості гліколізу обмежені, і основним джерелом матеріалу слугують ЖК. Жирнокислотний тип метаболізму здатний функціонувати при низькому напруженню кисню у тканинах, що попереджає розвиток біоенергетичної гіпоксії, але вимагає великої кількості карнітину.

Наслідками недостатності карнітину в організмі матері у період вагітності для дітей першого року життя можуть стати:

- гіпотрофія і недоношеність;
- гіпербілірубінемія новонароджених;
- серцево-легенева недостатність;
- перинатальна енцефалопатія з синдромами м'язової дистонії, гіпотонії і м'язовим гіпертонусом;
- вегетативні дисфункції (відрижка, порушення терморегуляції, сну);
- підвищена нервово-рефлекторна збудливість і судомні стани;
- хронічні розлади харчування (як з дефіцитом, так і з надлишком маси тіла) в дитячому віці;
- затримка рухового і психічного розвитку [20].

Інфікування β-коронавірусом SARS-CoV-2 змінює гомеостаз ендотелію судин, спричинюючи запальний стан, що завдає шкоди і зумовлює протромботичний стан. Пряма вірусна цитотоксичність, спричинена SARS-CoV-2, призводить до загибелі ендотеліальних клітин, отже, змінюючи функції судин. Крім того, інфекція SARS-CoV-2 спричинює ендотеліальну дисфункцію (ЕД) і знижує рівень NO, таким чином посилюючи судинні пошкодження. Це сприяє тромбозу через зміну гомеостазу.

NO є плейотропною молекулою, яка спричинює вазодилатацію, регулює імунну відповідь, пригнічує агрегацію тромбоцитів і зменшує адгезію клітин до ендотелію судин. Крім того, NO діє безпосередньо проти інвазивних агентів, виявляючи антибактеріальну, противірусну та протигрибову активність. Високий рівень NO призводить до збільшення ЕД, що зумовлює посилення запалення. Це призводить до більш тяжкого перебігу захворювання через небажані позитивні

зворотні зв'язки. Підтримка гомеостатичного рівня NO може бути корисною у якості профілактики ЕД, спричиненої коронавірусом [21].

Так, багато сучасних керівництв та міжнародних рекомендацій зазначають важливу роль раннього застосування L-аргініну, який є субстратом для NO, що надає можливість профілакувати як порушення трансформації маткових артерій на ранніх етапах гестації, так і порушення їхньої ендотеліальної функції та відповідно попередити розвиток прееклампсії, плацентарної дисфункції та ЗВУР [22, 23].

Саме незамінний донатор NO L-аргінин є єдиним субстратом для його синтезу. Перетворення L-аргініну в NO – це фізіологічний процес, спрямований на підтримку нормального функціонування ендотелію. При патології вагітності, завдяки імунотелійпротективній дії, NO зменшує порушену проникність і тромбозостійкість судин, запобігає гіперкоагуляції, знижує чутливість судин до судинозвужувальних агентів (ендотелін, ангіотензин, тромбоксан), що спричинюють генералізований вазоспазм.

Аргінін після попередньої біотрансформації в NO чинить судинорозширювальну дію, позитивно впливає на згортання крові і функціональні властивості циркулюючих елементів крові [4].

З'явилися нові переконливі дані щодо ролі L-аргініну в активації T-ланки імунітету при коронавірусній інфекції та відповідно блокуванні певних ланок розвитку «цитокінового шторму». Виснаження же запасів L-аргініну пригнічує передачу сигналів рецептора T-клітин, що у кінцевому підсумку призводить до дисфункції T-клітин і до збільшення генерації активних форм кисню, тим самим загострюючи запалення [24].

Отже, зниження біодоступності L-аргініну зумовлює зниження відповіді та функції T-клітин, що зрештою призводить до підвищеної сприйнятливості до інфекцій. Дванадцять тижнів безперервного вживання L-аргініну значно знизили рівень IL-21 [24], у той час як NO, як було зазначено, пригнічує проліферацію та функцію людських клітин Th17. Це відіграє важливу роль у патогенезі «цитокінового шторму» та гіперзапальних явищ, що спостерігаються у пацієнтів із COVID-19 [24].

Усі ці властивості аргініну стають вкрай важливими для вагітних під час та після перенесеної коронавірусної хвороби як з погляду профілактики судинних порушень у системі мати–плацента–плід, так і з метою зниження ризиків розвитку тромбозів.

Сучасним та багатофункціональним з огляду на його склад, на наш погляд, є препарат Тіворелю (Тіворел-Л) у формі розчину для інфузій по 100 мл, який поєднує в собі дві важливі складові впливу на судинні та метаболічні чинники розвитку постковідних ускладнень, у тому числі і ЗВУР: 1 мл містить 42 мг L-аргініну гідрохлориду та 20 мг левокарнітину (допоміжні речовини: вода для ін'єкцій).

На тлі постковідного ендотеліту порушуються процеси мікроциркуляції у ФПК, що може стати підґрунтям розвитку плацентарної дисфункції (ПД) та ЗРП. Використання препаратів на основі сорбітолу – Реосорбілакту у дозі 10 мл/кг на добу приводить до

стабілізації гемодинаміки, сприяє відновленню об'єму циркулюючої крові (ОЦК), покращенню перфузії тканин, характеризується осмодіуретичним ефектом.

Сорбітол, який входить до складу препарату Реосорбілакт, згідно з даними FDA, загалом є безпечною речовиною (Generally recognized as safe). До того ж 1 л препарату містить: Na^+ – 272,20 ммоль; K^+ – 4,02 ммоль, Ca^{++} – 0,90 ммоль, Mg^{++} – 2,10 ммоль, Cl^- – 112,69 ммоль, Lac^- – 169,55 ммоль, що також сприяє покращенню метаболічних процесів в організмі та профілактиці судинних порушень у різних органах та системах.

Отже, є шляхи покращення медикаментозних можливостей стабілізації постковідних змін у ФПК при ЗРП та ПД: Реосорбілакт, який характеризується високою осмолярністю (900 мОсм/л), спричиняє дилатацію пре- і посткапілярних сфінктерів, покращує реологічні властивості крові. При ПД та ЗРП на тлі постковіду рекомендована добова доза Реосорбілакту становить 3 мл/кг (200 мл/добу).

Для покращення перинатальних ефектів після інфузії Реосорбілакту 200 мл рекомендовано продовжити інфузію Тіворелю 100 мл. Курс лікування – 10 днів з наступним УЗ-контролем стану плода та ФПК. Після завершення курсу інфузійної терапії рекомендовано продовжити пероральне вживання Тівортину аспартату та L-карнітину протягом 20 днів.

Усе викладене вище зумовлює необхідність проведення прекоцепційної та гестаційної корекції ЕД донаторами NO у поєднанні з L-карнітином пацієнткам групи ризику.

У групах високого ризику розвитку ПД, ЗРП, прееклампсії (особливо після перенесеного SARS-CoV-2) показано внутрішньовенне застосування Тіворелю 100 мл один раз на добу протягом 10 днів у поєднанні з Реосорбілактом 200 мл.

Тівортин аспартат по 5 мл 4 рази на день (сніданок, обід, вечір, перед сном) та L-карнітин 2,5 мл 2 рази на день протягом 20 днів на етапі прегравідарної підготовки та протягом вагітності на амбулаторному етапі.

Середня тривалість курсу терапії L-аргініном за результатами мета-аналізу (Y. Bai, 2009) становить 38 днів (від 14 до 180 днів) [4].

На базі відділення патології вагітності та пологів ДУ «ІПАГ ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України» проведено клінічне постмаркетингове дослідження впливу наведеної схеми терапії у вагітних зі ЗРП та ПД та тлі перенесеної коронавірусної інфекції саме під час вагітності. Отримані результати представлені у даній публікації.

Мета дослідження: визначення особливостей гормонального забезпечення, ферментативної функції печінки та стану ФПК у невакцинованих жінок із ЗРП та ПД, які переохворіли на коронавірусну хворобу під час даної гестації, на фоні запропонованої схеми корекції виявлених порушень та оцінювання її ефективності.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

До обстеження увійшли 22 вагітні із ЗРП та ПД, які знаходились на лікуванні та розродженні у відділенні патології вагітності та пологів ДУ «ІПАГ

ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України» у 2021–2022 рр. та перенесли коронавірусну хворобу під час даної гестації. Діагноз ЗРП встановлено за допомогою УЗД згідно із сучасними критеріями (масо-ростові параметри плода нижче 10-го перцентилу для даного терміну гестації).

Усім вагітним проведено загальноклінічне обстеження, додатково визначали такі параметри: рівень плацентарного лактогену (ПЛ) у сироватці крові, показники ферментативної активності печінки (АЛТ, АСТ, ГГТП), рівень естріолу у сечі (після 22-го тижня вагітності). Обстеження проведено до початку проведення лікувально-профілактичних заходів та через 12–14 днів після 10-денного курсу терапії з одночасним УЗ-моніторингом стану ФПК.

Стан ФПК під час вагітності оцінювали за результатами ультразвукового та доплерометричного досліджень, які здійснювали за допомогою ультразвукового апарату «Acuson X300» виробництва «Siemens» (Німеччина), забезпеченого спеціалізованими програмами для розрахунку терміну вагітності й маси плода.

Під час УЗД визначали тонус і збудливість матки, проводили фетометрію з аналізом стандартних показників (обвід голови й живота, довжина стегна, передбачувана маса тіла) та біофізичного профілю плода (реактивність серцево-судинної системи за результатами нестресового тесту, оцінювання дихальних рухів, тону, рухової активності, розмір стовпа амніотичної рідини) за показаннями, оцінювали стан плаценти (локалізація, розмір, структура, наявність патологічних змін, «зрілість»).

Дослідження концентрації плацентарного лактогену у сироватці крові проведено радіоімунологічним методом. Використовували тест-систему виробництва фірми ГДП ІБОХ, НАНБ MSR-1000 (РБ), лічильник Гама-12. Рівень естріолу у сечі у другій половині вагітності визначали за методом Іттріха у модифікації С.Д. Булієнка та співавторів (1973).

Концентрації АЛТ, АСТ, ГГТП у крові визначали спектрофотометричним методом.

У разі встановлення діагнозу ЗРП та ПД проводили курс терапії, що включав щоденні послідовні внутрішньовенні інфузії Реосорбілакту 200 мл та Тіворелю 100 мл. Курс лікування – 10 днів з наступним УЗ-контролем стану плода та ФПК. Після завершення курсу інфузійної терапії рекомендовано продовжити пероральне вживання Тівортину аспартату та L-карнітину протягом 20 днів.

Оцінювання ефективності лікування проводили за сукупністю клінічних, лабораторних та інструментальних показників після 10-денного курсу порівняно з початковими даними.

Статистичне оброблення отриманих результатів досліджень здійснювали за допомогою методів описової та варіаційної статистики з використанням критерію Стьюдента та методу кутового перетворення Фішера. Обчислення отриманих результатів виконували на персональному комп'ютері з використанням програм Statistica for Windows і Microsoft Excel 7.0. Розбіжності визначали як можливі при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Усі вагітні, включені до дослідження, перенесли коронавірусну хворобу у різні терміни гестації. Тяжкого перебігу COVID-19 серед них відзначено не було. Усі жінки мали середній або легкий перебіг коронавірусної хвороби під час даної вагітності. Жінок, які перенесли інфекцію SARS-CoV-2 у ранні терміни вагітності (до 12 тиж), було 9 (40,9%), і саме вони мали ЗРП 2-го та 2–3-го ступенів, що, на нашу думку, пов'язано саме із критичними термінами плацентації. Решта вагітних – 13 (59,1%) перенесли коронавірусну хворобу після 12 тиж гестації. Більшість з них – 7 (31,8%) жінок – хворіли на COVID-19 у термінах 22–26 тиж.

Вік обстежених вагітних коливався у межах від 22 до 39 років і у середньому становив $26,2 \pm 0,44$ року.

Більшість гінекологічних захворювань з анамнезу вагітних спричинені гормональним дисбалансом та наявністю інфекційно-запальних факторів, що призводять до порушень репродуктивного здоров'я, зумовлюють розвиток ускладнень вагітності й погіршують перинатальні наслідки. Серед гінекологічних захворювань переважали пухлинні процеси тіла матки – 27,3%. Безпліддя було констатовано у 22,7% випадків, фонові й передракові захворювання шийки матки відзначено у 18,2% вагітних.

Жінок, які мали поєднану соматичну патологію (наявність декількох хронічних захворювань різних систем та органів), було 12 (54,5%); 36,4% вагітних вважали себе соматично здоровими.

Аналізуючи дані щодо екстрагенітальної патології по органах і системах, привертає увагу висока питома вага захворювань ендокринної та серцево-судинної систем.

Серед жінок переважали повторно вагітні, які народжували вперше, – 14 (63,6%). Це зумовлено наявністю у даних жінок обтяженого акушерського анамнезу (мимовільні викидні та завмерлі вагітності у минулому). Першовагітних було 6 (27,3%) жінок.

Переважає більшість вагітних мала ускладнення гестації: загроза раннього мимовільного аборту – 9 (40,9%) жінок, анемія різного ступеня вираженості – 13 (59,1%) жінок та ПД – 16 (72,7%).

До лікування у 10 (45,5%) жінок була виявлена аномальна кількість амніотичної рідини, а саме – маловоддя, у 3 з них (13,6%) – виражене маловоддя, що свідчить про наявність ПД.

У 14 (63,6%) вагітних було діагностовано ЗРП. З них: у 3 (13,6%) вагітних – 2–3-го ступеня, у 6 (27,3%) вагітних – 2-го ступеня, у 5 (22,7%) вагітних – 1-го ступеня.

Під час аналізу лабораторних показників, що характеризували ферментативні властивості печінки, було виявлено деяке підвищення рівнів АЛТ до 54 од/л в окремих випадках при збереженні середнього рівня $36,64 \pm 19,22$ од/л, АСТ – до 68 од/л (середня величина – $37,64 \pm 16,09$ од/л), ГГТП – до 39 од/л (середня величина – $13,73 \pm 10,91$ од/л). Причому найвищі показники корелювали з випадками більш раннього терміну перенесеного COVID-19 та більш тривалого його лікування, тобто більшого медикаментозного навантаження на печінку.

Під час аналізу показників гормональної функції ФПК було виявлено зниження рівнів естріолу у сечі до 19,4 нг/мл при середній концентрації в обстежених вагітних 35,97±15,77 нг/мл. Щодо рівнів ПЛ, то його найменша величина становила 3,2 мг/л, середня – 7,73±3,63 нг/мл.

Після запропонованого курсу лікування зменшена кількість навколоплідних вод спостерігалася лише у 2 (9,1%) жінок. Середній амніотичний індекс до лікування становив 10,1, після лікування – 15,3.

Після проведеного лікування ЗРП фіксували у 4 (18,2%) жінок, що на 45,4% менше, ніж до проведення терапії. З них: 1 (4,5%) жінка із ЗРП 2-го ступеня і 2 (9,1%) вагітні із ЗРП 1-го ступеня.

У результаті проведеного лікування відзначено покращення й лабораторних показників. Так, відбулося зниження показників АСТ на 21,8% (29,45±13,60 од/л), АЛТ на 4,2% (35,09±20,38 од/л), ГГТП на 24,5% (10,36±4,33 од/л), що свідчить про позитивний вплив донатора азоту на дезінтоксикаційну функцію печінки.

Рівень ПЛ зріс на 11,2% (8,67±1,97 мг/л), динаміка концентрації естріолу у сечі набула значущих змін і зросла на 83,4% (65,94±19,93 нг/мл). Це свідчить про позитивний вплив на гормональну функцію плаценти запропонованої схеми лікування, причому найбільші зміни відбулися саме у продукуванні стероїдного гормону естріолу, перетворення якого в печінці також покращилось під впливом донатора NO у комплексі з L-карнітином, та у нормалізації мікроциркуляції як у ФПК, так і у гепатобілярній системі.

У 95,5% вагітних гестація закінчилась терміновими пологамі. В 1 (4,5%) жінки відбулись передчасні пологи. У 14 (66,7%) жінок пологи мали фізіологічний перебіг та закінчення. Оперативне розродження проведено у 4 (18,2%) випадках.

Середня маса тіла новонароджених становила 2956,22±34,77 г. Найнижчу масу тіла мала дитина, народжена передчасно, – 890 г. Найбільша дитина народилася з масою тіла 3660 г.

Під час аналізу стану немовлят на першій і п'ятій хвилині життя за шкалою Апгар відзначено, що

оцінку від 8 до 10 балів отримала переважна більшість новонароджених – 17 (77,3%), у стані асфіксії різного ступеня народилося 5 (22,7%) дітей. Це також свідчить про кінцевий сприятливий результат впливу запропонованого комплексу лікування на стан новонароджених від матерів, що перенесли COVID-19 під час вагітності та мали проблеми у стані ФПК.

ВИСНОВКИ

Підсумовуючи проведене дослідження щодо ефективності запропонованої схеми медикаментозної корекції патологічних змін у ФПК (ЗРП, ПД, маловоддя) у постковідний період під час вагітності, слід зазначити таке:

- для розвитку наведених змін у ФПК має значення термін вагітності, у якому перенесено коронавірусну хворобу, та ступінь тяжкості її перебігу (чим раніше, тим більше виражені ЗРП та маловоддя);
- вплив на організм вагітних перенесеного COVID-19 та проведеного його лікування проявляється порушенням функції печінки та, як наслідок, змінами у продукуванні плацентарних гормонів (ПЛ, естріол) з розвитком акушерських ускладнень (ПД, ЗРП);
- запропонована схема корекції виявлених порушень із включенням Реосорбілакту та Тіворелю дозволила покращити мікроциркуляцію, метаболічні процеси та нормалізувати наслідки постковідного ендотеліту у судинній системі організму вагітних взагалі та у ФПК зокрема. Це проявилось у покращенні клінічних, лабораторних, інструментальних показників проведених досліджень та позитивно позначилося на перинатальних результатах;
- отримані позитивні результати дають можливість рекомендувати запропонований метод для профілактики судинних та метаболічних порушень у постковідний період під час вагітності з метою попередження та/або корекції порушень функціонування ФПК.

Відомості про авторів

Жабченко Ірина Анатоліївна – д-р мед. наук, проф., завідувачка відділення патології вагітності та пологів ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України», м. Київ; тел.: +38(044) 483-80-91. *E-mail: izhab@ukr.net*

ORCID: 0000-0001-5622-5813

Ліщенко Інеса Сергіївна – канд. мед. наук, науковий співробітник відділення патології вагітності та пологів ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України», м. Київ; тел.: +38(044) 483-80-59. *E-mail: inesa.lishchenko@ukr.net*

ORCID: 0000-0002-0124-765X

Information about authors

Zhabchenko Iryna A. – MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Pathology of Pregnancy and Childbirth, State Institution «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after Academician O.M. Lukyanova National Academy of Sciences of Ukraine», Kyiv; tel.: +38(044) 483-80-91. *E-mail: izhab@ukr.net*

ORCID: 0000-0001-5622-5813

Lishchenko Inesa S. – MD, PhD, Researcher of the Department of Pathology of Pregnancy and Childbirth of the State Institution «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after Academician O.M. Lukyanova National Academy of Sciences of Ukraine», Kyiv; tel.: +38(044) 483-80-59. *E-mail: inesa.lishchenko@ukr.net*

ORCID: 0000-0002-0124-765X



10 РОКІВ

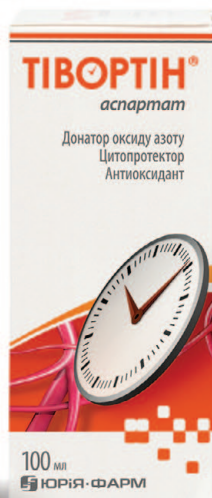
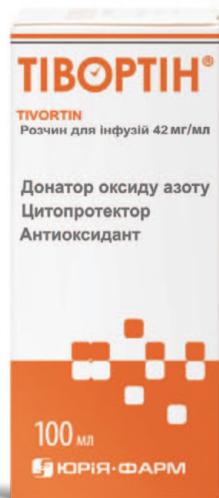
СУДИННОЇ ТЕРАПІЇ В УКРАЇНІ



ТІВОРТІН®

СТВОРЕНИЙ ДЛЯ ФІЗІОЛОГІЧНОГО ПЕРЕБІГУ ВАГІТНОСТІ

- ПОСИЛЕННЯ КРОВОТОКУ В СИСТЕМІ «МАТІР-ПЛАЦЕНТА-ПЛІД» НА 37,7%,
- ЗНИЖЕННЯ ЧАСТОТИ РОЗВИТКУ ЗВУР В 4 РАЗИ,
- ЗНИЖЕННЯ ЗАГРОЗИ ПЕРЕДЧАСНИХ ПОЛОГІВ В 2,3 РАЗИ,
- ЗНИЖЕННЯ ЗАГРОЗИ ПЕРЕРИВАННЯ ВАГІТНОСТІ В ПЕРШІЙ ПОЛОВИНІ ВАГІТНОСТІ НА 11,5%¹



Перегляньте відео механізму дії Тівортину на ендотелій



Курс лікування: Тівортін 4,2% р-н 100 мл в/в крапельно 1 р/добу. Курс — 10 днів. Далі Тівортін аспарат р-н для перорального застосування по 1 мірній ложці 3 рази на добу, курс — 14 днів. За необхідності курс лікування повторюють

Тівортін® р-н для інфузій. Лікарська форма: р-н для інфузій у флаконах по 100 мл. Склад: 100 мл розчину містять 4,2 г аргініну гідрохлориду (в 100 мл міститься 20 ммоль аргініну гідрохлориду). Тівортін® аспарат. Лікарська форма: р-н для перорального застосування у флаконах 100 і 200 мл. Склад: 5 мл розчину містять 0,2 г аспарату 1 г (L-аргініну — 0,57 г, кислоти аспаргінової — 0,43 г). Фізико-хімічні властивості: прозора, ледь жовтуватого кольору рідина з характерним карамельним запахом, солодка на смак. ПОКАЗАННЯ ДЛЯ ЗАСТОСУВАННЯ. Захворювання серцево-судинної системи: у комплексній терапії ішемічної хвороби серця і хронічної серцевої недостатності, атеросклероз судин серця та периферичних судин, гіперхолестеринемія, артеріальна гіпертензія, стани після перенесеного гострого інфаркту міокарда, міокардіопатії, діабетична ангіопатія. Захворювання нервової системи: атеросклероз судин мозку, стани після перенесеного гострого порушення мозкового кровообігу. Захворювання дихальної системи: хронічні обструктивні захворювання легень, інтерстиціальна пневмонія, ідіопатична легенева гіпертензія, хронічна постемболічна легенева гіпертензія. Захворювання травної системи: гострі і хронічні гепатити різної етіології, печінкова недостатність, печінкова енцефалопатія, спричинена гіперамоніємією. ПОВІДНІ РЕАКЦІЇ. Рідко — відчуття легкого дискомфорту в шлунку і кишківнику, нудота безпосередньо після застосування препарату, яка зникає самостійно. Головний біль, відчуття жару, флейбт у місці введення розчину. Рідко — алергічні реакції. ПРОТИПОКАЗАННЯ. Гіперчутливість до препарату, гіперхлоремійний ацидоз, діли до 18 років. ВЗАЄМОДІЯ З ІНШИМИ ЛІКАРСЬКИМИ ПРЕПАРАТАМИ. Спільне застосування амінофіліну з аргініном може супроводжуватися підвищенням вмісту інсуліну в крові; споронолактуму з аргініном — підвищенням рівня калію в крові. Аргінін несумісний із топанолом. СПОСІБ ЗАСТОСУВАННЯ Й ДОЗИ. Тівортін® р-н для інфузій. Препарат вводиться внутрішньовенно крапельно з швидкістю 10 крапель за перші 10-15 хв, потім швидкість введення можна збільшити до 30 крапель. Добова доза препарату становить 100 мл розчину. При тяжких порушеннях кровообігу в центральних і периферичних судинах, гіпоксії, астеничних станах доза препарату може бути збільшена до 200 мл/добу (по 100 мл двічі на добу). Максимальна швидкість введення не має перевищувати 20 ммоль/год. Курс терапії: 7-10 днів. Тівортін® аспарат. Вживають всередину, під час їжі. При ішемічній хворобі серця, атеросклерозі судин серця та головного мозку, атеросклерозі периферичних судин, діабетичній ангіопатії, гіперхолестеринемії, станах після перенесеного гострого інфаркту міокарда й гострого порушення мозкового кровообігу, артеріальній гіпертензії по 5 мл (1 мірна ложка — 1 г препарату) 3-8 разів/добу. При хронічних обструктивних захворюваннях легень, інтерстиціальній пневмонії, ідіопатичній легеневій гіпертензії, хронічній постемболічній легеневій гіпертензії, гострих і хронічних гепатитах різної етіології, печінковій недостатності, печінковій енцефалопатії — 5 мл 3-6 разів/добу. При гіпокісних та астеничних станах — 5 мл 4-8 разів/добу. Максимальна добова доза — 8 г. Тривалість курсу терапії — 8-15 днів, за необхідності курс лікування повторюють. РІТМОЗ України №UA/9941/01/01, №UA/8954/01/01.

¹Інформація наведена у скороченому вигляді. За повною інформацією звертайтеся до інструкції з медичного застосування препарату. Інформація для професійної діяльності медичних і фармацевтичних працівників. Для розміщення у спеціалізованих виданнях, розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики.
1. Новый подход к терапии плацентарной дисфункции с использованием L-аргинина. С.С. Лубянка, И.В. Стрижакова. Здоровье женщины, №8 (54), 2010г.



www.uf.ua

ТОВ «Юрія-Фарм»
03038, м. Київ, вул. М. Амосова, 10.
Тел.: 044-275-01-08

www.tivortin.com



ПОСИЛАННЯ

1. Ministerstvo okhorony zdorovya. Pro zatverdzhennya klinichnoho protokolu z akusher-skoyi dopomohy «Zatrymka rostu ploda» [Internet]. 2005. Nakaz № 782. 2005 Hrud 29. Dostupno na: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0782282-05#Text>.
2. Zaporozhan VM, Chayka VK, Markin LB. Akusherstvo ta hinekolohiya: nats. pidruch. Kyiv: VSV Medytsyna; 2013. 1032 s.
3. Vdovychenko YUP, Tan'ko OP, Samoylova MV, Sharashyde KE. Zatrymka rostu ploda: kliniko-patohetnychni skladovi ta zasoby poperedzhennya. Adaptatsiya do mizhnarodnykh klinichnykh ustanov. Kyiv: 2017. 43 s.
4. Bysaha NYU. Suchasni pidkholdy do rozrodzhennya zhinok iz zatrymkoyu vnutrishnoutrobnoho rostu ploda na tli preeklampsyi. Zdorove zhenshchyny. 2019;137(1):92-5.
5. Zvyahintsev AS. Problemy vynykennya zatrymky rozvytku ploda u zhinok Sumskoho rehionu [mahisterska]. Sumy: SumDU. 2018. 55 s.
6. American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Practice Bulletins – Obstetrics and the Society for Maternal-Fetal Medicine. ACOG Practice Bulletin No. 204: Fetal Growth Restriction. Obstet Gynecol. 2019;133(2):e97-e109. doi: 10.1097/AOG.0000000000003070.
7. Trudell AS, Cahill AG, Tuuli MG, Maccones GA, Odibo AO. Risk of stillbirth after 37 weeks in pregnancies complicated by small-for-gestational-age-fetuses. Am J Obstet Gynecol. 2013;208:376e1-7. doi: 10.1016/j.ajog.2012.10.202.
8. Alirzayeva KH. Otsynuyannya chynnykh ryzyku rozvytku zatrymky rostu ploda. Health of Women 2020.9-10(155-156):50-3. doi: 10.15574/HW.2020.155-156.50.
9. Hrytsuta LM. Zatrymka vnutrishnoutrobnoho rozvytku u ditey (Intrauterine Growth Retardation) [Internet]. I.B.I.S. – Vrodzheni vady rozvytku: Mizhnarodna informatsiyana systema. 2022. Available from: <http://ukr.ibis-birthdefects.org/iug/>.
10. Unterscheider J, Daly S, Geary MP, Kennelly MM, Kennelly MM, McAuliffe FM, O'Donoghue K, et al Optimizing the Definition of Intrauterine Growth Restriction - Results of the Multicenter Prospective PORTO Study. Am J Obstet Gynecol. 2013;208(4):290.e1-6. doi: 10.1016/j.ajog.2013.02.007.
11. Znamenska TV. Neonatolohiya: navchalnyy posibnyk. Kyiv: Asotsiatsiya neonatolohiv Ukrainy; 2012. 980 s.
12. Makedonsky IO, Znamenska TK, Mavropulo TK, Horbatiuk OM, Vorobyova OV. Nekrotyzuyuchy enterokolit u novonarodzhennykh. Zhytomyr: Vydavets O.O. Yevenok; 2019. 208 s.
13. Barker ED, McAuliffe FM, Alderdice F, Unterscheider J, Daly S, Geary MP, et al. The Role of Growth Trajectories to Identify Fetal Growth Restriction. Obstet Gynecol. 2013;122:248-54. doi: 10.1097/AOG.0b013e31829ca9a7.
14. Voskamp BJ, Kazemier BM, Ravely AC, Mol BW, Pajkert E. Recurrence of small – for gestational -age pregnancy: analysis of the first and subsequent single- ton pregnancies in the Netherlands. Am J Obstet Gynecol. 2013;208(5):374e1-6.
15. Zhyvetska-Derysova AA, Vorobyova II, Tkachenko VB, Podolskyi VolV, Tykha VH. Platsenta yak dzerkalo vahitnosti (ohlyad literatury). Zdorove zhenshchyny. 2019;139(3):101-6. doi: 10.15574/HW.2019.139.101.
16. Verma S, Bradshaw C, Auyeung NS, Lumba R, Farkas JS, Sweeney NB, et al. Outcome of maternal-newborn dyads after maternal SARS-CoV-2. Pediatr. 2020 Oct;146(4):e2020005637. doi: 10.1542/peds.2020-005637.
17. Shanes ED, Emily S, Sebastian Otero BA, Ebbott R, Aggarwal R, Willnow AS, et al. Placental Pathology After SARS-CoV-2 Infection in the Pre-Variant of Concern, Alpha /Gamma, Delta, or Omicron Eras. Int J Surg Pathol. 2022: 10668969221102534. doi: 10.1177/10668969221102534.
18. Zhabchenko IA, Tertychna-Telyuk SV, Kovalenko TM. Kharchuvannya materi yak indyikator metabolichnoho kontrolyu vahitnosti. Zdorove zhenshchyny. 2019;137(1):74-6.
19. Ismail AM, Hamed AH, Saso S, Thabet HH. Adding L-carnitine to clomiphene resistant PCOS women improves the quality of ovulation and the pregnancy rate. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2014;180:148-5. doi: 10.1016/j.ejogrb.2014.06.008.
20. Terroni B, Lopes JR, Chin CM, Dos Santos JL. Pleiotropic Effects of Nitric Oxide on SARS-CoV-2 Infections. Coronavirus. 2021;2(9):e030821189638. doi: 10.2174/2666796701999201230121515.
21. Magee LA, Von Dadelszen P, Stones W, Mathai M. The FIGO Textbook of Pregnancy Hypertension [Internet]. 2016. London: The Global Library of Women's Medicine's Welfare of Women Global Health Programme. 434 p. Available from: <https://www.glowm.com/resource-type/resource/textbook/title/the-figo-textbook-of-pregnancy-hypertension/resource-doc/2768>.
22. Khalil AA, Tsikas D, Akolekar R, Jordan J, Nicolaides K. Asymmetric dimethylarginine, arginine and homoarginine at 11-13 weeks' gestation and preeclampsia: a case-control study. J Human Hypertension. 2013;(27):38-43. doi: 10.1038/jhh.2011.109.
23. Dean MJ, Ochoa JB, Sanchez-Pino MD, Zabaleta J, Garai J, Del Valle L, et al. Severe COVID-19 Is Characterized by an Impaired Type I Interferon Response and Elevated Levels of Arginase Producing Granulocytic Myeloid Derived Suppressor Cells. Front Immunol. 2021;12:695972. doi: 10.3389/fimmu.2021.695972.
24. Liao SY, Linderholm A, Showalter MR, Chen C-H, Fiehn O, Kenyon NJ. L-Arginine as a potential GLP-1-mediated immunomodulator of Th17-related cytokines in people with obesity and asthma. Obes Sci Pract. 2021;(7):339-45. doi: 10.1002/osp4.500.
25. Bondar MV, Pylypenko MM, Loskutov OA. Endotelij – holovna mishaen' koronavirusnoyi infektsiyi. Medytsyna neotlozhnykh sostoyanny. 2022;18(2):32-9. doi: 10.22141/2224-0586.18.2.2022.1467.

Стаття надійшла до редакції 15.06.2022. – Дата першого рішення 21.06.2022. – Стаття подана до друку 12.07.2022

Combined staged surgical hemostasis in a case of Placenta previa and Placenta accreta spectrum disorders

O. V. Golyanovskiy¹, D. V. Kulchytskyi², A. M. Rubinshtein¹

¹Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv

²Kyiv City Oleksandrivska Clinical Hospital

The objective: to develop the optimal delivery algorithm in persons with Placenta previa alone and with partial Placenta accreta, using innovative technologies with the priority of organ-saving operations.

Materials and methods. 106 pregnant women with prenatal diagnosis of Placenta previa and the possibility of the safe pregnancy prolongation till 34-36 weeks of gestation were included in the study. To achieve the aim of the study, two groups were formed: the first (control) group – 75 patients were delivered via standard elective cesarean section in terms of 34-36 weeks; the second (main) group – 51 patients delivered in the same terms via our organ-saving method (elective cesarean section using argon-plasma tissue coagulation, agonists of oxytocin and vasopressors; and ligation of main uterine vessels and internal iliac arteries).

The following characteristics of cesarean section were taken into account: time of the fetal extraction, duration of the operation, intraoperative blood loss volume and Placenta accreta spectrum disorders (PAS) complications were compared in groups with further statistical data analysis.

Results. The mean indices of the cesarean section duration and time from the start of an operation till the fetal extraction were significantly lower ($p < 0.05$) in the second group and amounted 55.7 ± 5.1 min and 195.0 ± 21.0 sec, respectively, versus 74.5 ± 4.3 min and 274.0 ± 17.0 sec in the first group. Intraoperative blood loss volume was also significantly lower in the second group than in the first one – 775.0 ± 60.0 ml versus 970.0 ± 55.0 ml, $p < 0.05$).

The part of Placenta previa and PAS combination in one patient amounted to 20.0% in the first group and 17.6% in the second one. Pl. accreta was diagnosed in 17.33% cases in the first group, Pl. increta – in 1.33%, Pl. percreta – in 1.33%. Hysterectomy has been performed in 8.0% cases, all Pl. increta and percreta cases required the hysterectomy and were followed by massive obstetric hemorrhages (MOH). DIC-syndrome developed in 2.67%. In the second group Pl. accreta was diagnosed in 19.61% and Pl. increta – in 3.92%, patients with Pl. increta had hysterectomy.

MOH were observed in 38.7% cases in the first group versus 9.7% cases in the second group ($p < 0.05$). Furthermore, in the first group hysterectomy was performed almost four times more frequently than in the second group (24.0% versus 6.5% respectively, $p < 0.05$).

Conclusions. The developed delivery algorithm in pregnant women with Placenta previa alone or in a combination with PAS allowed to reduce intraoperative blood loss significantly, prevent the MOH development, therefore to reach secure hemostasis and save the uterus.

Keywords: massive obstetric hemorrhage, placenta previa, placenta accreta spectrum, uterine vessels ligation, cesarean section, hysterectomy.

Комбінований поетапний хірургічний гемостаз у випадку Placenta previa та Placenta accreta О.В. Голяновський, Д.В. Кульчицький, А.М. Рубінштейн

Мета дослідження: розроблення оптимального алгоритму розродження жінок з Placenta previa як окремої патології або у комбінації з частковою Placenta accreta з використанням інноваційних технологій та пріоритетом органозберігальних операцій.

Матеріали та методи. У дослідженні взяли участь 106 вагітних із діагнозом передлежання плаценти та можливістю безпечного пролонгування вагітності до 34–36 тиж гестації. Для досягнення мети дослідження було сформовано дві групи: перша група (контрольна) – 75 пацієток, розроджених шляхом стандартного елективного кесарева розтину у терміні 34–36 тиж; друга група (основна) – 51 пацієтка, розроджена у ті самі терміни згідно з розробленим органозберігальним алгоритмом (елективний кесарів розтин з використанням аргоноплазмової коагуляції тканин, агоністів окситоцину та вазопресорів, перев'язка магістральних судин матки та внутрішніх здухвинних артерій).

Ураховували наступні характеристики кесарева розтину: час до вилучення плода, тривалість операції, обсяг інтраопераційної крововтрати та ускладнення патологій спектра Placenta accreta (PAS) порівнювали у групах з подальшим статистичним аналізом даних.

Результати. Середні значення тривалості кесарева розтину та часу від початку операції до вилучення плода були достовірно нижчими ($p < 0,05$) у другій групі і становили $55,7 \pm 5,1$ хв та $195,0 \pm 21,0$ с проти $74,5 \pm 4,3$ хв та $274,0 \pm 17,0$ с у першій групі. Обсяг інтраопераційної крововтрати також був значно нижчий у другій групі, ніж у першій, – $775,0 \pm 60,0$ мл проти $970,0 \pm 55,0$ мл ($p < 0,05$).

Частота поєднання Placenta previa та PAS в однієї пацієнтки становила 20,0% у першій групі та 17,6% у другій. У першій групі Pl. accreta була діагностована у 17,33% випадків, Pl. increta – в 1,33%, Pl. percreta – в 1,33%. Гістеректомія виконана у 8,0% випадків, усі випадки Pl. increta і percreta закінчились гістеректомією та супроводжувалися масивною акушерською кровотечею (МАК). ДВС-синдром розвинувся у 2,67% випадків. У другій групі Pl. accreta була діагностована у 19,61% випадків, а Pl. increta – у 3,92%, пацієнткам із Pl. increta знадобилася гістеректомія.

МАК спостерігали у 38,7% випадків у першій групі проти 9,7% випадків у другій групі ($p < 0,05$). Крім того, у першій групі гістеректомію проводили майже вчетверо частіше, ніж у другій (24,0% проти 6,5% відповідно; $p < 0,05$).

Висновки. Розроблений алгоритм ведення пологів при передлежанні плаценти у поєднанні з PAS дозволяє значно знизити інтраопераційну крововтрату, запобігти розвитку МАК, досягти надійного гемостазу та зберегти матку.

Ключові слова: масивна акушерська кровотеча, Placenta previa, Placenta accreta spectrum, перерізка маткових судин, кесарів розтин, гістеректомія.

Massive obstetric hemorrhages (MOH) remain the main cause of maternal morbidity and mortality. About 9–14 million MOH cases are annually registered all over the world; about 100,000 lead to maternal mortality [1]. Massive obstetric hemorrhage can be defined as a blood loss of more than 1,500 ml, a reduction in hemoglobin of more than 40 g/L or a transfusion of 4 or more units of red blood cells [2].

One of the main MOH risk factors remains Placenta accreta spectrum disorders (PAS) causing 1 to 2% of MOH cases. The PAS frequency has increased worldwide by an order over the last 20 years and nowadays has reached 9.3–10% in a combination with Placenta previa and 0.004% in pregnant women without Placenta previa [3–6].

The history of previous C-section quite frequently becomes the reason of the decidual membrane's defect, therefore the increase of PAS rate has been connected with the increase of operative deliveries' number [7]. Clark et al. proved that for women with diagnosed Placenta previa, the risk of Placenta accreta increased from 5% (without C-section history) to 24% (with one C-section in the anamnesis) and to 67% in a case of four and more intrauterine operations [8]. D.A. Miller confirmed the correlation coherence between frequency of Placenta previa in a combination with Placenta accreta and the amount of C-sections in the anamnesis [9]. Also, the correlation between PAS rates and reduction of the time interval between C-section deliveries was proved to exist [10, 11].

A key factor of PAS management is the prenatal diagnosis. Prenatal diagnosis of PAS is challenging but feasible if the ultrasonographer is searching actively for the ultrasonic signs. Finberg H.J. and Williams J.W. diagnosed Placenta accreta in 14 out of 18 patients using the following US-markers:

- loss of normal hypoechoic retroplacental line;
- thinning of the border between the uterus and the bladder;
- the presence of multiple placental lacunae [12–15].

Sometimes, in a case of lateral or back placental localization, visualizing the pathology on the ultrasound becomes challenging, that's why some authors recommend using the MRI with the magnetist contrast in such cases [15–18].

The primary aim of PAS complications treatment is achieving fast and continuous hemostasis. It's worth noting that hemorrhages associated with Placenta previa and PAS tend to occur unexpectedly, lead to MOH and quite frequently are complicated by coagulopathic disorders. Traditionally, hysterectomy remains the

main method of surgical hemostasis in these cases, leading to decrease of life quality, infertility and other complications [19–21].

Several authors suggest performing bilateral ligation of main uterine vessels and internal iliac arteries prior to the hysterectomy, which reduces intraoperative blood loss [22–24]. Some authors have marked the possibility of an organ-saving operation in a case of Pl. accreta combined with Placenta previa using uterine arteries' embolization and following weekly administration of Methotrexate [25, 26].

The improvement of traditional C-section method, especially in case of PAS and uterine atony, invention of radiowave surgery technology and modern drugs as uterotonics and vasopressors allow obstetricians to reduce the frequency of MOH and other postoperative complications.

The method of radiowave surgery, argon-plasma tissues coagulation has been recently successfully applied for these issues in obstetric practice. The acting principle are based on the use of high frequency electromagnetic field energy, which influences on a tissue in a non-impact way via ionized argon gas at a temperature of 120 degrees to a maximal depth of three millimeters. The undoubted advantages of the method are quick and complete hemostasis on a large area; antiseptic effect; decrease of the tissue's infiltration; no electrode contact with a tissue, which eliminates the microbial contamination and charring of tissues. Deep heating of myometrium in the applied area activates reparative processes, leading to contraction of collagen fibers, which provides the additional hemostatic effect and prevents the formation of wound exudates [27, 28]. Such effects explain the possibility of argon-plasma coagulation use for the debridement of a placental bed in a case of partial Placenta accreta.

Advantages of prophylactic Carbetocin use are the fast and strong uterotonic effect (eight-ten times stronger than Oxytocin), long-lasting effect aimed at the myometrium contraction (up to two hours), and low frequency of side effects [2, 4, 5].

Terlipressin – is the angiotonic hemostatic drug. Like vasopressin it increases tonus of the vascular wall smooth muscles and this way causes the constriction of arterioles, veins, venules. It stimulates myometrium activity independently from pregnancy, and in a case of topical administration [2].

Such complex approach to the hemostasis in cases of Placenta previa and PAS, allows preventing the development of massive blood loss and hysterectomy.

The aim of the work was to develop the optimal delivery algorithm in a case of Placenta previa alone and with partial Placenta accreta, using innovative technologies to the priority of organ-saving operations.

MATERIALS AND METHODS

The case-control study was carried out in two stages. On the first stage we conducted the retrospective analysis of 75 cases (the I-st or control group) of the planned C-section in pregnant women with prenatally diagnosed Placenta previa in terms of 34-36 weeks; on the second stage we conducted a prospective dynamic research of 51 planned operative delivery (the II-nd or main group) with Placenta previa in the same pregnancy terms via the organ-saving algorithm (C-section with the use of agonists of oxytocin and vasopressors, argon-plasma tissue coagulation and ligation of main uterine vessels).

Inclusion criteria were prenatally diagnosed Placenta previa and the possibility of the safe pregnancy prolongation till the optimal term for elective C-section (34–36 weeks).

Indications for surgical hemostasis in both groups were PAS and MOH. Blood loss was measured by the gravimetric method and clinically – by the Allover shock index.

The algorithm of an operative delivery in a case of Placenta previa with Placenta accreta consisted of the following stages:

1. Laparotomy by the monopolar radiowave scalpel in order to provide additional hemostasis and decrease the infectious-inflammatory complications (Fig. 1.).
2. IV administration of 100 mcg of Carbetocin after the cord clumping (10 IU of Oxytocin were administered in the first group). Placenta was delivered using controlled traction to the umbilical cord.
3. In case of following continuing hemorrhage from a placental bed:
 - administration of 0.4 mg of Terlipressin with isotonic solution of NaCl into the lower uterine segment;
 - tamponade of a uterine cavity by a gauze napkin, moistened in the solution of 5% aminocaproic acid (Fig. 2.).
4. Staged partial uterine devascularization:
 - in a case of continuing hemorrhage from the placental bed and cervix bilateral ligation of the descending branches of the uterine arteries (Fig. 3);
 - bilateral ligation of the ovarian vessels (Fig. 4);
 - bilateral internal iliac arteries ligation (Fig. 5) – rarely in case of clinical manifestations of hemorrhagic shock and uterine atony.

Taking into account the MOH possibility, in the second group we performed bilateral internal iliac arteries li-



Figure 1. Lower middle laparotomy with the monopolar radiowave scalpel

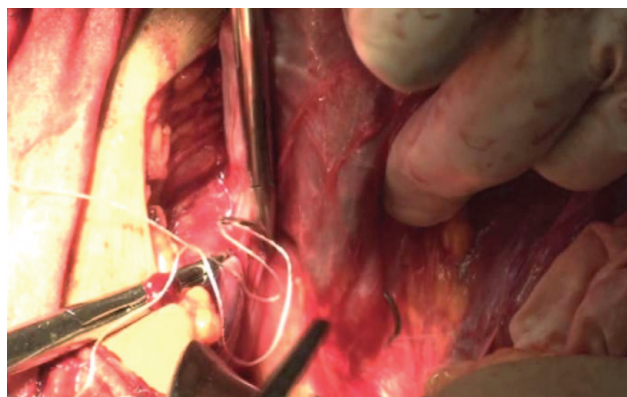


Figure 3. Ligation of the uterine arteries

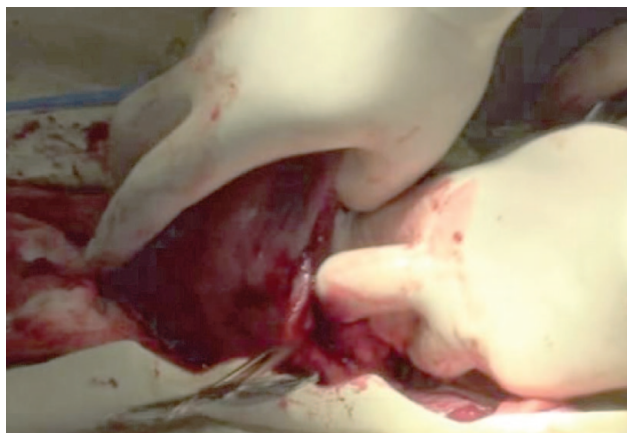


Figure 2. A tamponade of the uterine cavity by a gauze napkin

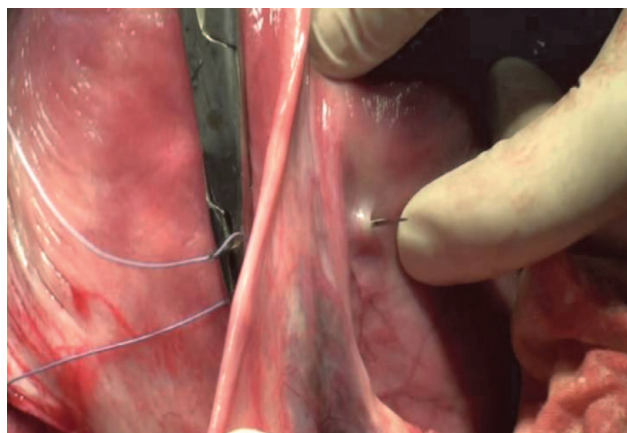


Figure 4. Ligation of the ovarian vessels

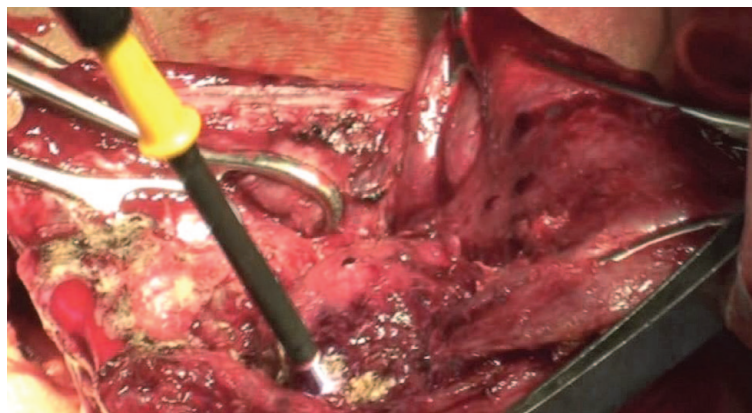
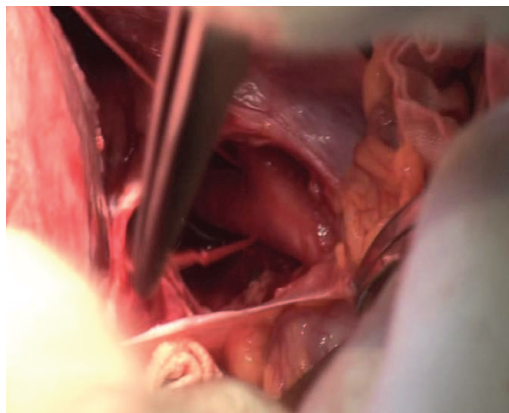


Figure 5. Ligation of the internal iliac arteries

Figure 6. Argon-plasma coagulation of a Placental bed

gation on the first level (1-1,5 cm below the bifurcation of the common iliac artery) before the hysterectomy in case of diagnosed PAS to reduce intraoperative blood loss and prevent the hemorrhagic shock.

5. The placental bed (Fig. 6), uterotomic area and anterior abdominal wall tissues were coagulated by the argon-plasma torch.

The postpartum uterine involution rates were estimated by ultrasound on the fourth day after a C-section. Traditional uterine parameters (the length, width, front-back size, and the width of the uterine cavity) and the presence of ultrasonic signs of increments in the area of postoperative sutures were measured.

The statistical processing of received data was conducted by a method of the variation statistic with the use of Student t-test for the determination of the reliability of the difference of averages. Comparison of samples that contained qualitative features was conducted by the exact Fischer's criterion.

RESULTS AND DISCUSSION

Groups were comparable by social status, age, parities, somatic health, amount of conducted investigations, monitoring and time of investigations. The age of women varied within the limits of 21–39 years in both groups. Most of the women had a history of the C-section delivery (66.67% in the first group and 70.59% in the second). The obtained results indirectly prove the association between a previous C-section and PAS development. Four pregnant women with a twin pregnancy were in the first group and one with dichorionic twins – in the second.

In the first group the number of pregnant women with complete Placenta previa was 66.67% and 33.33% had incomplete one, against 74.51% and 25.49% respectively in the second group; differences of this parameter value was not observed.

All pregnant women were delivered by C-section. In cases of Placenta previa preferably localized on the anterior wall (40.0% and 41.18% respectively), a corporal C-section above the Placental margin was performed in the first group, apart from the second, where we have performed the fundal C-section. In other cases C-section by Stark was performed in the lower uterine segment.

Means of the C-section duration and time from the start of an operation till the fetal extraction were authentically lower ($p < 0.05$) in the second group and amounted 55.7 ± 5.1 min versus 74.5 ± 4.3 min in the first group and 195.0 ± 21.0 sec versus 274.0 ± 17.0 sec in the first group (Table 1). Intraoperative blood loss volume was also significantly lower in the second group (970.0 ± 55.0 ml versus 775.0 ± 60.0 ml, $p < 0.05$).

These results we have connected with the use of argon-plasma tissue's coagulation, which gave the possibility to perform fast and secure additional hemostasis; administration of modern uterotonics and vasopressors that shows higher effectiveness than their traditional analogs. Taking into account the difficulty of placental margin determination, the performance of

Table 1

Parameters of a Caesarian section in the studied groups (M±m)

Index	First group, $n_1=75$	Second group, $n_2=51$	p
Time till the fetal extraction (sec)	274.0±17.0	195.0±21.0	$p < 0.05$
Duration of C-section (min)	74.5±4.3	55.7±5.1	$p < 0.05$
Intraoperative blood loss (ml)	970.0±55.0	775.0±60.0	$p < 0.05$

Table 2

Complications of AIP and qualities of surgical hemostasis in the studied groups

Index	Control group, $n_1=75$		Study group, $n_2=51$		p
	Abs. numb.	%	Abs. numb.	%	
Uterine atony	13	17.33	2	3.92	$p < 0.05$
Hysterectomy	18	24.0	4	7.84	$p < 0.05$
Main uterine vessels ligation	11	14.67	10	19.61	$p > 0.05$
MOH	29	38.67	5	9.8	$p < 0.05$
DIC-syndrome	2	2.67	0	0	$p > 0.05$

US – parameters of the uterus on the fourth day after C-section in the studied groups (M±m)

Index	Control group, n ₁ =75	Study group, n ₂ =51	p
Length of the uterus (cm)	14.23±0.14	13.47±0.11	p<0.05
Width of the uterus (cm)	8.45±0.21	7.86±0.19	p<0.05
Front-back size of the uterus (cm)	13.01±0.19	11.27±0.15	p<0.05
Volume of the uterus (ml)	695.56±21.4	594.5±23.31	p<0.05

fundal C-section in a cases of anterior placental location prevented complementary blood loss from injured placenta. Staged partial uterine devascularization performed in a case of diagnosed Pl. accreta also declined intraoperative blood loss.

We also have analyzed PAS complications and particular qualities of performed surgical hemostasis in both groups (Table 2).

The part of Placenta previa and PAS combination in one patient amounted to 20.0% in the first group and 17.6% in the second one. Pl. accreta was diagnosed in 17.33% cases in the first group, Pl. increta – in 1.33%, Pl. percreta – in 1.33%; the hysterectomy has been performed in 8.0% cases, all Pl. increta and percreta cases required the hysterectomy and were followed by the MOH; the DIC-syndrome developed in 2.67%. In the second group Pl. accreta was diagnosed in 19.61% and Pl. increta – in 3.92%, patients with Pl. increta required hysterectomy.

Uterine atony and MOH developed more frequently (p<0.01) in the second group (17.33% versus 3.92% and 38.67% versus 9.8%). Also, in the first group, 2.7% cases of MOH were complicated by the DIC-syndrome. Furthermore, among the patients of the first group, the probability of hysterectomy was almost 4 times higher than in the second group (OR 3.7; CI 1.18 to 11.72; p<0.05).

In the postoperative period we have observed (ultrasound – US) authentically faster (p<0.05) uterine involution temps among patients of the second group (Table 3).

These results we connected with the uterotonic effect of Carbetocin, local vassopressive effect of Terlipressin and the complex influence of argon-plasma tissue coagulation. Despite the decrease by more than a half of the pulse index and the systolic-diastolic ratio in uterine arteries after main uterine vessels ligation, the minimal required blood flow remained in a uterus and we did not observe the necrobiotic changes after this procedure. The postoperative period passed without maternal and fetal mortality, and other complications in both groups. Duration of hospital stay after the operation was slightly higher in the first group, but did not differ significantly (9.15±2.35 days in the first group versus 7.32±2.18 days in the second).

CONCLUSIONS

1. Applying of the radiowave scalpel, argon-plasma coagulation, staged partial uterine devascularization with the use of agonists of oxytocin and vasopressors during C-section in a case of Placenta previa and in a combination with partial Pl. accreta significantly reduced intraoperative blood loss; prevented the MOH development, created secure hemostasis and allowed to save the uterus.

2. Taking into account the relatively small number of observations, it is necessary to continue studies of the effectiveness of proposed combined surgical and drug hemostasis with a technical maintenance at different clinical variants of Placenta previa and PAS.

Information about authors

Golyanovskiy Oleg V. – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology №1 of Shupik National Healthcare University of Ukraine, Kyiv; tel.: (044)489-35-64; (067) 741-77-68. *E-mail: golyanovskiyoleg@yahoo.com*

ORCID: 0000-0002-5524-4411

Kulchytskyi Dmytro K. – PhD, obstetrician-gynecologist, «Kyiv City Oleksandrivska Clinical Hospital»; tel: +38(093)149-13-54. *E-mail: dr.kulchytskyi86@gmail.com*

Rubinshtein Anna M. – correspondence 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.: (044) 334-72-08; (066) 005-88-81. *E-mail: anshantar@gmail.com*

ORCID: 0000-0001-7827-9310

Відомості про авторів

Голяновський Олег Володимирович – д-р мед. наук, проф., завідувач кафедри акушерства та гінекології № 1 Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, м. Київ; тел.: (044) 489-35-64; (067) 741-77-68. *E-mail: golyanovskiyoleg@yahoo.com*

ORCID: 0000-0002-5524-4411

Кульчицький Дмитро Вікторович – канд. мед. наук, акушер-гінеколог вищої кваліфікаційної категорії КНП «Олександрівська клінічна лікарня м. Києва»; тел.: (093) 149-13-54. *E-mail: dr.kulchytskyi86@gmail.com*

Рубінштейн Анна Мойсеївна – заочний 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.: (044) 334-72-08; (066) 005-88-81. *E-mail: anshantar@gmail.com*

ORCID: 0000-0001-7827-9310

REFERENCES

1. GBD 2015 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 310 diseases and injuries, 1990-2015: A systematic analysis for the global burden of disease study 2015. *Lancet*. 2016;388:1545-602.
2. Mavrides E, Allard S, Chandraran E, Collins P, Green L, Hunt BJ, et al. Prevention and management of postpartum haemorrhage (Green-top Guideline 52). *BJOG*. 2016;124:106-49. doi: 10.1111/1471-0528.14178.
3. Jauniaux E, Chantraine F, Silver RM, Langhoff-Roos J. FIGO consensus guidelines on placenta accreta spectrum disorders: epidemiology. *Int J Gynecol Obstet*. 2018;140(3):265-73. doi: 10.1002/ijgo.12407.
4. Shamshirsz AA, Fox KA, Salமான B, Diaz-Arrastia CR, Lee W, Baker BW, et al. Maternal morbidity in patients with morbidly adherent placenta treated with and without a standardized multidisciplinary. *Am J Obstet Gynecol*. 2015;212(2):218.e1-9. doi: 10.1016/j.ajog.2014.08.019.
5. Jauniaux E, Bhide A, Kennedy A, Woodward P, Hubinont C, Collins S, et al. FIGO consensus guidelines on placenta accreta spectrum disorders: prenatal diagnosis and screening. *Int J Gynecol Obstet*. 2018;140(3):274-80. doi: 10.1002/ijgo.12408.approach.
6. Jauniaux E, Alfirevic Z, Bhide AG, Burton GJ, Collins SL, Dornan S, et al. Placenta Praevia and Placenta Accreta: diagnosis and Management: green-top Guideline No. 27a *BJOG*. *Int J Obstet Gynaecol*. 2019;126(1):1-48. doi: 10.1111/1471-0528.15306.
7. Silver RM, Branch DW, Solomon CG. Placenta Accreta Spectrum. *N Engl J Med*. 2018;378(16):1529-36. doi: 10.1056/NEJMcp1709324.
8. Clark SL, Koonings PP, Phelan JP. Placenta previa/accreta and prior cesarean section. *Obstet Gynecol*. 1985;66(1):89-92.
9. Miller DA, Cholleet JA, Goodwin TM. Clinical risk factors for Placenta previa-Placenta accreta. *Am J Obstet Gynecol*. 1997;177:210-14. doi: 10.1371/journal.pone.0052893.
10. Jauniaux E, Bhide A. Prenatal ultrasound diagnosis and outcome of placenta previa accreta after cesarean delivery: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2017;217(1):27-36. doi: 10.1016/j.ajog.2017.02.050.
11. Wax JR, Seiler A, Horowitz S, Ingardia CJ. Interpregnancy interval as a risk factor for Placenta accreta. *Conn Med*. 2000;64(11):659-61.
12. Jauniaux E, Collins S, Burton GJ. Placenta accreta spectrum: pathophysiology and evidence-based anatomy for prenatal ultrasound imaging. *Am J Obstet Gynecol*. 2018;218(1):75-87. doi: 10.1016/j.ajog.2017.05.067.
13. Jauniaux E, Collins SL, Jurkovic D, Burton GJ. Accreta placentation: a systematic review of prenatal ultrasound imaging and grading of villous invasiveness. *Am J Obstet Gynecol*. 2016;215(6):712-21. doi: 10.1016/j.ajog.2016.07.044.
14. Collins SL, Ashcroft A, Braun T, et al. Proposal for standardized ultrasound descriptors of abnormally invasive placenta (AIP). *Ultrasound Obstet Gynecol off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol*. 2016;47(3):271-75. doi: 10.1016/j.ajog.2018.03.013.
15. Einerson BD, Rodriguez CE, Kennedy AM, Woodward PJ, Donnelly MA, Silver RM. Magnetic resonance imaging is often misleading when used as an adjunct to ultrasound in the management of placenta accreta spectrum disorders. *Am J Obstet Gynecol*. 2018;218(6):618.e1. doi: 10.1016/j.ajog.2018.03.013.
16. Familiari A, Liberati M, Lim P, Pagani G, Cali G, Buca D, et al. Diagnostic accuracy of magnetic resonance imaging in detecting the severity of abnormal invasive placenta: a systematic review and meta-analysis. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2018;97(5):507-20. doi: 10.1111/aogs.13258.
17. Einerson BD, Rodriguez CE, Kennedy AM, Woodward PJ, Donnelly MA, Silver RM. Magnetic resonance imaging is often misleading when used as an adjunct to ultrasound in the management of placenta accreta spectrum disorders. *Am J Obstet Gynecol*. 2018;218(6):618.e1. doi: 10.1016/j.ajog.2018.03.013.
18. Morel O, Collins SL, Uzan-Augui J, Masselli G, Duan J, Chabot-Lecoanet A-C, et al. A proposal for standardized magnetic resonance imaging (MRI) descriptors of abnormally invasive placenta (AIP) - From the International Society for AIP. *Diagn Interv Imaging*. 2019;100(6):319-25. doi: 10.1016/j.diii.2019.02.004.
19. Jauniaux E, Hussein AM, Fox KA, Collins SL. New evidence-based diagnostic and management strategies for placenta accreta spectrum disorders. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2019;61:75-88. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2019.04.006.
20. Jauniaux E, Ayres-de-Campos D, Langhoff-Roos J, Fox KA, Collins S. FIGO Duncombe FIGO classification for the clinical diagnosis of placenta accreta spectrum disorders. *Int J Gynaecol Obstet off Organ Int Fed Gynaecol Obstet*. 2019;146(1):20-4. doi: 10.1002/ijgo.12761.
21. Collins SL, Alemdar B, Van Beekhuizen HJ, Bertholdt C, Thorsten B, Calda P, et al. Evidence-based guidelines for the management of abnormally invasive placenta: recommendations from the International Society for Abnormally Invasive Placenta. *Am J Obstet Gynecol*. 2019;220(6):511-26.
22. Mahajan NN, Gaikwad NL, Mahajan KN, Soni RN. Internal iliac artery ligation for arresting postpartum haemorrhage. *BJOG*. 2007;114(7):906. doi: 10.1111/j.1471-0528.2007.01360.x.
23. Dohbit JS, Foumane P, Nkwabong E, Kamouko CO, Tochie JN, Otabela B, et al. Uterus preserving surgery versus hysterectomy in the treatment of refractory postpartum haemorrhage in two tertiary maternity units in Cameroon: a cohort analysis of perioperative outcomes. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2017;17(1):158. doi: 10.1186/s12884-017-1346-0.
24. Bouet PE, Madar H, Froeliger A, El Hachem H, Schinkel E, Mattuizi A, et al. Surgical treatment of postpartum haemorrhage: national survey of French residents of obstetrics and gynecology. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2019;19(1):91. doi: 10.1186/s12884-019-2237-3.
25. Chou M-M, Yuan J-C, Lu Y-A, Chuang S-W. Successful treatment of placenta accreta spectrum disorder using management strategy of serial uterine artery embolization combined with standard weekly and a 8-day methotrexate/folinic acid regimens at 7 weeks of gestation. *Taiwanese J Obstet Gynecol*. 2020;59(6):952-5. doi: 10.1016/j.tjog.2020.09.027.
26. Gregoir C, Becker BD, Hauspy J, Van derheyden T, Loquet P. The use of methotrexate in conservative treatment of placenta accreta spectrum disorders. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2021;18:1-4. doi: 10.1080/14767058.2021.1951211.
27. Olmos JA, Marcolongo M, Pogorelsky V, Varela E, D volos JR. Argon plasma coagulation for prevention of recurrent bleeding from GI angiodysplasias. *Gastrointest Endosc*. 2004;60:881-6. doi: 10.1016/s0016-5107(04)02221-7.
28. Manner H. Argon plasma coagulation therapy. *Curr Opin Gastroenterol*. 2008;24:612-6. doi: 10.1097/MOG.0b013e32830bf825.

Стаття надійшла до редакції 07.06.2022. – Дата першого рішення 14.06.2022. – Стаття подана до друку 19.07.2022

Сучасні можливості та перспективи збереження здоров'я жінки

В.К. Кондратюк¹, К.О. Кондратюк², К.А. Гаспарян³, Н.Є. Горбань³, О.В. Трохимович³, Г.А. Дзюба¹, Л.Д. Захурдаєва¹

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

²Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ

³ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України», м. Київ

Серед різноманіття впливу на жіночий організм ожиріння має вагоме значення у формуванні, становленні та функціонуванні репродуктивної системи, розвитку гінекологічних захворювань, де метаболічний синдром відіграє важливу патогенетичну роль (синдром полікістозних яєчників діагностують у 35–60 % жінок з ожирінням, у 6 разів частіше – порушення менструальної функції, у 2 рази частіше – первинне безпліддя). Вагомий вплив на організм мають компоненти метаболічного синдрому: інсулінорезистентність, гіперінсулінемія, дисліпопротеїдемія, підвищений вміст факторів тромбоутворення.

У даній статті наведений огляд сучасної наукової літератури щодо ролі сиртуїнів у регуляторних клітинних процесах та метаболічних каскадах, особливий наголос зроблений на можливостях їхньої фармакологічної активації ресвератролом. Проаналізована роль ресвератролу як промотора сиртуїнової активності на різних рівнях порушення гомеостазу та проведено аналіз властивостей ресвератролу, його ефектів і впливу на жіночий організм за наявності метаболічної патології для призначення своєчасного лікування, уповільнення процесів репродуктивного старіння.

Дані літератури доводять важливість використання поліфенолів (ресвератрол) як ефективного та патогенетично зумовленого активатора сиртуїнів для регуляції окиснювального стресу, запалення, корекції дисбіозу та дисбалансу імунної системи у концепції лікування жінок із гінекологічними захворюваннями та метаболічними розладами. Саме ресвератрол має широкий спектр фармакологічних ефектів із доведеними антиліпогенними властивостями та безпечним гармонізуючим естрогеноподібним впливом на різні регуляторні рівні. Натуральний рослинний склад і тривала історія використання ресвератролу неодноразово виявляли його клінічні досягнення, у тому числі і під час лікування синдрому полікістозних яєчників.

Висока клінічна ефективність та профіль безпеки дозволяє рекомендувати включення ресвератролу у схеми лікування і профілактики рецидивів метаболічно зумовлених гінекологічних та соматичних захворювань у жінок різних вікових категорій.

Ключові слова: ожиріння, метаболічний синдром, жіноче здоров'я, сиртуїни, ресвератрол, лікування.

Modern opportunities and prospects for preserving woman's health

V.K. Kondratiuk, K.O. Kondratiuk, K.A. Gasparyan, N.Ye. Gorban, O.V. Trokhymovych, G.A. Dzuba, L.D. Zachurdaeva

Among the variety of factors that affect the female organism, obesity is of great importance in the formation, development and functioning of the reproductive system, the development of gynecological diseases in which metabolic syndrome plays an important pathogenetic role (polycystic ovary syndrome is diagnosed in 35-60% of obese women; menstrual dysfunction – in 6 times more often, primary infertility – 2 times more). The components of the metabolic syndrome have a significant effect on the body: insulin resistance, hyperinsulinemia, dyslipoproteinemia, elevated levels of thrombosis factors.

This article reviews the current scientific literature on the role of sirtuins in the regulatory cellular processes and metabolic cascades, with special emphasis on the possibilities of their pharmacological activation by resveratrol. The role of resveratrol as a promoter of sirtuin activity at different levels of homeostasis disturbance was analyzed, and the properties of resveratrol, its effects and impact on the female body in the presence of metabolic pathology were analyzed in order to prescribe timely treatment and slow down the reproductive aging process.

Literature data prove the importance of polyphenols (resveratrol) use as an effective and pathogenetically determined activator of sirtuins for the regulation of oxidative stress, inflammation, correction of dysbiosis and imbalance of the immune system in the concept of treatment of women with gynecological diseases and metabolic disorders. Resveratrol itself has a wide range of pharmacological effects with proven antilipogenic properties and a safe harmonizing estrogen-like effect on various regulatory levels. The natural plant composition and long history of use of resveratrol have repeatedly revealed its clinical achievements, including polycystic ovary syndrome treatment.

The high clinical effectiveness and safety profile allow to recommend the inclusion of resveratrol in treatment regimens and to prevent the relapses of metabolically determined gynecological and somatic diseases in women of various age periods.

Keywords: obesity, metabolic syndrome, women's health, sirtuins, resveratrol, treatment.

Розвиток жіночого організму від народження до репродуктивного розквіту та згасання фертильної функції прийнято розділяти на окремі періоди, які характеризуються певними морфологічними та функціональними особливостями. У реаліях сьогодення, враховуючи багатофакторність патогенезу порушень жіночого здоров'я, саме ефективні стратегії та методи його збереження повинні бути мультитаргетними та патогенетично обґрунтованими задля корекції функціональних розладів як вищих регуляторних структур, так і кінцевих ефекторних клітинних відповідей [1–3].

Метаболічний синдром і його вплив на здоров'я жінки

Всесвітня організація охорони здоров'я визнає ожиріння та його ускладнення епідемією сучасності, що становить серйозну медико-соціальну проблему та економічний тягар суспільства [1, 2].

Серед різноманіття впливу на жіночий організм ожиріння має вагомe значення у формуванні, становленні та функціонуванні репродуктивної системи, розглядається з позицій ризику розвитку гінекологічних захворювань, порушень менструальної функції (нерегулярний менструальний цикл, гіпоменструальний синдром та вторинна аменорея найчастіше супроводжують ожиріння). Визначено, що при аліментарному ожирінні у 6 разів частіше діагностують порушення менструальної функції та майже у 2 рази частіше – первинне безпліддя. Існує пряма залежність між збільшенням маси тіла та вираженістю оваріальної дисфункції, що проявляється ановуляцією, недостатністю другої фази менструального циклу та зменшенням кількості вагітностей [3–5].

Установлено, що у жінок з ожирінням та ановуляцією виявляють більш високі концентрації естрогену, естрадіолу та/або вільного естрадіолу, на відміну від жінок з аналогічною масою тіла та збереженою овуляцією, а також у жінок із нормальною масою тіла, у ранню фолікулярну фазу.

Тонічне підвищення рівня естрогенів, що утворюються у результаті периферійної конверсії андрогенів, за принципом «позитивного зворотного зв'язку» діє на гіпофіз, де підвищене вивільнення біологічно активного лютеїнізуючого гормону призводить до стимуляції продукування андрогенів у стромі яєчників. Андрогени, що утворюються у підвищених концентраціях, слугують додатковим попередником для подальшої ароматизації і перетворення в естрогени в адипоцитах – так замикається «хибне коло» [6, 7].

Сучасні науковці розглядають метаболічний синдром, а саме одну з його складових – синдром полікістозних яєчників (СПКЯ), як позитивний розлад, що «тягне» за собою довгострокові ризики для здоров'я. СПКЯ діагностують майже у половині жінок з ожирінням (у 35–60%). Патогенетичним механізмом його розвитку визначено та доведено інсулінорезистентність, дисфункцію гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової системи, ожиріння та хронічне запалення низької ефективності – *low-gradient inflammation* (пушок) [8, 9].

Ризик розвитку супутніх ожирінню патологічних процесів значною мірою визначається особливостями відкладення жирової тканини в організмі. Так, найбільш несприятливим є абдомінальний тип ожиріння, що поєднується, як правило, з комплексом не тільки гормональних, а й метаболічних розладів функціонування жіночого організму [10, 11].

Саме абдомінальний характер розподілення жирової тканини корелює із високою частотою екстрагенітальних захворювань (захворювання щитоподібної залози, гепатобіліарної системи, цукровий діабет (ЦД), гіпертонічна хвороба), запальних захворювань органів малого таза та гіперпроліферативних процесів статевих органів, безплідності [12, 13].

Особливої значущості набуває проблема ожиріння у період пре- і менопаузи. Епідеміологічні дослідження чітко демонструють, що після настання менопаузи у 60% жінок відбувається збільшення маси



Інсулінорезистентність, гіперандрогенія та хронічне запалення при СПКЯ: вплив на репродуктивну функцію (Leandro M. Velez, 2021)

тіла на 2,5–5 кг і більше, накопичення та перерозподілення жирової тканини в абдомінально-вісцеральній ділянці [14, 15].

Установлено, що у жінок з ожирінням підвищення рівня фолікулостимулювального гормону та зниження концентрації естрогенів настає у середньому на 4 роки раніше, тому вже у віці 40–44 років у них частіше діагностують вегетосудинні розлади порівняно з жінками, які мають нормальну масу тіла, а до 50–55 років ці відмінності нівелюються [16, 17].

Менопауза у жінок з метаболічними захворюваннями, зокрема ЦД, настає раніше, а час її виникнення чітко корелює з періодом, у якому діагностували метаболічне захворювання. Установлено, що інсулінорезистентність значно впливає на функцію яєчників, при цьому може мати важливе значення зміна активності таких факторів, як інсуліноподібний фактор росту-1 і лептин [18, 19].

Відомо, що після менопаузи естрогенний захист швидко зникає, а наявність некоригованих факторів ризику різко підвищує ймовірність серцево-судинних ускладнень у цей віковий період. Існування ілюзії жіночої захищеності, яка полягає в тому, що серцево-судинні захворювання розвиваються у жінок на десятиліття пізніше, ніж у чоловіків, може ввести в оману клініциста просто на підставі гендерної приналежності, що призведе до відстроченого надання допомоги таким пацієнткам [20, 21].

Слід пам'ятати, що зниження якості життя – не єдиний негативний результат ожиріння. Поширеними є компоненти метаболічного синдрому: абдомінальне ожиріння, інсулінорезистентність, гіперінсулінемія, дисліпопротеїдемія та підвищений вміст факторів тромбоутворення у крові. Зазначені вище зміни взаємопов'язані і в період менопаузи, багато з них також є синергічними факторами ризику розвитку серцево-судинних захворювань та їхніх ускладнень, що спонукало дослідників ввести термін «менопаузальний метаболічний синдром» [22, 23].

Доведено, що важливими патогенетичними чинниками серед різноманіття у розвитку метаболічних порушень є оксидантний (окиснювальний) стрес та функція кишкової мікробіоти.

Кишкова мікробіота – це «другий геном» у людському організмі, він досить чутливий до метаболічних розладів, за яких відзначають зростання частоти інфекційної патології різних біотопів організму, зокрема уrogenітального тракту. Дисбаланс кишкової мікробіоти може бути тригером ожиріння, інсулінорезистентності, порушення вуглеводного обміну тощо. Сучасні наукові дані пов'язують патогенез наведених метаболічних порушень з хронічним запаленням низької ефективності та оксидантним стресом – порушенням балансу між активними формами кисню та активністю захисних механізмів антиоксидантних систем [26–30].

Зважаючи на актуальність проблеми сьогодення – метаболічні порушення, головним завданням лікаря є максимально раннє виявлення жінок з груп ризику для призначення своєчасного лікування та профілактики ускладнень метаболічних порушень, уповільнення процесів репродуктивного старіння.

Сиртуїни – нові важливі гравці у жіночому гінекологічному здоров'ї

Сиртуїни (англ. sirtuins або Silent Information Regulator) – **клас ферментів**, виявлених у всіх живих організмах, від бактерій до людини. Сиртуїни експресуються у багатьох тканинах: у печінці, скелетних м'язах, жировій тканині, підшлунковій залозі, головному мозку, органах репродуктивної системи тощо [31, 32].

Сиртуїни відіграють значну роль в дизрегуляторних клітинних процесах та метаболічних шляхах багатьох захворювань репродуктивної системи: СПКЯ, ендометріозу, гіперпроліферативних та неопластичних процесах ендометрія, яєчників й грудних залоз [32–34].

Утрата сиртуїнової активності є доведеним етіопатогенетичним фактором широкого спектра серцево-судинних та метаболічних захворювань, включаючи атеросклероз, ендотеліальну дисфункцію, гострі серцеві синдроми, кардіоміопатію, гіпертрофію та серцеву недостатність, аритмію, гіпертонію та дисліпідемію [35, 36].

Доведено роль сиртуїнів у регуляції окисного стресу та запалення, корекції дисбіозу, дисбалансу імунної системи. Сиртуїни регулюють важливі фізіологічні процеси, у тому числі клітинний метаболізм та старіння, головним чином шляхом захисту клітини і тканини від пошкодження вільними радикалами (окисного пошкодження) [35–38].

Сиртуїни беруть участь в процесах регуляції та передачі гормональних сигналів через безліч молекулярних механізмів: модифікують рецептори стероїдних гормонів за допомогою фосфорилювання, діють як корегуляторні фактори транскрипції, гістони у промоторах генів. Поряд з цим, сиртуїни беруть участь у контролі функцій яєчників на різних регуляторних рівнях: проліферація, апоптоз, секреторна активність клітин яєчників, їхня відповідь на вищі гормональні регулятори, фолікуло- і оогенез яєчників тощо.

Дослідження властивостей сиртуїнів, відкриття їхніх нових функцій та залежності є значущим, особливо коли йдеться про жіноче репродуктивне здоров'я. Активність цих важливих ферментів можна підвищити за допомогою фармацевтичних препаратів, відомих як активатори сиртуїнів [39, 40].

Ефекти ресвератролу крізь призму жіночого здоров'я

Ресвератрол – природний фітоалексин (стильбен, поліфенол), що у природних умовах продукується певними рослинами та існує в двох ізомерних формах: транс- і цисресвератрол (з перетворенням трансізомеру у цис-форму при ультрафіолетовому опроміненні); при цьому транс-ресвератрол є основною біологічно активною формою [41, 42].

Ресвератрол був відкритий у 1939 році в Японії, міститься у шкірці червоного винограду та червоному/рожевому вині, у червоній оболонці арахісу, арахісовій олії, фісташках, горіхах, какао-бобах, у ягодах, що містять рослинні пігменти та комплекс антиоксидантів (шовковиця, чорниця, лохина, журавлина, суниця та ін.), у листі та квітках орхідеї, евкаліпта. У 1963 році

ресвератрол був отриманий з коріння горця гребінчастого (*Polygonum cuspidatum*) – ця рослина широко застосовується у традиційній японській та китайській медицині, є найбагатшим джерелом ресвератролу (вміст у корінні сягає 2,8 мг/г сухої маси) [42].

Доведено, що саме поліфеноли (ресвератрол) є ефективними активаторами сиртуїнів, тобто альтернативними варіантами покращення репродуктивного та соматичного здоров'я, профілактики та лікування багатьох захворювань [43, 44].

Ресвератрол має широкий спектр фармакологічних ефектів. Крізь призму жіночого здоров'я, у контексті медикаментозної корекції ожиріння та його ускладнень ресвератрол є потенційно важливим нутрієнтом з доведеною ефективністю. Препарат має доведені антиліпогенні властивості, діє на преадипоцити (індукція апоптозу, пригнічення їхньої проліферації та диференціювання, активація бурої жирової тканини) [44, 45].

Ресвератрол чинить естрогеноподібну дію – через його структурну схожість з діетилстильбестролом. Завдяки цьому ресвератрол може зв'язуватися з рецептором естрогену, активуючи транскрипцію естрогензалежних генів. Доведено, що у високих концентраціях ресвератрол є агоністом естрадіолу та ефективно знижує рівень холестерину сироватки крові. Фітоестрогенна активність ресвератролу зумовлює його позитивний ефект при остеопорозі, пов'язаному з менопаузою. Цей поліфенол одночасно зменшує кількість адипоцитів та збільшує кількість остеобластів у кістковій тканині, стимулюючи остеогенез [46,47].

Сучасна багатофакторна теорія СПКЯ потребує розроблення нових підходів до лікування даного патологічного процесу. Прицільно увага як науковців, так і практиків прикута до вивчення клінічної ефективності поліфенолів (ресвератролу) у лікуванні СПКЯ, за наявності якого застосування ресвератролу є ефективним та перспективним. В експерименті на тваринах доведено позитивний його вплив на гістоморфологічні особливості яєчників, рівні гонадотропінів та статевих гормонів, глікемічний профіль, запалення та показники окиснювального стресу. Окрім того, за результатами клінічних досліджень, ресвератрол покращував якість ооцитів, раннє виживання ембріонів [48].

За результатами застосування ресвератролу у молодих жінок з СПКЯ протягом трьох місяців (подвійне сліпе плацебо-контрольоване дослідження) встановлено зниження рівнів загального тестостерону (на 23%), дегідроепіандростерону (на 22%), а також рівня інсуліну натще (на 32%) порівняно з показниками жінок з СПКЯ, у яких його не застосовували [49].

Результати дослідження потенційного синергічного терапевтичного впливу комбінованої терапії ресвератролом та метформіном на оваріальний резерв і структуру яєчників при СПКЯ свідчать про те, що така комбінована терапія індукує антиоксидантну та протизапальну системи, покращує гормональний профіль і структуру фолікулярного апарату яєчників [50].

Відповідно до багатообіцяючих результатів досліджень, ресвератрол є ефективним агентом у боротьбі з СПКЯ, особливо щодо гормональних та репродуктив-

них порушень, які впливають на фертильність та ембріогенез [51–55].

Ресвератрол захищає клітини від окисного стресу завдяки його безпосередній антиоксидантній дії та непрямому індукуванню клітинної антиоксидантної системи. Ресвератрол знижує експресію прозапальних цитокінів, продукування активних форм кисню макрофагами та інгібує активність фактора некрозу пухлин (ФНП-α) та С-реактивного білка у плазмі крові [56].

Активно вивчається позитивна дія ресвератролу на β-клітини підшлункової залози за допомогою активації гена SIRT1, що може відігравати важливу роль у профілактиці ожиріння, ЦД та метаболічного синдрому. Ресвератрол справляє протівірусний, антитромботичний, антиканцеронний, нейропротекторний вплив, посилює вазодилатацію та кліренс β-амілоїдних пептидів, затримує старіння [37, 42, 51, 59, 60].

Під час дослідження транс-ресвератролу клінічно підтверджено активуючу дію останнього на ген SIRT1, який іноді називають геном довголіття. На думку вчених, ресвератрол стимулює експресію гена SIRT1, тим самим посилюючи утворення його продуктів – ацетилаз гістонових білків. Ген SIRT1 відіграє ключову роль у регуляції обміну ліпідів та глюкози, контролює секрецію інсуліну, запалення, оксидантний стрес та ендотеліальні функції [61, 62].

Порівняно з іншими відомими фенольними сполуками (кверцетин, катехін), транс-ресвератрол відрізняється найкращою біодоступністю у разі перорального застосування. Найбільший вміст ресвератролу у сироватці крові після перорального застосування у дозі 1 мг/кг спостерігався через 1,5 години (2,7 мг в обсязі плазми крові), екскреція з сечею тривала більше 10 год і становила 26% отриманої дози [63]

Що ж важливо при виборі засобу на основі ресвератролу для покращення репродуктивного здоров'я жінки?

По-перше, звернути увагу на використання саме транс-ресвератролу, як основного біологічно активного ізомеру.

По-друге, враховуючи позицію експертів, обирати транс-ресвератрол, який екстрагований з коріння горця японського.

По-третє, виходячи з даних публікацій, орієнтуватись на можливість забезпечити добове дозування на рівні 250-500 мг транс-ресвератролу.

По-четверте, орієнтуватись на GMP-стандарти виробництва (навіть для саплементів дієти), які забезпечують чітку відповідність дозування та безпечність при тривалому застосуванні.

Зважаючи на такі критерії, слід звернути увагу на вироблений українським GMP-підприємством препарат «РЕВЕРС», капсули якого містять 250 мг транс-ресвератролу.

Питання корекції метаболічних розладів, відновлення та збереження репродуктивного здоров'я і довголіття актуальні у роботі лікаря будь-якої спеціальності. Для досягнення поставлених цілей необхідними є розроблення та впровадження у практику нових патогенетично обґрунтованих стратегій із застосуванням безпечних інструментів, зокрема фітоалексину ресвератролу, що має доведені множинні позитивні терапевтичні та захисні ефекти на рівнях як окремої клітини, так і цілого організму.

НОВИНКА



Для покращення репродуктивного здоров'я та якості життя жінки

- 1 капсула містить 250 мг натурального транс-ресвератролу з екстракту коріння горця японського
- Дозування (250 мг) відповідає сучасним рекомендаціям та дозволяє індивідуально адаптувати схему призначення
- GMP-сертифікований процес виробництва



Виробник: ТОВ «ОМНІФАРМА» (Україна). Дієтична добавка.

Відомості про авторів

Кондратюк Валентина Костянтинівна – д-р мед. наук, проф., Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, м. Київ, ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України», м. Київ; тел.: (050) 334-53-87. *E-mail: kondratiuk1968valentina@gmail.com*

ORCID: 0000-0001-6220-2116

Кондратюк Катерина Олексіївна – канд. мед. наук, доцент, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ; тел.: (050) 353-98-94. *E-mail: kate.kondratiuk88@gmail.com*

ORCID: 0000-0001-5915-1821

Гаспарян Каріне Артурівна – аспірант, ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України», м. Київ; тел.: (050) 743-93-67. *E-mail: karine_gasp@ukr.net*

ORCID: 0000-0003-2894-1411

Горбань Наталія Євгенівна – д-р мед. наук, головний науковий співробітник, ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України», м. Київ; тел.: (050) 547-16-92. *E-mail: n.gorban@i.ua*

ORCID: 0000-0001-8175-6579

Трохимович Ольга Віталіївна – д-р мед. наук, керівник відділення планування сім'ї, ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України», м. Київ; тел.: (099) 411-22-00. *E-mail: o.trohimovich@gmail.com*

ORCID: 0000-0001-7423-528

Дзюба Галина Анатоліївна – канд. мед. наук, доцент, Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, м. Київ; тел.: (050) 608-65-21. *E-mail: dzuba_ga88@ukr.net*

ORCID: 0000-0002-2807-6352

Захурдаєва Лариса Дем'янівна – канд. мед. наук, Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, м. Київ; тел.: (067) 934-24-38. *E-mail: zachurdaevald@gmail.net*

ORCID: 0000-0002-5279-8238

Information about authors

Kondratiuk Valentyna K. – MD, PhD, DSc, Professor, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after Academician O.M. Lukyanova of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kyiv; tel.: (050) 334-53-87. *E-mail: kondratiuk1968valentina@gmail.com*

ORCID: 0000-0001-6220-2116

Kondratiuk Kateryna O. – MD, PhD, Associate Professor, OO Bogomolets National Medical University, Kyiv; tel.: (050) 353-98-94. *E-mail: kate.kondratiuk88@gmail.com*

ORCID: 0000-0001-5915-1821

Gasparyan Karine A. – MD, PhD student, SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after Academician O.M. Lukyanova of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kyiv; tel.: (050) 743-93-67. *E-mail: karine_gasp@ukr.net*

ORCID: 0000-0003-2894-1411

Gorban Nataliia Ye. – MD, PhD, DSc, Senior Researcher, Head of the Department of Medical and Psychosocial Problems of Family Health, SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after Academician O.M. Lukyanova of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kyiv; tel.: (050) 547-16-92. *E-mail: n.gorban@i.ua*

ORCID: 0000-0001-8175-6579

Trokhymovych Olha V. – MD, PhD, DSc, Head of Department of Family Planning, SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after acad. O.M. Lukyanova NAMS of Ukraine», Kyiv; tel.: (099) 411-22-00. *E-mail: o.trohimovich@gmail.com*

ORCID: 0000-0001-7423-528

Dzuba Galina A. – MD, PhD, Associate Professor, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv; tel.: (050) 608-65-21. *E-mail: dzuba_ga88@ukr.net*

ORCID: 0000-0002-2807-6352

Zachurdaeva Larysa D. – MD, PhD, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv; tel.: (067) 934-24-38. *E-mail: zachurdaevald@gmail.net*

ORCID: 0000-0002-5279-8238

ПОСИЛАННЯ

- Hales CM, Carroll MD, Fryar CD, Ogden CL. Prevalence of obesity and severe obesity among adults: United States, 2017-2018. *NCHS Data Brief.* 2020;360:1-8.
- Kelly T, Yang W, Chen CS, Reynolds K, He J. Global burden of obesity in 2005 and projections to 2030. *Int J Obes.* 2008;32:1431-7. doi: 10.1038/ijo.2008.102.
- Cook J, Caudell C, Cai B, Lane-Cordova AD. Perception of body mass index and health issues related to overweight/obesity in an outpatient women's clinic. *Women Health.* 2021;61(2):171-7. doi: 10.1080/03630242.2020.1831684.
- Ramlau-Hansen CH, Thulstrup AM, Nohr EA, Bonde JP, Sørensen TI, Olsen J. \ Subfecundity in overweight and obese couples. *Hum Reprod.* 2007;22(6):1634-7.
- Van der Steeg JW, Steures P, Eijkemans MJ, Habbema JDF, Hompes PGA, Burggraaf JM, et al. Obesity affects spontaneous pregnancy chances in subfertile, ovulatory women. *Hum Reprod.* 2008;23(2):324-8. doi: 10.1093/humrep/dem371.
- Talmor A, Dunphy B. Female obesity and infertility. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2015;29(4):498-506. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2014.10.014.
- Cena H, Chiovato L, Nappi RE. Obesity, Polycystic Ovary Syndrome, and Infertility: A New Avenue for GLP-1 Receptor Agonists. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020;105(8):e2695-709. doi: 10.1210/clinem/dgaa285.
- Macut D, Bjekić-Macut J, Rahelić D, Doknić M. Insulin and the polycystic ovary syndrome. *Diabetes Res Clin Pract.* 2017;130:163-70. doi: 10.1016/j.diabres.2017.06.011.
- Escobar-Morreale HF. Polycystic ovary syndrome: definition, aetiology, diagnosis and treatment. *Nat Rev Endocrinol.* 2018;14(5):270-84. doi: 10.1038/nrendo.2018.24.
- Paley CA, Johnson MI. Abdominal obesity and metabolic syndrome: exercise as medicine? *BMC Sports Sci Med Rehabil.* 2018;1(10):7. doi: 10.1186/s13102-018-0097-1.
- Deepika D, Sheel S. Abdominal Obesity, Adipokines and Non-communicable Diseases *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2020;203:105737. doi: 10.1016/j.jsbmb.2020.105737.
- Powell-Wiley TM, Poirier P, Burke LE. Obesity and Cardiovascular Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation.* 2021;143(21):e984-e1010. doi: 10.1161/CIR.0000000000000973.
- Silveira EA, Mohammadifard N, Sarrafzadegan N, de Oliveira C. Which Diets Are Effective in Reducing Cardiovascular and Cancer Risk in Women with Obesity? *Nutrients.* 2021;13(10):3504. doi: 10.3390/nu13103504.
- Marques MS, Freitas RF, Popoff DAV. Health conditions associated with over-

- weight in climacteric women. *PLoS One*. 2019;14(12):e0218497. doi: 10.1371/journal.pone.0218497.
15. Gonçalves JTT, Silveira MF, Campos MCC, Costa LHR. Overweight and obesity and factors associated with menopause. *Ciência & Saúde Coletiva*. 2015;21(4):1145-56. doi: 10.1590/1413-81232015214.16552015.
16. Szegda KL, Whitcomb BW, Purdue-Smithe AC, Boutot ME. Adult adiposity and risk of early menopause. *Hum Reprod*. 2017;32(12):2522-31. doi: 10.1093/humrep/dex304.
17. Bernardi L, Carnethon M, de Chavez P, Ikkena D, Neff L, Baird D, Marsh E. Relationship between obesity and anti-Müllerian hormone in reproductive-aged African American women. *Obesity (Silver Spring)*. 2017;25(1):229-35. doi: 10.1002/oby.21681.
18. Ko S-H, Kim H-S. Menopause-Associated Lipid Metabolic Disorders and Foods Beneficial for Postmenopausal Women. *Nutr*. 2020;12(1):202. doi: 10.3390/nu12010202.
19. Meeta M, Digumarti L, Agarwal N. Clinical Practice Guidelines on Menopause: An Executive Summary and Recommendations: Indian Menopause Society 2019-2020. *J Midlife Health*. 2020;11(2):55-95. doi: 10.4103/jmh.JMH.137.20.
20. Marlatt KL, Pitynski-Miller DR, Gavin KM. Body composition and cardiometabolic health across the menopause transition. *Obesity (Silver Spring)*. 2022;30(1):14-27. doi: 10.1002/oby.23289.
21. Ghulam A, Bonaccio M, Costanzo S. Psychological Resilience, Cardiovascular Disease, and Metabolic Disturbances: A Systematic Review. *Front Psychol*. 2022;13:817298. doi: 10.3389/fpsyg.2022.817298.
22. Hidalgo-Mora JJ, Cortés-Sierra L, García-Pérez M-Á. Diet to Reduce the Metabolic Syndrome Associated with Menopause. *Nutr*. 2020;12(10):3184. doi: 10.3390/nu12103184.
23. Min SH, Yang Q, Min SW. Are there differences in symptoms experienced by midlife climacteric women with and without metabolic syndrome? *Womens Health (Lond)*. 2022;18:17455057211083817. doi: 10.1177/17455057211083817.
24. Matsuda M, Shimomura I. Increased oxidative stress in obesity: implications for metabolic syndrome, diabetes, hypertension, dyslipidemia, atherosclerosis, and cancer. *Obesity Res Clinical Practice*. 2013;7(5):e330-e341. doi: 10.1016/j.orcp.2013.05.004.
25. Manna P, Jain SK. Obesity, Oxidative Stress, Adipose Tissue Dysfunction, and the Associated Health Risks: Causes and Therapeutic Strategies. *Metab Syndr Relat Disord*. 2015;13(10):423-44. doi: 10.1089/met.2015.0095.
26. Greathouse KL, Faucher MA, Hastings-Tolsma M. The Gut Microbiome, Obesity, and Weight Control in Women's Reproductive Health. *West J Nurs Res*. 2017;39(8):1094-119.
27. Mayneris-Perxachs J, Arnoriaga-Rodríguez M, Luque-Córdoba D. Gut microbiota steroid sexual dimorphism and its impact on gonadal steroids: influences of obesity and menopausal status. *Microbiome*. 2020;8(1):136. doi: 10.1186/s40168-020-00913-x.
28. Gao X, Zhang M, Xue J, Huang J, Zhuang R, Zhou X, et al. Body mass index differences in the gut microbiota are gender specific. *Front Microbiol*. 2018;9(1):1250. doi: 10.3389/fmicb.2018.011250.
29. Santos-Marcos JA, Rangel-Zuñiga OA, Jimenez-Lucena R, Quintana-Navarro GM, Garcia-Carpintero S, Malagon MM, et al. Influence of gender and menopausal status on gut microbiota. *Maturitas*. 2018;116:43-53. doi: 10.1016/j.maturitas.2018.07.008.
30. El Khoudary SR, Greendale G, Crawford SL, Avis NE, Brooks MM, Thurston RC. The menopause transition and women's health at midlife: a progress report from the Study of Women's Health Across the Nation (SWAN). *Menopause*. 2019;26(10):1213-227. doi: 10.1097/GME.0000000000001424.
31. Wang Y, He J, Liao M, Hu M, Li W, Ouyang H, Wang X, Ye T, Zhang Y, Ouyang L. An overview of Sirtuins as potential therapeutic target: Structure, function and modulators. *Eur. J. Med. Chem*. 2019;161:48-77. doi: 10.1016/j.ejmech.2018.10.028.
32. Kokot I, Piwowar A, Jędryka M, Kratz EM. Is There a Balance in Oxidative-Antioxidant Status in Blood Serum of Patients with Advanced Endometriosis? *Antioxidants (Basel)*. 2021;10(7):1097. doi: 10.3390/antiox10071097.
33. Bartosch C, Monteiro-Reis S, Almeida-Rios D. Assessing sirtuin expression in endometrial carcinoma and non-neoplastic endometrium. *Oncotarget*. 2016;7(2):1144-54. doi: 10.18632/oncotarget.6691.
34. Costa-Machado LF, Fernandez-Marcos PJ. The sirtuin family in cancer. *Cell Cycle*. 2019;18(18):2164-96. doi: 10.1080/15384101.2019.1634953.
35. Di Emidio G, Falone S, Artini PG. Mitochondrial Sirtuins in Reproduction. *Antioxidants (Basel)*. 2021;10(7):1047. doi: 10.3390/antiox10071047.
36. Vachharajani V, Liu T, Wang X, Hoth JJ, Yoza BK, McCall CE. Sirtuins Link Inflammation and Metabolism. *J Immunol Res*. 2016;2016:1-10. doi: 10.1155/2016/8167273.
37. Pålsson-McDermott EM, O'Neill LAJ. Targeting immunometabolism as an anti-inflammatory strategy. *Cell Res*. 2020;30:300-14. doi: 10.1038/s41422-020-0291-z.
38. Liu TF, Vachharajani V, Yoza BK, McCall CE. NAD⁺-dependent Sirtuin 1 and 6 Proteins Coordinate a Switch from Glucose to Fatty Acid Oxidation during the Acute Inflammatory Response. *J Biol Chem*. 2012;287:25758-69. doi: 10.1074/jbc.M112.362343.
39. Gehm BD. Resveratrol, a polyphenolic compound found in grapes and wine, is an agonist for the estrogen receptor. *Proc Natl Acad Sci U.S.A.* 1997;(94):14138-43. doi: 10.1073/pnas.94.25.14138.
40. Vazquez BN, Vaquero A, Schindler K. Sirtuins in female meiosis and in reproductive longevity. *Mol Reprod Dev*. 2020;87(12):1175-87. doi: 10.1002/mrd.23437.
41. Lee BH, Hwang SH, Choi SH, Kim HJ, Jung SW, Kim HS, et al. Resveratrol inhibits glycine receptor-mediated ion currents. *Biol Pharm Bull*. 2014;37(4):576-80. doi: 10.1248/bpb.b13-00808.
42. Baur JA, Sinclair DA. Therapeutic potential of resveratrol: the in vivo evidence. *Nat Rev Drug Discov*. 2006;5(6):493-506. doi: 10.1038/nrd2060.
43. Frombaum M. Antioxidant effects of resveratrol and other stilbene derivatives on oxidative stress and NO bioavailability: Potential benefits to cardiovascular diseases. *Biochimie*. 2012;94(2):269-76. doi: 10.1016/j.biochi.2011.11.001.
44. Zhang XH, Huang B, Choi SK, Seo JS. Anti-obesity effect of resveratrol-amplified grape skin extracts on 3T3-L1 adipocytes differentiation. *Nutr Res Pract*. 2012;6(4):286-93. doi: 10.4162/nrp.2012.6.4.286.
45. Murphy KP, Hendley MA, Patterson AT. Modulation of Adipocyte Size and Fat Pad Weight via Resveratrol Releasing Scaffolds Implanted into the Epididymal Adipose Tissue. *J Biomed Mater Res A*. 2021;109(5):766-78. doi: 10.1002/jbm.a.37063.
46. Kong XX. Resveratrol, an effective regulator of ovarian development and oocyte apoptosis. *J Endocrinol Invest*. 2011;34(11):374-81. doi: 10.3275/7853.
47. Rayalam S, Della-Fera MA, Baile CA. Synergism between resveratrol and other phytochemicals: implications for obesity and osteoporosis. *Mol Nut. Food Res*. 2011;55(8):1177-85. doi: 10.1002/mnfr.201000616.
48. Shojaei-Zarghani S, Rafraf M. Resveratrol and markers of polycystic ovary syndrome: a systematic review of animal and clinical studies. *Answer science*. 2021;1-11. doi: 10.1007/s43032-021-00653-9.
49. Banaszewska B, Wrotyńska-Barczyńska J, Spaczynski RZ, Pawelczyk L, Duleba AJ. Effect of resveratrol on polycystic ovary syndrome: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *J. Klin. Endocrinol. Metab*. 2016;101:4322-8. doi: 10.1210/je.2016-1858.
50. Furat RS, Kurnaz OS, Eraldemir C, Sezer Z, Kum T, Ceylan S, Guzel E. Effect of resveratrol and metformin on ovarian reserve and ovarian ultrastructure in PCOS: an experimental study. *J Yaichnyk Res*. 2018;11:55. doi: 10.1186/s13048-018-0427-7.
51. Novakovic R, Rajkovic J, Gostimirovic M. Resveratrol and Reproductive Health Life (Basel). 2022;12(2):294. doi: 10.3390/life12020294.
52. Brenjian S, Moini A, Yamini N. Resveratrol treatment in patients with polycystic ovary syndrome decreased pro-inflammatory and endoplasmic reticulum stress markers. *Am J Reprod Immunol*. 2020;83(1):13186. doi: 10.1111/aji.13186.
53. Panti AA, Shehu CE, Saidu Y, Tunau KA, Nwobodo EI. Oxidative stress and outcome of antioxidant supplementation in patients with polycystic ovarian syndrome (PCOS). *Int J Reprod Contracept Obstet Gynecol*. 2018;7:1667.
54. Bahramrezaie M, Amidi F. Effects of resveratrol on VEGF & HIF1 genes expression in granulosa cells in the angiogenesis pathway and laboratory parameters of polycystic ovary syndrome: a triple-blind randomized clinical trial. *J Assist Reprod Genet*. 2019;36(8):1701-12. doi: 10.1007/s10815-019-01461-6.
55. Chen M, He C. Resveratrol ameliorates polycystic ovary syndrome via transzonal projections within oocyte-granulosa cell communication. *Theranostics*. 2022;12(2):782-95. doi: 10.7150/thno.67167.
56. Ghowsi M, Khazali H. The effect of resveratrol on oxidative stress in the liver and serum of a rat model of polycystic ovary syndrome: An experimental study. *Int J Reprod Biomed*. 2018;16(3):149-58.
57. Nishigaki HT, Tsuzuki-Nakao T, Okada H. Hypoxia: the role of SIRT1 and the protective effect of resveratrol on ovarian function. *Reprod Med Biol*. 2022;21(1).
58. Sun Y-L, Tang S-B, Shen W. Roles of Resveratrol in Improving the Quality of Postovulatory Aging Oocytes In Vitro. *Cells*. 2019;9(10):1132. doi: 10.3390/cells8101132.
59. Konings E, Timmers S, Boekschoten MV, Goossens GH, Jocken JW, Afman LA, et al. The effects of 30 days resveratrol supplementation on adipose tissue morphology and gene expression patterns in obese men. *Int J Obes (Lond)*. 2014;38(3):470-3. doi: 10.1038/ijo.2013.155.
60. Tiao MM, Lin YJ, Yu HR, Sheen J-M, Lin I-C, Lai Y-J, et al. Resveratrol ameliorates maternal and post-weaning high-fat diet-induced nonalcoholic fatty liver disease via renin-angiotensin system. *Lipids Health Dis*. 2018;17(1):178. doi: 10.1186/s12944-018-0824-3.
61. Li YR, Li S, Lin CC. Effect of resveratrol and pterostilbene on aging and longevity. *Biofactors*. 2018;44(1):69-82.
62. Zhou DD, Luo M, Huang SY. Effects and Mechanisms of Resveratrol on Aging and Age-Related Diseases. *Oxid Med Cell Longev*. 2021;2021:9932218. doi: 10.1155/2021/9932218.
63. Soleas GJ, Yan J, Goldberg D.M. Ultrasensitive assay for three polyphenols (catechin, quercetin and resveratrol) and their conjugates in biological fluids utilizing gas chromatography with mass selective detection. *J. Chromatogr. B: Biomed. Sci. Appl*. 2001; 757(1):161-72.

Стаття надійшла до редакції 17.06.2022. – Дата першого рішення 23.06.2022. – Стаття подана до друку 18.07.2022

Випадіння волосся у жінок: патофізіологічні, діагностичні і терапевтичні аспекти

С.В. Возіанова¹, Л.А. Болотна², О.І. Саріан²

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

²Харківська медична академія післядипломної освіти

У статті представлений огляд сучасних українських та зарубіжних наукових публікацій з питань патогенезу, клінічних проявів та діагностики випадіння волосся за жіночим типом (ВВЖТ), що є поширеним видом втрати волосся, частота якого підвищується з віком. Розглянуто питання щодо термінології, поширеності захворювання, факторів ризику втрати волосся. Підкреслено, що ВВЖТ є клінічною проблемою, у пацієнток доцільно уточнювати коморбідний профіль та проводити скринінг метаболічних порушень.

Повного розуміння патофізіології ВВЖТ поки немає. Є докази залучення до процесу випадіння волосся у жінок гормональних, генетичних та екологічних факторів. Надано сучасні відомості щодо системних гормональних порушень при захворюваннях яєчників, надниркових залоз у жінок, значення розладів андрогензалежних механізмів регуляції циклу росту волоссяного фолікула. Привернуто увагу до генетичних розладів при ВВЖТ. Розглянуто роль ростових факторів, цитокінів, мікрозапалення, дефіциту заліза, перифолікулярного фіброзу, оксидантного стресу у процесі регресії волоссяного фолікула.

ВВЖТ характеризується як нерубцева алопеція, що розвивається внаслідок прогресуючої мініатюризації волоссяних фолікулів і подальшого зменшення кількості волосся, особливо у центральній (лобній і тім'яній) ділянці волосистої частини голови, поступової заміни довгого термінального волосся коротким пушковим (велюсним) волоссям. Представлено три моделі жіночого типу втрати волосся, сучасну класифікацію за стадіями прогресування, що використовується у практиці, можливі причини клінічних відмінностей алопеції у чоловіків та жінок.

Наведені основні напрямки діагностики (анамнез, клінічне та лабораторне обстеження, спеціальні дерматологічні тести), акцентовано увагу на можливостях сучасного неінвазивного діагностичного методу дерматоскопії. Фармакотерапія, рекомендована на підставі доказової медицини, обмежена двома препаратами – топічним міноксидилом і системним фінастеридом. Доведена необхідність міждисциплінарного підходу до ведення хворих із ВВЖТ.

Ключові слова: випадіння волосся за жіночим типом, патогенез, клініка, діагностика, лікування.

Women's hair loss: pathophysiological, diagnostic and therapeutic aspects

S.V. Vozianova, L.A. Bolotna, O.I. Sarian

The article presents a review of modern ukrainian and foreign publications on the pathogenesis, clinical manifestations and diagnostics of female pattern hair loss (FPHL), which is a common type of hair loss and its frequency increases with age. The questions of terminology, disease prevalence, and risk factors of hair loss are considered. It is emphasized that FPHL is a clinical problem and that it is advisable to clarify the comorbid profile of female patients and to screen for metabolic disorders. There is still no complete understanding of the pathophysiology of FPHL. There is evidence that hormonal, genetic, and environmental factors are involved in the process of hair loss in women. Current data concerning systemic hormonal disturbances in ovarian and adrenal gland diseases in women as well as the importance of disorders of androgen-dependent mechanisms of regulation of the hair follicle growth cycle are presented. The attention is drawn to genetic abnormalities in the case of FPHL. The role of growth factors, cytokines, microinflammation, iron deficiency, perifollicular fibrosis, oxidative stress in regression of the hair follicle is considered.

FPHL is characterized as non-scarring alopecia, which develops due to progressive miniaturization of hair follicles and further hair reduction, especially in the central (frontal and parietal) scalp, gradual replacement of long terminal hair by short pubic (vellus) hair. Three models of female hair loss, modern classification according to the stages of progression used in practice, possible causes of clinical differences in alopecia in men and women are presented.

The main directions of diagnostics (history, clinical and laboratory examination, special dermatological tests) are outlined, the possibilities of modern noninvasive diagnostic method of dermoscopy are emphasized. Pharmacotherapy, recommended on the basis of evidence-based medicine, is limited to two drugs – topical minoxidil and systemic finasteride. The necessity of interdisciplinary approach to the management of patients with FPHL has been proved.

Keywords: female pattern hair loss, pathogenesis, clinical manifestations, diagnosis, therapy.

Випадіння, стоншення волосся і зменшення його густоти викликають занепокоєння в осіб будь-якого віку та статі, особливо у жінок соціально активного віку. За даними літератури, щорічно кількість хворих, які звертаються до дерматолога з алопецією (патологічне випадіння волосся у певних зонах голови

чи тулуба), неухильно збільшується [1, 2, 3]. Випадіння волосся не слід розглядати лише як скаргу косметичного характеру, це складна клінічна проблема, що часто зумовлює діагностичні труднощі для лікарів.

Волосся є маркером багатьох патологічних процесів, зміна його стану може бути пов'язана з анемією,

гіпо- і гіпертиреозом, гострими та хронічними інфекційними хворобами, пухлинами гонад та ін. Крім того, захворювання волосся суттєво впливають на самопочуття і якість життя хворого [4, 5]. Одним з прикладів є індуковане хіміотерапією швидке випадіння майже усього волосся на голові у пацієнток з раком грудної залози, яке сприймається психологічно складніше, ніж втрата грудей або вогнищеве випадіння волосся [6, 7].

Згідно із статистичними даними, понад 70% жінок з віком стикаються з проблемою дифузної втрати волосся [4, 8], яка у більшості випадків відбувається при телогенному облисінні (телоген ефлювіум) та при випадінні волосся за жіночим типом (ВВЖТ). ВВЖТ є однією з поширених форм захворювань волосся у дорослих жінок, яке спостерігають не тільки дерматологи, а й лікарі іншого профілю, у тому числі гінекологи [2, 9]. З приводу алопеції, особливо у поєднанні з гірсутизмом, акне, порушеннями менструального циклу, дерматологи часто скеровують пацієнток до гінеколога з метою виключення синдрому полікістозних яєчників (СПКЯ) та інших розладів ендокринної системи.

ВВЖТ є нерубцевою дифузною алопецією, характеризується втратою (порідінням) і стоншенням волосся, особливо у центральній (тім'яній) зоні волосистої частини голови, тоді як фронтальна (лобна) лінія росту волосся зазвичай зберігається [1, 10, 11, 12]. Без лікування відбувається повільне зменшення густоти волосся на голові, яке не прогресує до повного облисіння.

Захворювання має багато назв – андрогенетична алопеція, андрогенна алопеція, жіноча алопеція. Спочатку для характеристики випадіння волосся використовували термін «дифузна алопеція у жінок». Після 1942 року, коли Джеймс Гамільтон продемонстрував участь андрогенів у розвитку класичного типу облисіння у чоловіків, застосовували термін «андрогенетична алопеція», щоб підкреслити зв'язок гормонального і генетичного факторів у розвитку патологічного стану. Сьогодні уявлення про патофізіологію і фенотипічні прояви хвороби розширено, переважно застосовується термін «випадіння волосся за жіночим типом» [13, 14, 15].

ВВЖТ розвивається внаслідок прогресуючої мініатюризації волоссяних фолікулів (ВФ). ВФ – це критичний орган, утворений взаємодією між епідермісом і дермою, має складну структуру і характеристики періодичного росту [4, 16, 17]. ВФ є самовідновлюваним мініорганом, при цьому цикл фолікула шкіри голови триває декілька років і включає основні фази: анаген (ріст і ремоделювання), катаген (регрес), телоген (спокій або відпочинок), екзоген (випадіння) (рис. 1).

Нещодавно описана нова фаза – кеноген (проміжок між спустощенням фолікула і ростом нового волосся). На сьогодні встановлено молекулярні механізми контролю та ініціації росту ВФ, а також роль регуляторів переходу фолікула з однієї фази в іншу. При цьому найбільш доведено гормональний вплив на циклічну діяльність ВФ, тому що його структурні компоненти мають рецептори до статевих гормонів, гормонів щитоподібної залози, глюкокортикоїдів тощо [16, 18, 19]. Випадіння волосся у більшості випадків спричинене змінами циклу росту волосся.

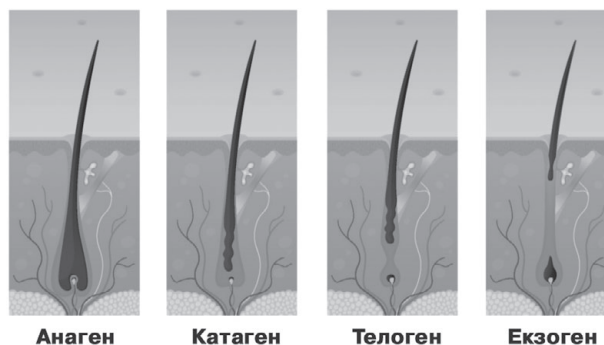


Рис. 1. Фази росту волосся

Епідеміологія

Початкові симптоми можуть з'явитися у підлітковому віці і призвести до тяжкої алопеції з характерними клінічними проявами, але захворюваність на ВВЖТ зростає з віком. Зазвичай дебют випадіння волосся припадає на репродуктивний період, може асоціюватися з менопаузою [12, 15, 20, 21]. Жінки в постменопаузі мають значно менший діаметр волоссяного волокна, щільність і швидкість росту волосся на лобній частині голови, ніж жінки у пременопаузі, що свідчить про вплив гормональних ефектів менопаузи на стан волосся [22, 23].

Відомості про частоту алопеції у жінок різняться – від 20 до 90% усіх випадків втрати волосся пов'язані з менш помітними проявами і несвоечасною діагностикою. Серед здорових жінок майже 12% відзначають певний ступінь лобної та/або лобно-тім'яної втрати волосся у віці 29 років, 25% – у 49 років, 41% – до 69 років, 50% – до 79 років і 57% мають прояви алопеції у віці понад 80 років [4, 7, 13].

На підставі віку дебюту ВВЖТ поділяють на дві форми: з раннім початком (від періоду статевого дозрівання до 36 років) і пізнім початком (понад 36 років), які можуть поєднуватися/не поєднуватися з гіперандрогенією. Збільшення поширеності ВВЖТ в усіх вікових групах сьогодні пов'язують з використанням на практиці такого чутливого неінвазивного діагностичного методу, як дерматоскопічна ідентифікація мініатюризації волосся.

Під час обстеження 26 226 жінок Тайваню з ВВЖТ [24] встановлено можливі фактори ризику. Визначено позитивну асоціацію між ВВЖТ та індексом маси тіла > 26 кг/м², глюкозою натще > 110 мг%, статевим дозріванням до 16 років, використанням оральних контрацептивів довше одного року і перебуванням на сонці більше 16 год на тиждень. Проте у жінок, які годували груддю, уникали перебування на сонці або мали менструальний цикл коротше 35 днів визначено меншу ймовірність розвитку захворювання. Ці дані свідчать про більш високий вплив естрогену та його позитивну кореляцію з ВВЖТ, що свідчить про потенційний епігенетичний контроль дерматозу.

Численні дослідження продемонстрували зв'язок між ВВЖТ, особливо з раннім початком, і метаболічним синдромом (ожиріння, резистентність до інсуліну, артеріальна гіпертензія, дисліпідемія та ін.) [25,

26]. ВВЖТ є незалежним фактором ризику розвитку цукрового діабету, атеросклерозу і смертності від серцево-судинних захворювань.

Нещодавно визначено, що наявність випадіння волосся, особливо у чоловіків («знак Gbgrin»), є фактором розвитку тяжкого перебігу COVID-19. Вважається, що механізм цієї асоціації пов'язаний з андроген-опосередкованою активізацією трансмембранної серинової протеази 2, що полегшує проникнення SARS-CoV-2 у клітини через рецептори ангіотензинперетворювального ферменту [27]. У великому популяційному дослідженні (n=4532) за участю пацієнтів з діагностованим раком передміхурової залози і COVID-19 встановлено, що хворі, які отримували антиандрогенну терапію, мали значно нижчий ризик зараження COVID-19, ніж ті, які не отримували лікування [28].

Випадіння волосся у жінок справляє значний психосоціальний вплив, може стати причиною психологічного стресу [29]. Унаслідок облісіння пацієнтки відчувають тривожність, незадоволеність зовнішнім виглядом, мають низьку самооцінку, нав'язливі ідеї, часто змінюють зачіску, одяг або уникають світських зустрічей [5, 30]. Визначено, що 40% опитаних жінок з ВВЖТ мають конфлікти у сім'ї, 63% – проблеми з працевлаштуванням і кар'єрою [12].

Отже, важлива рання діагностика не тільки ВВЖТ, а й коморбідних станів, щоб зупинити прогресування захворювання і розвиток психічних і метаболічних порушень.

Патофізіологія

Повного розуміння патофізіології ВВЖТ поки немає. Є докази залучення до процесу випадіння волосся у жінок гормональних, генетичних та, імовірно, екологічних факторів [10, 11, 13, 19].

Відомо, що андрогени впливають на ріст волосся на шкірі волосистої частини голови, ще Гіппократ (V ст. до н. е.) спостерігав відсутність алопеції у євнухів. Доведено, що випадіння волосся за чоловічим типом є андрогензалежним, оскільки пов'язано зі змінами вмісту андрогенів (тестостерону і дигідротестостерону – ДГТ), експресії їхніх рецепторів та відповідає на антиандрогенну терапію [9].

Механізми, опосередковані андрогенами, ймовірно, задіяні у випадінні волосся у деяких жінок, але роль андрогенів менш зрозуміла і чітко не визначена [3, 20]. Вважають, що у жінок провідне значення має підвищення рівнів андростендіону, дегідроепіандростерону і вільного тестостерону [12].

Андростендіон, який здебільшого виробляється в яєчниках і надниркових залозах, перетворюється на тестостерон за допомогою 17 β -гідроксистероїддегідрогенази і надалі шляхом циркуляції досягає цільових тканин. Один зі шляхів метаболізму андрогенів у тканинах (шкірі, підшкірній клітковині, ендокринних органах) передбачає їхнє перетворення в естрогени шляхом ароматизації за допомогою цитохром P450 ароматази.

Ферменти, що метаболізують андрогени (5 α -редуктаза I і II типу, ароматаза P450 аром), локалізовані у різних частинах ВФ [4, 7]. Тестостерон, що циркулює або метаболізується у ДГТ за допомогою ферменту

5 α -редуктази, зв'язується з внутрішньоклітинним андрогенним рецептором (АР) у шкірному сосочку і волосяній цибуліні. Надмірна активація рецепторів при алопеції призводить до мініятуризації фолікулів насамперед за рахунок дії ДГТ, який має у п'ять разів більшу спорідненість до АР, ніж тестостерон, може активувати і рецептор, і експресію відповідного гена. ДГТ може порушувати цикл ВФ і через сигнальний Wnt-шлях [31, 32].

Унаслідок таких порушень відбувається скорочення послідовних анагенних циклів. Патогістологічні зразки шкіри волосистої частини голови при ВВЖТ дозволяють визначити знижене співвідношення анагенного до телогенного волосся до 5:0 за норми 12:1 [7, 14, 33].

Більш виражене полісіння у чоловіків порівняно з жінками пояснюється високим вмістом андрогенів у крові, більшою кількістю внутрішньоклітинних АР, особливо у фронтальній зоні; більш високим рівнем 5 α -редуктази у шкірі скальпа [13, 21].

У більшості пацієнток з ВВЖТ не виявлено клініко-лабораторних ознак гіперандрогенізму, лише в одній третині жінок спостерігається збільшений рівень андрогенів при ендокринних захворюваннях (СПКЯ, гіперпролактинемія, гіперплазія надниркових залоз, пухлини яєчників і надниркових залоз), зниженні вмісту глобуліну, що зв'язує статеві гормони (ГЗСГ), застосуванні контрацептивних препаратів з високим андрогенним потенціалом або інших засобів (тестостерон і його ефіри, местеролон, анаболічні стероїди, циметидин, аргінін, кетоконазол, кортикостероїди) [9, 34].

У 70% випадків причиною гіперандрогенії є СПКЯ. ВВЖТ має значний діапазон поширеності (3,2–34,8%) у пацієнток з СПКЯ, при цьому середній показник становить 22–28%, що значно перевищує частоту у відповідній за віком популяції без синдрому [35, 36].

Гіперандрогенія не може бути єдиним патофізіологічним механізмом при ВВЖТ, повідомлялося про випадки розвитку ВВЖТ у пацієнтів із синдромом повної нечутливості до андрогенів [37]. У жінок рівень ароматази P450 у крові у декілька разів перевищує такий у чоловіків, тим самим забезпечує меншу силу впливу андрогенів на органи-мішені. Формування полісіння у пацієнтів з нормальним рівнем андрогенів може відбуватися за рахунок генетично зумовленої посиленої чутливості АР фолікулів до дії андрогенів, локального тканинного порушення метаболізму андрогенів [12, 19].

Роль циркулюючих естрогенів у розвитку ВВЖТ також незрозуміла. Рецептор естрогену- β експресується у ВФ людини, а естрогени чинять стимулювальну дію на утворення волосяного стрижня і проліферацію кератиноцитів волосяного матриксу з подовженням фази анагену у культивованих чоловічих ВФ. Непрямі докази захисного ефекту естрогенів на ріст волосся пов'язаний зі збільшенням поширеності ВВЖТ після менопаузи, повідомленнями про випадіння волосся у жінок, які вживають тамоксифен або інгібітори ароматази для лікування раку грудної залози [4, 38].

Відомості суперечливі, не доведено, стимулює чи пригнічує естроген ріст ВФ. Дослідження на мишах із оваріоектомією, що слугують моделлю постменопаузального ВВЖТ, продемонстрували, що зниження

рівня естрогену призводить до випадіння волосся [39]. Цілком імовірно, що інші неандрогенні фактори можуть відігравати певну роль у патогенезі ВВЖТ [11].

Випадіння волосся за чоловічим і жіночим типами є полігенним, що пояснює їхню високу поширеність і різноманітність клінічних фенотипів. Епігенетичні модифікації можуть змінювати генетичну сприйнятливість [32]. У родичів жінок з алопецією (батьків або братів і сестер віком понад 30 років) втрата волосся встановлена у 21%, у чоловіків – у 54% випадків. Особливо часто уражалися члени сім'ї (40–54%) при ранньому початку ВВЖТ [11, 21].

Генетичні варіації, пов'язані з геном AR, чітко асоційовані з розвитком і ступенем тяжкості випадіння волосся за чоловічим типом. Вагомим доказом того, що гени задіяні у процесі втрати волосся, є наявність поліморфізму AR, розташованого на довгому плечі X-хромосоми (Xq11-12). Нещодавно визначено, що у внутрішньоклітинних AR значно зросла кількість локусів генів, асоційованих з випадінням волосся у чоловіків [40].

Проте існує менше доказів ролі гена AR у жінок, ніж у чоловіків, з алопецією. Вивчення зв'язку між ВВЖТ та AR виявилось складним, оскільки рецептор локалізований на X-хромосомі, що зазнає інактивзації у жінок. Дослідження інших генетичних асоціацій (гени ароматази CYP19A1, рецептора естрогену- α , 5 α -редуктази I типу та інсуліноподібного фактора росту-2) виявило, що з ВВЖТ достовірно пов'язаний алейний варіант CYP19A1 [41]. Аналіз епільованого волосся у жінок з ВВЖТ виявив слабку експресію ароматази [16], зниження локальної біодоступності естрогену та збільшення співвідношення андрогену до естрогену, що впливає на мініатюризацію ВФ.

Клінічні відмінності алопеції в осіб різної статі певною мірою пояснюються тим, що у жінок у тим'яній зоні волосистої частини голови більш високий рівень 5 α -редуктази II типу, у фронтальній зоні – на 40% зменшена експресія рецепторів до андрогенів, приблизно втричі нижчий рівень 5 α -редуктази II типу і у 3–5 разів вищий вміст її ферменту-антагоніста – цитохром P450 ароматази, що трансформує у ВФ тестостерон в естрадіол, а ДГТ – в естрон, при цьому, безсумнівно, також позначається інгібуюча дія прогестерону на обидві ізоформи 5 α -редуктази [21].

Точна причина процесу регресії ВФ невідома. Прискорювати перехід волосся з анагенної в катагенну фазу може зниження експресії інсуліноподібного фактора росту-1, основного фактора росту фібробластів, фактора росту ендотелію судин і посилення експресії цитокінів, що сприяють апоптозу (трансформівного фактора росту- β , інтерлейкіну-1 α і фактора некрозу пухлини- α). Але роль цих молекул ще остаточно не визначена у патогенезі ВВЖТ [17, 22, 42].

Зв'язок між ВВЖТ і низькими запасами заліза є спірним. Деякі дослідження продемонстрували зниження рівня феритину у пацієток порівняно з контролем [43]. Сьогодні у механізмі розвитку ВВЖТ розглядається роль мікрозапалення ВФ внаслідок змін мікробіому шкіри голови, оксидантного стресу, продукування радикальних форм кисню та оксиду азоту під

впливом хімічних подразників (фарб та інших засобів догляду за волоссям), забруднюючих речовин, паління та ультрафіолетового опромінення [13, 22].

Увага приділяється ролі додаткових органів, розташованих у безпосередній близькості до ВФ, – м'язу, що піднімає волосся, і сальній залозі. Запропоновано гіпотезу, що втрата з'єднання м'яза із ВФ керує процесом мініатюризації при алопеції і призводить до її незворотності, на відміну від оборотного процесу, що спостерігається при гніздовій алопеції. Висловлено припущення, що цей м'яз замінюється жировою тканиною, що може призвести до виснаження запасів стовбурових клітин або клітин-попередників у мезенхімі фолікула [44].

Згідно з новими аспектами значення ДГТ у патогенезі алопеції припускають, що гормон є комедіатором перифолікулярного фіброзу ВФ, збільшення кількості колагенових волокон, посилення кальцифікації капілярів, зниження черезшкірної оксигенації на 60%, ініціює синтез трансформівного фактора росту- β , що не тільки пригнічує проліферативну активність кератиноцитів, а й стимулює синтез каспаз і спричиняє швидкий перехід фолікула у фазу катагену [23]. Такі умови реконструюють тканини, що оточують волосся (обмеження простору росту фолікула, постачання кисню і живильних речовин).

Яким би не був патогенетичний шлях, при ВВЖТ скорочується фаза анагену з одночасним збільшенням кількості волосся у фазі телогену, подовжується фаза кеногену, що призводить протягом тривалого часу (не однієї зміни фаз циклу волосся) до зменшення розміру фолікула, діаметра, пігментації і довжини волосся (мініатюризації волосся). Отже, довге термінальне волосся поступово замінюється коротким пушковим (вельосним) волоссям [4, 17, 20, 33].

На відміну від чоловіків, мініатюризація ВФ у жінок не є рівномірною та інтенсивною, отже, немає повного облісіння, крім дуже рідкісних випадків. Процес мініатюризації може супроводжуватися легким або помірним лімфогістіоцитарним запальним інфільтратом у зоні воронки ВФ [43, 45].

Клінічні варіанти

Для жіночого типу випадіння волосся характерні три різні моделі (рис. 2), перші дві є поширеними, третя – спостерігається рідко [4, 10, 20].

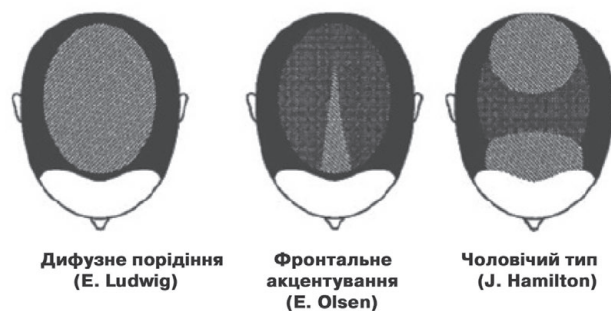


Рис. 2. Моделі втрати волосся у жінок



Рис. 3. Випадіння волосся за жіночим типом (E. Ludwig)

ВВЖТ характеризується дифузним стоншенням/порідінням волосся центрально-тім'яної зони (рідше – скроневої і лобної) при збереженні лобної лінії росту волосся, зменшення загального об'єму волосся. Якщо випадіння прогресує, шкір голови стає більш або значно видимою. Пацієнтки можуть скаржитися на болісність, парестезії у ділянці волосистої частини голови.

Існує дві класифікації, що характеризують цю модель: тристадійна шкала E. Ludwig (1977), частіше використовується, і п'ятистадійна шкала R. Sinclair (2005).

За класифікацією E. Ludwig виділяють 3 стадії захворювання:

- I стадія – порідіння волосся втім'яній зоні, фронтальна смужка шириною 1–3 см залишається незмінною;
- II стадія – явне порідіння волосся утім'яній зоні;
- III стадія – виражене порідіння волосся на широких ділянках фронтотемпоральної області, волосся фронтальної частини залишається незмінним (рис. 3).

Прогресування від I до III стадії відбувається дуже повільно, але прискорюється у постклімактеричний період.

Випадіння I стадії спостерігається у молодих жінок з синдромом САНА (себорея, акне, гірсутизм, алопеція), як правило, адrenalового походження або за рахунок підвищеної чутливості ВФ до андрогенів. Синдром може бути сімейним (конституційним), змін біохімічних показників крові немає.

Уважається, що розвиток II стадії облісіння у жінок свідчить про наявність гіперандрогенії, зазвичай яєчникового або наднирковозалозного генезу (СПКЯ, яєчникомова чи адrenalова форма САНА-синдрому). Біохімічні дослідження крові можуть продемонструвати надлишок андростендіону, вільного тестостерону та андростендіолу глюкуроніду, дегідроепіандростерону сульфату, співвідношення лютеїнізуючого і фолікулостимулюючого гормонів (ЛГ/ФСГ), нормальний чи знижений рівень ГЗСГ.

Облісіння III стадії спостерігається частіше у перименопаузі, у жінок із захворюваннями надниркових залоз (можливо, неопластичного характеру), супроводжується високим рівнем андростендіону, дегідроепіандростерону сульфату, вільного тестостерону, іноді пролактину (гіперпролактинемічний САНА-синдром) і завжди андростендіолу глюкуроніду.

Можливий варіант ВВЖТ за типом «різдвяної ялинки» (E. Olsen, 1999), полісіння поступово формується

вздовж центрального проділу на тім'ї з переважним розрідженням волосся ближче до фронтальної зони, але зі збереженням межі росту волосся у лобній зоні (рис. 4). Може розвиватися як при надлишку, так і за нормально-го рівня андрогенів у крові жінок. Виділяють три стадії:

- I – помірне порідіння волосся;
- II – більш виражене порідіння у поєднанні з дифузною втратою волосся;
- III – зміни дуже виражені, привертає увагу дифузне порідіння волосся.

Іноді у жінок втрата волосся може відбуватися і за чоловічим типом облісіння (J. Hamilton, 1951; O. Norwood, 1975) – до і у період менопаузи (відповідно у 13% і 37% випадків), при гіперандрогенії яєчникового і наднирковозалозного генезу (синдром стійкого адrenalархе або адrenalовий САНА-синдром, вроджена гіперплазія кори надниркових залоз, СПКЯ, пухлини). Стоншення волосся утім'яній зоні супроводжується бітемпоральними (скроневиими) залісинами.

Розроблено нову класифікацію (W. Lee, 2011), відому як BASP (базова і специфічна), що дозволяє класифікувати типи випадіння волосся незалежно від статі хворого.

Діагностика

Рання діагностика та лікування є бажаними, оскільки дозволяють виявити уражливих пацієнтів з раннім початком ВВЖТ, призупинити прогресування стоншення і втрату волосся. Повне відновлення первинного вигляду волоссяного покриву у переважній більшості випадків неможливе.

ВВЖТ зазвичай діагностують клінічно. Діагностика складається з наступних етапів:

- оцінювання анамнестичних даних (вік початку, тривалість і динаміка алопеції, провокувальні фактори протягом попередніх 3–6 міс, сімейний анамнез щодо алопеції, наявність симптомів гіперандрогенії, гінекологічний анамнез, супутні захворювання, вживання ліків);
- оцінювання клінічних даних на підставі огляду волосистої частини голови, шкіри обличчя і тулуба, нігтів та наявності/відсутності ознак гіперандрогенії (гірсутизм, стійкі акне, себорея, чорний акантоз, порушення менструального циклу, безпліддя);
- лабораторні дослідження (вільний та загальний тестостерон, дегідроепіандростерон, дегідроепіандростерону сульфат, ФСГ, ЛГ).

Якщо анамнез і клінічне обстеження свідчать про надлишок андрогенів, рекомендується міждисциплінарний підхід з участю гінекологів, ендокринологів і



Рис. 4. Випадіння волосся за жіночим типом (фронтальна акцентуація)

дерматологів згідно з Європейськими рекомендаціями S1 щодо діагностичного оцінювання андрогенетичної алопеції у чоловіків, жінок та підлітків (2011) [20]. Доцільно визначати індекс вільного андрогену [ІВА = загальний тестостерон (нмоль/л¹) × 100/глобулін, що пов'язує статеві гормони (нмоль/л¹)] і рівень пролактину. Залежно від результатів може знадобитися подальше дослідження для виключення вродженої гіперплазії надниркових залоз, андрогенсекретувальних пухлин чи синдрому Кушинга (17-гідроксипрогестерон, ФСГ, естрадіол, кортизол), галактореї (пролактин) [3, 35].

Для виключення інших причин випадіння волосся, наявність яких без лікування може вплинути на ефективність терапії ВВЖТ, проводять визначення функції щитоподібної залози (тиреотропний гормон, тироксин, антимікросомні та антитиреоглобулінові антитіла); скринінг запасів заліза (сироватковий феритин, сироваткове залізо та загальну здатність зв'язувати залізо), рівнів вітаміну D, цинку [15, 21].

У жінок із раннім початком ВВЖТ рекомендовано виключати компоненти метаболічного синдрому (артеріальну гіпертензію, цукровий діабет, атеросклеротичне ураження судин), зважаючи на підвищені кардіометаболічні ризики, пов'язані з СПКЯ, і проводити відповідне обстеження [34, 35].

Існують спеціальні дерматологічні тести (тест на витягування волосся, стандартний і модифікований тест миття голови, трихограма, дерматоскопія), які дозволяють диференціювати різні види випадіння волосся [13, 20]. Слід пам'ятати, що жінки з посиленням випадінням волосся можуть страждати на декілька захворювань – ВВЖТ і телогенну алопецію (гостру чи хронічну).

Трихоскопія або дерматоскопія волосся і шкіри голови є неінвазивним дослідженням з високою специфічністю (98%) [13, 15]. Цей діагностичний інструмент корисний для діагностики ВВЖТ, особливо ранньої стадії, і своєчасного призначення терапії. Характерні дерматоскопічні ознаки: гетерогенність товщини волосся зі збільшеною кількістю мініатюризованого волосся, особливо у лобно-тім'яній ділянці, наявність пушкового волосся, перевага волоссяних фолікулів, що містять лише один волоссяний стрижень, жовті точки, перифолікулярна пігментація.

Біопсія шкіри голови є інвазивним методом діагностики, зазвичай необов'язковим, який проводять у складних діагностичних випадках.

Лікування

Системна і місцева терапія ВВЖТ повинна враховувати патогенез захворювання, клінічні прояви дерматозу, індивідуальну фонову патологію. Принципи і засоби лікування жінок та чоловіків з андрогенетичною алопецією викладено у рекомендаціях на підставі доказів (S3) Європейського дерматологічного форуму (2018) [46]. Основними видами терапії ВВЖТ є системне застосування гормональних препаратів та місцеве – міноксидилу, аналогів простагландину, альфатрадіолу та ін.

Важливо сформулювати у пацієнтки реалістичні очікування від запропонованої терапії, основною метою

якої є призупинення прогресування стоншення та втрати волосся (тобто підтримка наявної густоти волосся), при цьому підкреслити, що повне відновлення первинного вигляду волоссяного покриву зазвичай неможливе. Хвора повинна розуміти, що лікування досить тривале, можуть знадобитися місяці, щоб побачити значне покращення.

Завданнями системної (антиандрогенної) терапії є гальмування підвищеного продукування андрогенів у яєчниках, надниркових залозах та утворення з тестостерону активного метаболіту ДГТ, зменшення гонадотропної стимуляції, ослаблення ефектів гормонів на органи-мішені (блокада рецепторів), посилення синтезу ГЗСГ. Гормональні препарати включають інгібітори 5 α -редуктази (фінастерид, дутастерид), блокатори андрогенних рецепторів (спіронолактон та його похідні, ципротерону ацетат, флутамід), естрогени та комбіновані оральні контрацептиви. Кожен з антиандрогенних агентів має свої ризики і недоліки, серйозні побічні ефекти (канцерогенність, розвиток гострої печінкової недостатності, порушення менструального циклу тощо) [9, 46].

Відсутність чітких рекомендацій для більшості препаратів щодо дозування і тривалості застосування пов'язана з обмеженістю даних досліджень. Метааналіз результатів рандомізованих клінічних випробувань переконливо свідчить про те, що міноксидил (2% розчин), фінастерид (1 мг) і терапія низькорівневим лазерним світлом ефективні для стимулювання росту волосся у жінок [29, 47].

Міноксидил є похідним піперидинопіримідину, впливає безпосередньо на ВФ, пролонгує фазу анагену, зумовлює збільшення розміру фолікулів, що приводить до збільшення діаметра волоссяного стрижня [12, 46]. Стимулювальна дія міноксидилу на ріст волосся здійснюється за допомогою його сульфованих метаболітів, що відкривають калієві канали. Основні ключові механізми стимулювальної дії міноксидилу на ріст волосся здійснюються шляхом стимуляції синтезу фактора росту судинного ендотелію і простагландинів. Отже, лікування міноксидилом перетворює частково мініатюризоване волосся на термінальне і частково нормалізує морфологію ВФ.

Міноксидил 2% розчин ефективний для профілактики прогресування та покращення стану у жінок віком понад 18 років з ВВЖТ незалежно від андрогенного статусу (рівень доказовості А). Для лікування ВВЖТ FDA схвалена терапія не тільки 2% розчином міноксидилу, а й 5% піною [29]. Місцевий міноксидил 2% розчин слід наносити тільки на уражену ділянку шкіри голови по 1 мл двічі на день мінімум 12 міс, до визначення ефективності [15, 46].

У терапії ВВЖТ (за Ludwig I і II стадії) без гіперандрогенії застосовують 2% розчин, з гіперандрогенією – у комбінації з антиандрогенами (фінастерид). У разі ефективності лікування можна продовжувати необмежений час, однак припинення терапії призводить до відновлення патологічного процесу протягом 4–6 міс. Пацієнти також повинні бути попереджені, що протягом перших місяців лікування може виникнути тимчасове посилення висипання.

Фінастерид є інгібітором 5 α -редуктази II типу, який приблизно на 60–70% знижує вміст ДГТ у сироватці крові, простаті та шкірі голови залежно від дози. Пероральний фінастерид 1 мг щодня може бути ефективним для лікування жінок у пре- та постклімактеричний період з ВВЖТ (за нормального рівня андрогенів). У деяких дослідженнях встановлено, що для лікування ВВЖТ на фоні гіперандрогенії необхідні більш високі дози (2,5–5 мг/добу) [15, 46]. Однак даних плацебо-контрольованих досліджень немає, необхідне проведення високоякісних контрольованих клінічних випробувань фінастериду щодо оптимального режиму дозування при ВВЖТ. Фінастерид не схвалено FDA для застосування у жінок.

У разі ВВЖТ з гіперандрогенією успішність лікування залежить від послідовної координованої роботи гінеколога/ендокринолога і дерматолога, що дозволяє поєднувати і вчасно коригувати системну і місцеву терапію

Радикальним засобом вирішення проблеми ВВЖТ є трансплантація власного волосся, для якої використовують графти з так званої донорської зони. Операція

може розглядатися у пацієнок віком понад 25 років з випадінням волосся (за Ludwig II стадія), достатньою кількістю донорського волосся (>40 фолікулярних одиниць/см²) [46]. До альтернативних видів терапії належать низькоінтенсивна лазерна терапія, ін'єкції збагаченої тромбоцитами плазми, мезотерапія, мікронідлінг, застосування рослинних субстанцій [12, 46, 47].

Отже, ВВЖТ є найпоширенішою формою алопеції у жінок, характеризується втратою (порідінням) і стоншенням волосся, особливо у центральній зоні волосистої частини голови. Алопеція розглядається як мультифакторна патологія із залученням гормональних, генетичних та екологічних факторів, що у кінцевому підсумку змінюють цикл росту ВФ і спричиняють його прогресуючу мініатюризацію.

Існують численні методи лікування, але сьогодні фармакотерапія, рекомендована на підставі доказової медицини, обмежена топічним міноксидилом і системним фінастеридом. ВВЖТ є клінічною проблемою і потребує міждисциплінарного підходу до визначення причин і механізму розвитку, оптимізації методів діагностики і лікувальної тактики.

Відомості про авторів

Возіанова Світлана Віталіївна – д-р мед. наук, професор кафедри дерматовенерології Національного університету охорони здоров'я імені П.Л. Шупика, м. Київ

ORCID: 0000-0002-6445-3442

Болотна Людмила Анатоліївна – д-р мед. наук, професор кафедри дерматовенерології та хірургічної дерматології Харківської медичної академії післядипломної освіти; тел.: (057) 711-35-56. E-mail: l.a.bolotna@gmail.com

ORCID: 0000-0002-7357-5652

Саріан Олена Ігорівна – канд. мед. наук, доцент кафедри дерматовенерології та хірургічної дерматології Харківської медичної академії післядипломної освіти; тел.: (057) 711-35-56. E-mail: sarianelena@gmail.com

ORCID: 0000-0001-7582-1813

Information about authors

Vozianova Svitlana V. – Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Dermatovenereology, Shupic National Healthcare University of Ukraine, Kyiv

ORCID: 0000-0002-6445-3442

Bolotna Liudmyla A. – Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Dermatovenereology and Surgical Dermatology, Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education; tel.: (057) 711-35-56. E-mail: l.a.bolotna@gmail.com

ORCID: 0000-0002-7357-5652

Sarian Olena I. – PhD, Associate Professor of the Department of Dermatovenereology and Surgical Dermatology, Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education; tel.: (057) 711-35-56. E-mail: sarianelena@gmail.com

ORCID: 0000-0001-7582-1813

ПОСИЛАННЯ

- Kaliuzhna LD, Hrechanska LV, Petrenko AV. System support in the forming and growth of hair in alopecias and the disorders of hair shaft. *Dermatol Venereol Ukraine*. 2020;2(80):29-34.
- Lin RL, Garibyan L, Kimball AB, Drake LA. Systemic causes of hair loss. *Ann Med*. 2016;48(6):393-402. doi: 10.1080/07853890.2016.1180426.
- Mubki T, Rudnicka L, Olszewska M, Shapiro J. Evaluation and diagnosis of the hair loss patient. Part I. History and clinical examination. *J Am Acad Dermatol*. 2014;71(3):415.e1-415.e15. doi: 10.1016/j.jaad.2014.04.070.
- Sinclair RD. Androgenetic alopecia and pattern hair loss. In: Griffiths C, Berker J, Bleiher T, Chalmes R, Creamer D, editors. *Rook's Textbook of Dermatology*, 9th ed. Vol. 3, part 8 (8.9). London: Wiley; 2016.
- Davis DS, Callender VD. Review of quality of life studies in women with alopecia. *Int J Womens Dermatol*. 2018;4(1):18-22. doi: 10.1016/j.ijwd.2017.11.007.
- Park J, Kim JI, Yun SK, Kim HU, Ihm CW. Pattern alopecia during hormonal anticancer therapy in patients with breast cancer. *Ann Dermatol*. 2014;26(6):743-6. doi: 10.5021/ad.2014.26.6.743.
- Bolognia J, Schaffer J, Cerroni L, editors. *Dermatol*. 4th ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2017. 1145-61 p.
- Tr eb RM, Rezende HD, Fernanda M, Dias GA. Comment on the science of hair aging. *Int J Mol Sci*. 2020;21:5342. doi: 10.3390/ijms21155342.
- Desai K, Almeida B, Miteva M. Understanding hormonal therapies: overview for the dermatologist focused on hair. *Dermatol*. 2021;237:786-91. doi: 10.1159/000512888.
- Sidorova IV, Tutchenko TM, Burka OA, Semeniuk LM, Nohovska IG, Demianenko LV. Androgen-associated and androgen-independent causes of alopecia and acne in women. *Reprod Endocrinol. Ukraine*. 2020;52(2):39-48. <https://doi.org/10.18370/2309-4117.2020.52.39-48>.
- Redler S, Messenger AG, Betz RC. Genetics and other factors in the aetiology of female pattern hair loss. *Experimental Dermatol*. 2017;26(6):510-7. doi: 10.1111/exd.13373.
- Diba S, Gozali MM, Kurniawati Y. Diagnosis and management of female pattern hair loss. *J Biosci Med*. 2019;4(1):29-47. doi: 10.32539/bsm.v4i1.111.
- Ramos PM, Miot HA. Female pattern hair loss: a clinical and pathophysiological review. *Ann Bras Dermatol*. 2015;90(4):529-43. doi: 10.1590/abd1806-4841.20153370.
- Harries M, Tosti A, Bergfeld W, Peytavi UB, Shapiro J, Lutz G, et al. Towards consensus on how to diagnose and quantify female pattern hair loss – The 'Female Pattern Hair Loss Severity Index (FPHL-SI)'. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2016;30(4):667-76. doi: 10.1111/jdv.13455.
- Tamashunas NL, Bergfeld WF. Male and female pattern hair loss: Treatable and worth treating. *Cleve Clin J Med*. 2021;88(3):173-82. doi: 10.3949/ccjm.88a.20014.

16. Sanchez P, Serrano-Falcon C, Torres JM, Serrano S, Ortega E. 5 α -reductase isozymes and aromatase mRNA levels in plucked hair from young women with female pattern hair loss. *Archives Dermatol Res.* 2018;310(1):77e83. doi: 10.1007/s00403-017-1798-0.
17. Lin X, Zhu L, He J. Morphogenesis, growth cycle and molecular regulation of hair follicles. *Front Cell Dev Biol.* 2022;10:Article 899095. doi: 10.3389/fcell.2022.899095.
18. Premanand A, Rajkumari RB. Androgen modulation of Wnt/ β -catenin signaling in androgenetic alopecia. *Arch Dermatol Res.* 2018;310(5):391. doi: 10.1007/s00403-018-1826-8.
19. Grymowicz M, Rudnicka E, Podfigurina A, Napierala P, Smolarczyk R, Smolarczyk K, Meczekalski B. Hormonal effects on hair follicles. *Int J Mol Sci.* 2020;21(15):5342. doi: 10.3390/ijms21155342.
20. Blume-Peytavi U, Blumeyer A, Tosti A, Finner A, Marmol V, Trakatelli M, et al. S1 guideline for diagnostic evaluation in androgenetic alopecia in men, women and adolescents. *British J Dermatol.* 2011;164:5-15. doi: 10.1111/j.1365-2133.2010.10011.x.
21. Vujovic A, Del Marmol V. The female pattern hair loss: Review of etiopathogenesis and diagnosis. *BioMed Res Int.* 2014;2014:8. doi: 10.1155/2014/767628.
22. Trüeb RM. Understanding pattern hair loss - hair biology impacted by genes, androgens, prostaglandins and epigenetic factors. *Indian J Plast Surg.* 2021;54(4):385-92. doi: 10.1055/s-0041-1739252.
23. Williams R, Westgate RG, Pawlus AD, Sikkink SK, Thornton MJ. Age-related changes in female scalp dermal sheath and dermal fibroblasts: How the hair follicle environment impacts hair aging. *J Invest Dermatol.* 2021;141(4S):1041-51. doi: 10.1016/j.jid.2020.11.009.
24. Su LH, Chen LS, Chen HH. Factors associated with female pattern hair loss and its prevalence in Taiwanese women: a community-based survey. *J Am Acad Dermatol.* 2013;69(2):556-77. doi: 10.1016/j.jaad.2012.09.046.
25. Sheikh FZ, Butt G, Hafeez R, Maqsood A, Altaf F, Hussain I. Association of early-onset androgenetic alopecia and metabolic syndrome. *J Coll Physicians Surg Pak.* 2021;31(2):123-7. doi: 10.29271/jcpsp.2021.02.123.
26. Qiu Y, Zhou X, Fu S, Luo S, Li Y. Systematic Review and Meta-analysis of the Association between metabolic syndrome and androgenetic alopecia. *Acta Derm Venereol.* 2022;102:adv00645. doi: 10.2340/actadv.v101.101.
27. Nguyen B, Tosti A. Alopecia in patients with COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol.* 2022;7:67-77. doi: 10.1016/j.jdin.2022.02.006.
28. Montopoli M, Zumerle S, Vettor R, Ruggie M, Zorzi M, Catapano CV, et al. Androgen-deprivation therapies for prostate cancer and risk of infection by SARS-CoV-2: a population-based study (N = 4532). *Ann Oncol.* 2020;31(8):1040-5. doi: 10.1016/j.annonc.2020.04.479.
29. Van Zuuren EJ, Fedorowicz Z, Schoones J. Interventions for female pattern hair loss. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;2016(5):CD007628. doi: 10.1002/14651858.CD007628.pub4.
30. Dlova NC, Fabbrocini G, Lauro C, Spano M, Tosti A, Hift RH. Quality of life in South African Black women with alopecia: a pilot study. *Int J Dermatol.* 2016;55(8):875-81. doi: 10.1111/ijd.13042.
31. Ceruti JM, Leiros GJ, Balana ME. Androgens and androgen receptor action in skin and hair follicles. *Mol Cell Endocrinol.* 2018;465:122-33. doi: 10.1016/j.mce.2017.09.009.
32. Miranda BH, Charlesworth MR, Tobin DJ, Sharpe DT, Randall VA. Androgens trigger different growth responses in genetically identical human hair follicles in organ culture that reflect their epigenetic diversity in life. *FASEB J.* 2018;32(2):795-806. doi: 10.1096/fj.201700260RR.
33. Chu TW, Santos L, McElwee KJ. Biology of the hair follicle and mechanisms of nonscarring and scarring alopecia. *Semin Cutan Med Surg.* 2015;34(2):50-6. doi: 10.12788/j.sder.2015.0133.
34. Ashraf S, Nabi M, Rasool SA, Rashid F, Amin S. Hyperandrogenism in polycystic ovarian syndrome and role of CYP gene variants: a review. *Egypt J Med Hum Genet.* 2019;20:25. doi: 10.1186/s43042-019-0031-4.
35. Quinn M, Shinkai K, Pasch L, Kuzmich L, Cedars M, Huddleston H. Prevalence of androgenic alopecia in patients with polycystic ovary syndrome and characterization of associated clinical and biochemical features. *Fertility and Sterility.* 2014;101(4):1129-34. doi: 10.1016/j.fertnstert.2014.01.003.
36. Carmina E, Azziz R, Bergfeld W, Escobar-Morreale HF, Futterweit W, Huddleston H, et al. Female pattern hair loss and androgen excess: A report from the multidisciplinary androgen excess and PCOS Committee. *J Clin Endocrinol Metab.* 2019;104(7):2875-91. doi: 10.1210/je.2018-02548.
37. Herskovitz I, Tosti A. Female pattern hair loss. *Int J Endocrinol Metab.* 2013;11(4):e9860. doi: 10.5812/ijem.9860.
38. Endo Y, Takahashi M, Obayashi Y, Serizawa T, Murakoshi M, Ohyama M. The ovariectomized mouse simulates the pathophysiology of postmenopausal female pattern hair loss. *J Dermatol Sci.* 2017;87(1):79-82. doi: 10.1016/j.jdermsci.2017.04.002.
39. Freitas-Martinez A, Shapiro J, Chan D, Fournier M, Modi S, Gajria D, et al. Endocrine therapy-induced alopecia in patients with breast cancer. *JAMA Dermatol.* 2018;154(6):670-5.
40. Heilmann-Heimbach S, Herold C, Hochfeld LM, Hillmer AM, Nyholt DR, Hecker J, et al. Meta-analysis identifies novel risk loci and yields systematic insights into the biology of male-pattern baldness. *Nat Commun.* 2017;8:14694. doi: 10.1038/ncomms14694.
41. Pickrell JK, Berisa T, Liu JZ, Segureal L, Tung JY, Hinds DA. Detection and interpretation of shared genetic influences on 42 human traits. *Nat Genet.* 2016;48:709-17. doi: 10.1038/ng.3570.
42. Ramos PM, Brianezi G, Martins AC, Da Silva MG, Marques ME, Miot HA. Apoptosis in follicles of individuals with female pattern hair loss is associated with perifollicular microinflammation. *Int J Cosmetic Sci.* 2016;38(6):651-4. doi: 10.1111/ics.12341.
43. Park SY, Na SY, Kim JH, Cho S, Lee JH. Iron plays a certain role in patterned hair loss. *J Korean Med Sci.* 2013;28(6):934-8. doi: 10.3346/jkms.2013.28.6.934.
44. Torkamani N, Rufaut NW, Jones L, Sinclair R. Destruction of the arrector pili muscle and fat infiltration in androgenic alopecia. *Br J Dermatol.* 2014;170(6):1291-8.
45. Merlotto MR, Ramod PM. Pattern hair loss: assessment of microinflammation in miniaturized and terminal hair follicles through horizontal histologic sections. *J Am Acad Dermatol.* 2020;83(2):e145-e146. doi: 10.1016/j.jaad.2020.03.11.
46. Kanti V, Messenger A, Dobos G, Reygagne P, Finner A, Blumeyer A, et al. Evidence based (S3) guidelines for the treatment of androgenetic alopecia in women and in men – short version. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2018;32(1):11-22. doi: 10.1111/jdv.14624.
47. Adil A, Godwin M. The effectiveness of treatments for androgenetic alopecia: A systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol.* 2017;77(1):136-141.e5. doi: 10.1016/j.jaad.2017.02.054.

Стаття надійшла до редакції 06.06.2022. – Дата першого рішення 13.06.2022. – Стаття подана до друку 19.07.2022

Медико-соціальна характеристика жінок репродуктивного віку, які перенесли ургентні операційні втручання на репродуктивних органах

Ю.Р. Дякунчак, В.І. Пирогова, І.І. Охабська

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

Мета дослідження: вивчення медико-соціальних характеристик жінок репродуктивного віку, які перенесли ургентні операційні гінекологічні втручання.

Матеріали та методи. До досліджуваної когорти увійшли 135 жінок репродуктивного віку, які прооперовані в ургентному порядку з приводу апоплексії яєчника (43; 31,9 %), позаматкової вагітності (57; 42,2 %), ускладненого новоутворення яєчника (35; 25,9 %). Критеріями включення пацієток у дослідження були вік від 19 до 40 років; підтверджені інтраопераційно апоплексія яєчника, позаматкова вагітність, ускладнене утворення яєчника; інформована згода на участь у дослідженні.

Соціальні та клінічні дані реєстрували у розробленій анкеті, яка включала соціально-побутові дані, професійні та матеріальні чинники, соматичний й акушерсько-гінекологічний анамнез. Статистичне оброблення результатів проводили з використанням стандартних програм Microsoft Excel 7.0 та «Statistica 6.0».

Результати. Установлено, що 26 (19,3 %) жінок взагалі не відвідували гінеколога, з них 18 (69,2 %) – не жили статевим життям, 8 (30,8 %) пацієток не планували вагітності, тому не вважали за необхідне відвідувати лікаря. Ще однією особливістю гінекологічного анамнезу пацієток, які перенесли ургентні операційні втручання, було повторне оперативне втручання з приводу аналогічної гінекологічної патології.

Так, 26,9 % пацієток повторно були госпіталізовані з приводу апоплексії яєчника, а 19,2 % оперовані повторно. У 17,3 % жінок діагностували повторну позаматкову (трубну) вагітність, з приводу якої 13,5 % пацієток перенесли повторне операційне втручання. Рецидив новоутворення яєчника і ургентне операційне втручання фіксували у 25,8 % пацієток.

Висновки. Відсутність повного охоплення пацієток патогенетично обґрунтованими лікувально-профілактичними заходами після ургентних операційних втручань зумовлює рецидив аналогічної гінекологічної патології та проведення повторних ургентних операційних втручань.

Отримані результати свідчать про необхідність багатоаспектного аналізу факторів, що впливають на частоту гострих гінекологічних захворювань, та наукового обґрунтування лікувально-діагностичних підходів з впровадженням у практику сучасних організаційних технологій.

Ключові слова: ургентні гінекологічні операції, гострий живіт, медико-соціальна характеристика.

Medical and social characteristics of women of reproductive age who have undergone urgent gynecological surgery

Yu.R. Dyakunchak, V.I. Pyrohova, I.I. Okhabska

The objective: to study the medical and social characteristics of women in reproductive age who had urgent gynecological surgical operations.

Material and methods. The studied cohort consisted of 135 women in reproductive age who had urgent surgery for ovarian apoplexy (43; 31.9%), ectopic pregnancy (57; 42.2%), complicated ovarian tumor (35; 25.9%). The inclusion criteria were age from 19 to 40 years; intraoperatively confirmed ovarian apoplexy, ectopic pregnancy, complicated ovarian formation; informed consent of the patient to participate in the study.

Social and clinical data were registered in the developed questionnaire, which included social and household data, professional and material factors, somatic and obstetric and gynecological anamnesis. Statistical processing of the results was carried out using standard Microsoft Excel 7.0 and "Statistica 6.0" programs

Results. It was determined that 26 (19.3%) women did not visit a gynecologist at all, 18 (69.2%) of them did not have a sexual activity, 8 (30.8%) patients did not plan to become pregnant, so they were not considered that it is necessary to visit a doctor. Another feature of the gynecological anamnesis of patients who had urgent surgical operations was a repeated surgical intervention due to a similar gynecological pathology.

Thus, 26.9% of patients were re-hospitalized due to ovarian apoplexy, and 19.2% had operation again. 17.3% of women had a repeat ectopic (tubal) pregnancy, for which 13.5% of patients had repeated surgery. Recurrence of ovarian tumor and urgent surgical intervention occurred in 25.8% of patients.

Conclusions. The lack of full coverage of patients with pathogenetically justified medical and preventive measures after urgent surgical operations leads to the recurrence of similar gynecological pathology and repeated urgent surgical interventions.

The obtained results indicate the need for a multifaceted analysis of factors affecting the frequency of acute gynecological diseases and in the scientific justification of medical and diagnostic approaches with the introduction of modern organizational technologies into practice.

Keywords: urgent gynecological operations, acute abdomen, medical and social characteristics

Гострий живіт у гінекології є причиною ургентних оперативних втручань, частота яких на сьогодні не має тенденції до зниження [1, 6]. Частота гострих гінекологічних захворювань, які потребують невідкладної допомоги, варіює у дуже широких межах і становить від 1 до 26% від загальної кількості пацієнток гінекологічного стаціонару [2, 4, 5, 16, 18]. Водночас гострі гінекологічні захворювання є неоднорідними за своєю етіологією та патогенезом [3, 9].

У структурі причин симптомокомплексу гострого живота на долю перерваної трубної вагітності припадає близько 42%, апоплексії яєчника або розриву кисти – 19%, перекруту ніжки утворення яєчника – 8–15%, гострого запалення придатків матки – близько 25% [8, 11, 12, 15, 23]. Важливо, що близько 90% всіх гострих гінекологічних захворювань виникає у жінок репродуктивного віку [7, 13, 21]. Симптомокомплекс гострого живота, як правило, зумовлює екстрене хірургічне втручання, що у подальшому може ініціювати розвиток репродуктивних порушень внаслідок видалення маткової труби або яєчника, механічної або термічної травми яєчника тощо [10, 14, 16, 19, 24].

З метою збереження репродуктивного здоров'я сьогодні приділяється увага ранньому виявленню гінекологічної патології для профілактики розвитку синдрому гострого живота та проведення, за необхідності, планового операційного лікування. Своєчасна діагностика, адекватне вирішення організаційних питань, що виникають, і надання кваліфікованої допомоги на догоспітальному етапі є запорукою успішного лікування даних пацієнток [17, 20, 22].

У сучасних соціально-економічних умовах, що склалися, тенденція до «омолодження» низки гінекологічних захворювань, зростання частоти гострих станів, що вимагають невідкладних хірургічних втручань, визначають необхідність пошуку шляхів відновлення репродуктивного здоров'я жінок після хірургічного лікування гострих гінекологічних захворювань.

Актуальність даного питання збільшується з огляду на незадовільну статистику дітонароджень на тлі репродуктивних невдач і безплідності в Україні. Обґрунтування потреби в аналізі організації гінекологічної допомоги при гострих станах, у тому числі щодо відновлення репродуктивного потенціалу жінок, підтверджується відсутністю сучасних медико-соціальних характеристик жінок, які потребували ургентного хірургічного втручання з приводу гострої гінекологічної патології [25].

У зв'язку з цим є доцільним вивчити медико-соціальну характеристику жінок репродуктивного віку, що перенесли ургентні операційні втручання, для обґрунтування заходів щодо збереження та/або відновлення репродуктивного здоров'я.

Мета дослідження: вивчення медико-соціальних характеристик жінок репродуктивного віку, які перенесли ургентні операційні гінекологічні втручання.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

До досліджуваної когорти увійшли 135 жінок репродуктивного віку, оперованих в ургентному порядку з приводу апоплексії яєчника (43; 31,9%), позаматкової вагітності (57; 42,2%), ускладненого новоутво-

рення яєчника (35; 25,9%). Критеріями включення пацієнток у дослідження були: вік від 19 до 40 років; підтвержені інтраопераційно апоплексія яєчника, позаматкова вагітність, ускладнене утворення яєчника; інформована згода на участь у дослідженні.

Соціальні та клінічні дані реєстрували у розробленій анкеті, яка включала соціально-побутові дані, професійні та матеріальні чинники, соматичний й акушерсько-гінекологічний анамнез.

Статистичне оброблення результатів проводили з використанням стандартних програм Microsoft Excel 7.0 та «Statistica 6.0».

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Вік жінок коливався від 19 до 39 років, середній вік досліджуваної когорти становив $28,7 \pm 5,4$ року. Привертало на себе увагу, що серед пацієнток з апоплексією яєчника переважали жінки віком до 25 років (30; 69,8%) порівняно з жінками з позаматковою вагітністю (21; 36,8%, $p < 0,05$) та ускладненим утворенням яєчників (6; 17,1%, $p < 0,001$).

Отже, апоплексія яєчників вірогідно частіше спостерігається у жінок раннього репродуктивного віку (19 – 25 років), тоді як ускладнене новоутворення яєчників – у жінок пізнього репродуктивного віку (35 – 39 років), що слід враховувати під час встановлення попереднього та клінічного діагнозів і вибору тактики лікування.

Усі жінки досліджуваної когорти були мешканками Західного регіону України, постійні мешканки м. Львова та області – 121 (89,6%). За соціальним положенням пацієнтки розподілились наступним чином: робітниці (53; 39,3%), службовці (33; 24,4%), студентки (21; 15,6%), домогосподарки (28; 20,7%). Середню освіту мала 71 (52,6%) пацієнтка, вищу – 36 (26,7%), незавершену вищу освіту – 28 (20,7%). Пацієнтки, які були включені у дослідження, оцінювали свої побутові та професійні умови як задовільні.

Серед перенесених соматичних та ендокринних захворювань у жінок, оперованих з приводу ургентної гінекологічної патології спостерігалася значна частота ендокринної патології. Так, дифузний еутиреоїдний зоб I–II ст. фіксували у 65 (48,1%) жінок досліджуваної когорти, однак обстеження для з'ясування стану щитоподібної залози (ЩЗ) – визначення рівня тиреотропного гормону, УЗ-обстеження ЩЗ – раніше (до операції) проходили тільки 28 (43,0%) з них. Серед тих пацієнток, які проходили обстеження, гіпотиреоз було діагностовано у 5 (17,9%), з приводу чого була призначена замісна терапія левотироксином. Дисфункцію ЩЗ (еутиреоїдний дифузний зоб, гіпотиреоз) з однаковою частотою діагностували при всіх досліджуваних гострих гінекологічних станах.

Не спостерігалось різниці у частоті перенесених дитячих інфекцій, запальних захворювань верхніх дихальних шляхів, серцево-судинної патології. Залізодефіцитна анемія, хронічний пієлонефрит частіше виявляли у жінок із позаматковою вагітністю та ускладненим новоутворенням яєчників. Серед соматичної патології у жінок пізнього репродуктивного віку пере-

Гінекологічний анамнез жінок, які перенесли ургентні гінекологічні операції з приводу гострого живота, абс. число (%)

Захворювання й оперативні втручання	Досліджувана когорта, n=135		
	Апоплексія яєчника, n=43	Позаматкова вагітність, n=57	Ускладнене утворення яєчника, n=35
Не звертались до гінеколога	17 (39,5)	5 (8,8)	4 (11,4)
АМК	10 (38,5)	10 (19,2)	9 (29,0)
Дисменорея	5 (19,2)	7 (13,5)	6 (19,4)
Функціональні кисти яєчників	9 (34,6)	–	7 (22,6)
Лейоміома матки	–	2 (3,9)	1 (3,2)
Генітальний ендометріоз	4 (9,3)	3 (5,8)	4 (12,9)
Вагініт	2 (7,7)	14 (26,9)	4 (12,9)
Запальні захворювання органів малого таза	–	15 (28,9)	–
Новоутворення яєчника	–	–	8 (25,8)
Інфекції, що передаються статевим шляхом	–	3 (5,8)	1 (3,2)
Позаматкова вагітність	–	9 (17,3)	–
Безпліддя	2 (7,7)	8 (15,4)	4 (12,9)
Тубектомія	–	7 (13,5)	–
Апоплексія яєчника	7 (26,9)	–	–
Резекція яєчника	5 (19,2)	–	–
Цистектомія	–	–	8 (25,8)

важала патологія травного тракту та жовчних шляхів (гастродуоденіт, холецистит, синдром подразненого кишечника).

Особливу увагу приділяли вивченню гінекологічного анамнезу жінок досліджуваної когорти. Привертало на себе увагу, що 26 (19,3 %) жінок взагалі не відвідували гінеколога, з них 18 (69,2 %) – не жили статевим життям, 8 (30,8 %) пацієток не планували вагітність, тому не вважали за необхідне відвідувати лікаря.

Ще однією особливістю гінекологічного анамнезу пацієток, які перенесли ургентні операційні втручання, було повторне оперативне втручання з приводу аналогічної гінекологічної патології (таблиця). Так, 7 (26,9 %) пацієток повторно були госпіталізовані з приводу апоплексії яєчника, а 5 (19,2 %) оперовані повторно. У 9 (17,3 %) жінок діагностовано повторну позаматкову (трубну) вагітність, з приводу якої 7 (13,5 %) пацієток перенесли повторне операційне втручання. Рецидив новоутворення яєчника і ургентне опе-

раційне втручання фіксували у 8 (25,8 %) пацієток (див. таблицю).

До перенесеної операції в анамнезі у 109 жінок репродуктивного віку, які жили регулярним статевим життям, було 45 пологів, репродуктивні втрати (мимовільні викидні до 22 тиж вагітності) реєстрували у 29 (26,6 %) пацієток. З приводу безпліддя обстежувались і лікувались 14 (12,8 %) пацієток.

ВИСНОВКИ

Відсутність повного охоплення пацієток патогенетично обґрунтованими лікувально-профілактичними заходами після ургентних операційних втручань зумовлює рецидив аналогічної гінекологічної патології та повторні ургентні операційні втручання.

Отримані результати свідчать про необхідність багатаспектного аналізу факторів, що впливають на частоту гострих гінекологічних захворювань, та наукового обґрунтування лікувально-діагностичних підходів з впровадженням у практику сучасних організаційних технологій.

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*

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*

ORCID: 0000-0001-8474-4696

Охаська Ірина Іванівна – канд. мед. наук, доцент кафедри акушерства, гінекології та перинатології ФПДО Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького; тел.: (050) 371-76-77. *E-mail: i.ohabska@gmail.com*

ORCID: 0000-0002-1205-6365

Information about authors

Pyrohova Vira I. – Doctor of Medical Science, 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*

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*

ORCID: 0000-0001-8474-4696

Okhabska Iryna I. – PhD, assistant professor of the Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology Faculty of postgraduate education Danylo Halytskyi Lviv National Medical University; tel.: (050) 371-76-77. *E-mail: i.okhabska@gmail.com*

ORCID: 0000-0002-1205-6365

ПОСИЛАННЯ

- Boiko V, Terekhov V. Nayblyzhchi ta viddaleni rezultaty likuvannya abdominalnykh uskladnen pislya hinekologichnykh operatsiy iz zastosuvanniam endoskopichnykh tekhnolohiy. *Reprod zdorovya zhinky*. 2021;(2):22-6. doi: 10.30841/2708-8731.2.2021.232518.
- Dubchak AYE, Milyevskyy OV, Obeyd NM. Prychyny khirurhichnoho likuvannya prydatkiv matky ta yoho naslidky u zhinok z bezplidnistyu. *Zdorove zhenshchyny*. 2018;(2):100-2.
- Sukhanova AA, Yehorov MYU. Suchasni pryntsypy likuvannya dobroyakisnykh i pohranychnykh pukhlyn yayechnykh ta mozhyvosti profilaktyky yikhnykh retsydyviv (Ohlyad literatury). *Zdorove zhenshchyny*. 2016;4(110):56-60.
- 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.
- Agresta F, Mazzarolo G, Gardo L F, Bedin N. The laparoscopic approach in abdominal emergencies, has the attitude changed: A single centre review of a 15-year experience. *Surg Endosc May*. 2006;22(5):1255-62. doi: 10.1007/s00464-007-9602-4.
- Alice EJ, Stickland CP. Gynaecological causes of acute abdominal pain. *Obstet, Gynaecol Reprod Med*. 2021;31(2):48-52. doi: 10.1016/j.ogrm.2020.12.005.
- Bhosale PR, Javitt MC, Atri M, Harris RD, Kang SK, Meyer BJ, et al. ACR Appropriateness Criteria® Acute Pelvic Pain in the Reproductive Age Group. *Ultrasound Q*. 2016;32(2):108-15. doi: 10.1097/RUQ.0000000000000200.
- Biggs WS, Marks ST. Diagnosis and Management of Adnexal Masses. *Am Fam Physician*. 2016;93:676-81.
- Diallo MH, Diallo FB, Keita M, Balde DB, Barry AB, Bald IS, et al. Gynecological and Obstetrical Emergencies at the University Clinic of Gynecology-Obstetrics of the National Hospital Donka Guinea. *Open J Obstet Gynecol*. 2021;11:1862-74. doi: 10.4236/ojog.2021.1112173.
- Gans SL, Pols MA, Stoker J, Boermeester MA, expert steering group. Guideline for the diagnostic pathway in patients with acute abdominal pain. *Dig Surg*. 2015;32(1):23-31. doi: 10.1159/000371583.
- Habek D, Premuzić M, Cerkez HJ. Syndrome of acute abdomen in gynaecology and obstetrics. *Acta Med Croatica*. 2006;60(3):227-35.
- Jearwattananok K, Yamada S, Suntornlinsiri W, Smuthtai W, Patumanond J. Clinical Indicators for Differential Diagnosis of Acute Lower Abdominal Pain in Women of Reproductive Age. *J Current Surgery*. 2013;3(1):13-8. doi: 10.4021/jcs179w.
- Nazarenko O. Clinic and ultrasound parallels of ovarian intra-abdominal bleedings in the women of reproductive age. *J Health Sci*. 2013;3(11):447-54.
- McNamara MC. Evaluation and management of acute abdominal pain in the emergency department. *Intern J General Med*. 2012;5:789-97. doi: 10.2147/ijgm.s25936.
- Murki AD, Kaminen V, Velagapudi SR, Deshpande AK. Acute abdomen with adnexal masses in the reproductive age group: diagnosis and management. *Int J Reprod Contracept Obstet Gynecol*. 2020;9(6):2337-41.
- Onyebuchi AK, Lawani LO, Nkwo PO, Iyoke CA, Onoh RC, Ajah LO. Determinants of decision-to-intervention time in the management and therapeutic outcome of emergency gynecological surgeries in south east Nigeria. *Ther Clin Risk Manag*. 2014;28(10):577-82. doi: 10.2147/TCRM.S66897.
- Panelli DM, Phillips CH, Brady PC. Incidence, diagnosis and management of tubal and nontubal ectopic pregnancies: a review. *Fertil Res Pract*. 2015;(1):15. doi: 10.1186/s40738-015-0008-z.
- Pokharel HP, Dahal P, Rai R, Budhathoki S. Surgical emergencies in obstetrics and gynaecology in a tertiary care hospital. *JNMA J Nepal Med Assoc*. 2013;52(189):213-6.
- Pucher PH, Carter NC, Knight BC, Toh S, Tucker V, Mercer SJ. Impact of laparoscopic approach in emergency major abdominal surgery: single-centre analysis of 748 consecutive cases. *Ann R Coll Surg Engl*. 2018;100(4):279-84. doi: 10.1308/rcsann.2017.0229.
- Shrivastava M, Parashar H, Modi JN. A clinical study of ectopic pregnancy in a tertiary care centre in Central India. *Int J Reprod Contracept Obstet Gynecol*. 2017;(6):2485-90. doi: 10.18203/2320-1770.ijrcog20172336.
- Siedentopf F, Wowro E, Möckel M, Kentenich H, David M. Patients Presenting to the Emergency Unit with Gynaecological Lower Abdominal Pain, with and without Pathological Clinical Findings - Service Utilisation, Pain History, Implications. *Geburtshilfe Frauenheilkd*. 2016;76(9):952-9. doi: 10.1055/s-0042-104929.
- Stefanidis D, Richardson WS, Chang L, Earle DB, Fanelli RD. The Role of Diagnostic Laparoscopy for Acute abdominal conditions. *Surg Endosc*. 2009;23(1):16-23. doi: 10.1007/s00464-008-0103-x.
- Stickland AEJ, Phillips C. Gynaecological causes of acute abdominal pain. *Obstet. Gynecol Reprod Med*. 2021;31(2):48-52. doi: 10.1016/j.ogrm.2020.12.005.
- Teamma MS. Evaluation of laparoscopy in the management of abdominal emergencies. *J Arab Soc Med Res*. 2013;8(1):19-25.
- Wamwana EV, Ndavi PM, Gichangi PB, Karanja JG, Muia EG, Jaldesa GW. Socio-demographic characteristics of patients admitted with gynaecological emergency conditions at the provincial general hospital, Kakamega, Kenya. *East African Medical J*. 2006;83(12):659-65. doi: 10.4314/eamj.v83i12.9496.

Стаття надійшла до редакції 30.05.2022. – Дата першого рішення 01.06.2022. – Стаття подана до друку 06.07.2022

ВИМОГИ ДО ПОДАННЯ НАУКОВИХ СТАТЕЙ

Редакція приймає на розгляд статті за умови, що:

- це перша публікація
- стаття не передавалася для публікації в інші редакції
- оформлення виконано відповідно до *вимог щодо оформлення наукових статей* нашого видання.

Під час подання статті до журналу автори повинні підтвердити її відповідність усім встановленим вимогам, зазначеним нижче. У разі виявлення невідповідності поданої роботи до пунктів цих вимог редакція повертатиме авторам матеріали на доопрацювання.

Стаття подається до редакції українською та англійською мовами як файл у форматі Microsoft Word .docx, доданий до електронного листа. Стаття англійською мовою публікується без перекладу на українську мову. Рукопис має бути набраний у Microsoft Word, формат листа А4, шрифт Times New Roman, кегль 14, міжрядковий інтервал 1,5.

Стаття повинна супроводжуватися листом-заявою у довільній формі з підписами автора/авторів.

Стаття складається з наступних елементів: титул, основний текст, резюме українською, 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 загальноприйнятні скорочення,
- у перекладі назв статей англійською мовою не повинно бути транслітерації, крім неперекладних назв власних імен, приладів та інших об'єктів, що мають власні назви; також не 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 розрахувати.
- 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 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 зазначення внесок кожного автора у підготовку рукопису.

Стаття, схвалена редакційною колегією, може бути опублікована у термін до трьох місяців, включаючи період рецензування.

Контакти:

Електронна адреса alexandra@professional-event.com

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

Тел.: (044) 257-27-27

Дослідження стану мікробіоти піхви у жінок із ризиком і загрозою передчасних пологів

О.В. Лаба, В.І. Пирогова

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

Мета дослідження: порівняльне оцінювання стану мікробіоти піхви у жінок із ризиком та загрозою передчасних пологів. **Матеріали та методи.** У дослідженні взяли участь 150 вагітних. Критеріями включення до дослідження була наявність факторів ризику передчасних пологів – I група (80 жінок) або загроза передчасних пологів – II група (70 жінок). До контрольної групи увійшли 20 умовно здорових вагітних.

Ультразвукове (трансвагінальне) дослідження та оцінювання стану мікробіоти піхви проводили у 17–21⁺⁶ тижнів гестації у вагітних I групи та під час госпіталізації з підтвердженою загрозою переривання вагітності у 22–35⁺⁶ тижнів у вагітних II групи. Критерієм виключення з дослідження було підтвердження при проведенні тесту Actium Prom передчасного розриву плодових оболонок. Спостереження за вагітними досліджуваної когорти продовжували до завершення вагітності.

Для оцінювання стану мікробіоти піхви використовували визначення рН вмісту піхви, молекулярно-біологічні, бактеріоскопічні методи.

Результати. Вірогідно частіше, ніж у здорових вагітних і вагітних I групи, у пацієток із загрозою передчасних пологів діагностували бактеріальний вагіноз, змішаний вагініт та відповідно була значно меншою частка вагітних, у яких спостерігався 1-й ступінь чистоти піхви.

Частота виявлення анаеробного дисбіозу була найвищою серед вагітних II групи із загрозою передчасних пологів (34,3 %) порівняно із вагітними I групи (21,3 %). Аеробний дисбіоз (аеробний вагініт) діагностовано тільки у вагітних із загрозою передчасних пологів (11,4 %). За наявності дисбіотичних і запальних змін мікробіоти піхви існує високий ризик розвитку передчасних пологів ВШ=2,962 (95% ДІ: 1,32–6,645), при цьому для вагітних групи ризику передчасних пологів він становить – ВШ=8,120 (95% ДІ: 2,149–30,686), а для вагітних із наявною загрозою передчасних пологів – ВШ=10,133 (95% ДІ: 3,149–32,604). *Candida non-albicans* переважно виявляли у пацієток із рецидивами епізодів вульвовагінального кандидозу до вагітності.

Висновки. Одним із факторів ризику спонтанних та загрозливих передчасних пологів є анаеробний та змішаний дисбіоз мікробіоти піхви, що потребує розроблення діагностично-лікувальних заходів для попередження передчасного завершення вагітності.

Ключові слова: передчасні пологи, мікробіота піхви, бактеріальний вагіноз, аеробний вагініт, молекулярно-біологічна діагностика, бактеріоскопія.

Study of the state of the vaginal microbiota in women with risk and threat of preterm birth

O.V. Laba, V.I. Pyrohova

The objective: to compare the state of the vaginal microbiota in women with risk of preterm birth and threat of preterm birth.

Materials and methods. The study involved 150 pregnant women. The inclusion criteria for the study were the presence of risk factors for preterm birth – I group (80 women) or the threat of preterm birth – II group (70 women). The control group consisted of 20 conditionally healthy pregnant women.

Ultrasound (transvaginal) examination and assessment of the state of the vaginal microbiota were carried out at 17–21⁺⁶ weeks of gestation in pregnant women in the I group and during hospitalization with a confirmed threat of pregnancy interruption at 22–35⁺⁶ weeks in pregnant women in the II group. The exclusion criterion was premature rupture of membranes confirmed by the Actium Prom test. Observation of pregnant women of the studied cohort continued until the end of pregnancy.

To assess the state of the vaginal microbiota, the determination of the pH of the vaginal content, molecular biological, and bacterioscopic methods were used.

Results. Bacterial vaginosis and mixed vaginitis were diagnosed in patients with a threat of premature birth significantly more often than in healthy pregnant women and pregnant women in the I group, and, accordingly, there was a much smaller rate of pregnant women with the 1st degree of vaginal cleanliness among the patients with a threat of premature birth.

The frequency of detection of anaerobic dysbiosis was the highest among pregnant women in the II group with the threat of premature birth (34.3 %) compared to the pregnant women in the I group (21.3 %). Aerobic dysbiosis (aerobic vaginitis) was diagnosed only in pregnant women with a threat of premature birth (11.4 %). In the presence of dysbiotic and inflammatory changes in the microbiota of the vagina, there is a high risk of premature birth – OR=2.962 (95% CI: 1.32–6.645), while for pregnant women in the risk group of premature birth it is OR=8.120 (95% CI: 2.149–30.686), and for pregnant women with an existing threat of premature birth – OR=10.133 (95% CI: 3.149–32.604). *Candida non-albicans* was mainly found in the patients with recurrent episodes of vulvovaginal candidiasis before pregnancy.

Conclusions. Anaerobic and mixed dysbiosis of the vaginal microbiota is one of the risk factors for spontaneous and threatening premature births, which requires the development of diagnostic and therapeutic measures to prevent premature termination of pregnancy.

Keywords: preterm labor, vaginal microbiota, bacterial vaginosis, aerobic vaginitis, molecular biological diagnostics, bacterioscopy.

Передчасні пологи (ПП) в етіопатогенетичному відношенні розглядають як клінічний синдром, що характеризується поліетіологічністю, участю плода у патогенезі, різноманітністю клінічної симптоматики, залученням генетичних факторів та факторів навколишнього середовища [2, 9, 10, 24].

Вагінальна екосистема характеризується поліморфною ендogenous мікрофлорою, зміни якої зумовлюють дисбіотичні та запальні процеси пологових шляхів [1]. Низкою досліджень встановлено зв'язок дисбіотичних змін мікробиоти піхви та передчасного розриву плодової оболонки (ПРПО) [11, 17, 27]. Цервіковагінальну інфекцію також пов'язують зі змінами шийки матки та ПРПО [18].

Мікроорганізми, які колонізують піхву, при недостатній кількості лактобактерій виробляють різні протеази, які руйнують колаген, що становить основу сполучної тканини та визначає еластичність плодової оболонки. Ендотоксини мікроорганізмів і прозапальні цитокіни, у свою чергу, стимулюють продукування простагландинів та інших запальних медіаторів, відповідальних за підвищення скоротливої здатності матки. Підвищена активність протеолітичних ферментів призводить до зміни структури плодової оболонки та їхнього передчасного розриву [15].

Як один із факторів ризику розвитку ПП розглядається стан вагінальної мікробиоти, який, за даними низки авторів, впливає на наслідки вагітності [7, 12, 14, 21]. Слід зазначити, що переважна більшість досліджень стосується ПП, які розвиваються на тлі ПРПО, тоді як дослідження взаємозв'язку вагінального дисбіозу та загрози спонтанних ПП нечисленні, а їхні результати суперечливі [22, 24, 25, 27]. У поодиноких дослідженнях продемонстровано, що у жінок, які мали дисбіоз піхви у I триместрі, ризик ПП до 35 тиж вагітності підвищується на 75% [14].

Цервіцит також розглядається як фактор ризику спонтанних ПП без ПРПО. Низкою авторів доведено взаємозв'язок між ПП і безсимптомною бактеріурією та бактеріальним вагінозом, не пролікованим до 20 тиж вагітності; виявлено взаємозв'язок між підвищеним титром умовно-патогенних мікроорганізмів (*Escherichia coli*, *Staphylococcus epidermidis*) у каналі шийки матки та високою частотою ПП [14, 18, 19, 24].

В Австралії під час проведення досліджень з метою пошуку нових маркерів загрози ПП була ідентифікована специфічна сигнатура вагінальної мікробної ДНК, що містила ДНК *Gardnerella vaginalis* (clad 4), *Lactobacillus iners* та *Ureaplasma parvum* (serovars 3 і 6), прогнозування покращувалося, якщо в алгоритм тесту включали виявлення *Fusobacterium nucleatum*. Кінцевий алгоритм, який назвали *Gardnerella-Lactobacillus-Ureaplasma* (GLU), дозволив ідентифікувати жінок з ризиком спонтанних ПП у терміни менше 37 і 34 тиж гестації. Автори зазначили, що тільки анамнез спонтанних ПП був більш ефективним, ніж GLU-позитивний результат [19]. Можливо, визначення цього маркера дозволить у майбутньому прогнозувати ПП.

Однак дослідження останніх років, зокрема присвячені ролі генітальної мікоплазмозної інфекції, засвідчили, що за поширеності генітального мікоплаз-

мозу 18% частота спонтанних ПП становила 6,8% та відповідно дана генітальна інфекція не була фактором ризику для спонтанних ПП (ВШ=0,66; 95% ДІ: 0,32–1,35) [8]. Генітальний мікоплазмоз був пов'язаний з низьким соціально-економічним статусом ($p=0,0470$), палінням ($p=0,0009$), кількістю статевих партнерів ($p=0,0019$) та бактеріальним вагінозом ($p<0,0001$).

Серед факторів ризику, пов'язаних зі спонтанними ПП, значущими були попередня історія ПП (ВШ=12,06; 95% ДІ 6,21–23,43) та довжина шийки матки менше 2,5 см (ВШ=3,97; 95% ДІ 1,67–9,47) [8].

Незважаючи на численні дослідження, застосування нових технологій та лікарських препаратів, лікування загрозливих ПП залишається недостатньо ефективним [3, 6, 13]. Це вимагає удосконалення і розробки ефективних методів первинної та вторинної профілактики цього синдрому, що визначає актуальність дослідження чинників, щодо участі яких у патогенезі ПП не сформована одностайна думка, а саме – стану мікробиоти піхви у жінок групи ризику та з загрозою передчасних пологів.

Мега дослідження: порівняльне оцінювання стану мікробиоти піхви у жінок із ризиком і загрозою ПП.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

У дослідженні взяли участь 150 вагітних. Критеріями включення до дослідження була наявність факторів ризику ПП – I група (80 жінок) або загроза ПП – II група (70 жінок).

До контрольної групи увійшли 20 умовно здорових вагітних.

Ультразвукове (трансвагінальне) дослідження та оцінювання стану мікробиоти піхви проводили у 17–21⁺⁶ тижнів гестації у вагітних I і контрольної груп та під час госпіталізації з підтвердженою загрозою переривання вагітності у 22–35⁺⁶ тижнів у вагітних II групи. Критерієм виключення з дослідження було підтвердження при проведенні тесту Actium Prom наявності ПРПО.

Для оцінювання стану мікробиоти піхви використовували визначення рН вагінального вмісту, молекулярно-біологічні, бактеріоскопічні методи; рН-метрію вагінального середовища проводили з використанням індикаторних тест-смужок СІТОЛАВ-рН. Дослідження стану мікробиоти піхви проводили методом ПЛР з детекцією результату у режимі реального часу з кількісним оцінюванням загальної бактеріальної маси, різних груп умовно-патогенних збудників і лактофлори (Флороценоз, 18 показників).

Дослідження передбачало виявлення ДНК *Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma genitalium*, *Trichomonas vaginalis* (якісне), кількісну детекцію з типуванням ДНК *Candida albicans*, *Candida glabrata*, *Candida krusei*, *Candida parapsilosis/tropicalis*, кількісну детекцію ДНК *Ureaplasma urealyticum*, *Ureaplasma parvum*, *Mycoplasma hominis* з паралельним кількісним типуванням ДНК *Lactobacillus* spp, *Gardnerella vaginalis*, *Atopobium vaginae*, *Enterobacteriaceae*, *Staphylococcus* spp., *Streptococcus* spp.

Нормобіоценоз піхви трактували відповідно до інструкції фірми-виробника: загальна бактеріальна маса – 10^6 – 10^8 ; *Lactobacillus* – 10^6 – 10^8 , аеробні й анаеробні

Результати бактеріоскопічного дослідження піхвових виділень та оцінка критеріїв Amsel у жінок досліджуваної когорти, абс. число (%)

Результати бактеріоскопії мазків з піхви	Група вагітних		
	I, n=80	II, n=70	K, n=20
I ступінь чистоти	46 (57,5) p>0,05	20 (28,6) p _{1,2} <0,01	14 (70,0)
II ступінь чистоти	10 (21,3) p>0,05	16 (22,9) p _{1,2} >0,05	3 (15,0)
Бактеріальний вагіноз	15 (18,8) p>0,05	22 (31,4) p _{1,2} <0,05	2 (10,0)
Змішаний вагініт	2 (2,5)	6 (8,6) p ₂ <0,05	–
Вульвовагінальний кандидоз	7 (8,8) p>0,05	8 (11,4) p _{1,2} >0,05	1 (5,0)

Примітки: p – достовірність відмінностей між I групою і контрольною групою; p_{1,2} – достовірність відмінностей між II групою і контрольною групою; p₂ – достовірність відмінностей між I і II групами.

умовно-патогенні мікроорганізми в абсолютній кількості менше 10⁴ GE/мл (0,1–1%), *M. genitalium*, *U. parvum*, гриби роду *Candida* відсутні або їх менше 10⁴ GE/мл. При перевищенні зазначених показників стан мікробіоти піхви розцінювали як аеробний, анаеробний або змішаний дисбіоз (у поєднанні з дріжджовими грибами роду *Candida*) залежно від переважаючих мікроорганізмів [5, 16, 20, 23, 26].

Для бактеріоскопічного дослідження виділень з піхви матеріал отримували із заднього та бокового склепіння з фарбуванням за Грамом і Романовським–Гімзою. При мікроскопічному дослідженні мазка визначали кількість лейкоцитів, епітеліальних клітин, характер мікрофлори (лактобактерії, палички, коки, «ключові клітини», *Trichomonas vaginalis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Candida* spp.) у полі зору.

Бактеріальний вагіноз діагностували також за критеріями Amsel (R. Amsel et al., 1983): ясні гомогенні, біло-сірі з неприємним запахом виділення з піхви; рН виділень із піхви більше 4,5; позитивний амінотест (whiff test); виявлення «ключових клітин» у мазку з піхви. Діагноз вважали підтвердженим за наявності трьох з чотирьох ознак [4, 6]. Спостереження за вагітними досліджуваної когорти продовжували до завершення вагітності.

Статистичне оброблення результатів проводили з використанням стандартних програм Microsoft Excel 7.0 та «Statistica 6.0».

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Середній вік пацієнток становив 28,4±3,5 року. Вірогідна різниця за віком, анамнезом життя, соціальним статусом, соматичною патологією між сформованими групами була відсутня (p>0,05).

Бактеріоскопічне дослідження мазків з піхви та діагностика бактеріального вагінозу за критеріями Amsel у жінок сформованої досліджуваної когорти засвідчили, що у вагітних групи контролю переважали I (14; 70,0%) та II (3; 15,0%) ступені чистоти піхви. У 2 (10,0%) вагітних групи контролю було діагностовано бактеріальний вагіноз за відсутності будь яких скарг (табл. 1).

Інша картина спостерігалася при бактеріоскопічному дослідженні вагінальних мазків вагітних I і II груп. Вірогідно частіше, ніж у здорових вагітних і вагітних I групи, у пацієнток із загрозою ПП (II група) діагностували бактеріальний вагіноз (22; 31,4%) (p_{1,2}<0,05), змішаний вагініт (6; 8,6%) (p₂<0,05) та відповідно була значно меншою частка вагітних, у яких спостерігався I ступінь чистоти піхви (20; 26,6%) (p_{1,2}<0,01) (див. табл. 1). У вагінальних мазках, за якими був верифікований змішаний вагініт, виявляли ознаки запального процесу – більше 50 лейкоцитів у полі зору, велика кількість епітеліальних клітин, значна кількість грампозитивних і грамнегативних коків і паличок за наявності поодиноких лактобактерій.

Не було виявлено вірогідних відмінностей у частоті розвитку вульвовагінального кандидозу у вагітних сформованих груп, однак слід відзначити, що його частота все таки була вищою у пацієнток із загрозою ПП (див. табл. 1).

Як продемонстрували подальші дослідження, більш інформативним для оцінювання стану мікробіоти піхви та відповідно обґрунтування лікувально-профілактичних заходів є використання молекулярно-біологічних методів, зокрема ПЛР з детекцією результатів у режимі реального часу.

Молекулярно-біологічний аналіз засвідчив, що найнижча частота нормоценозу піхви спостерігалася у вагітних із загрозою ПП (табл. 2).

Водночас необхідно відзначити, що проміжний стан мікробіоти піхви достатньо часто виявляли як у пацієнток із групи ризику ПП, так і з загрозою ПП (13,8% і 18,6% відповідно), що за умови відсутності профілактичних заходів могло перейти у стан дисбіозу.

Частота виявлення анаеробного дисбіозу була найвищою серед вагітних із загрозою ПП (34,3%) порівняно із вагітними I групи (21,3%) (p<0,05) (див. табл. 2).

Надзвичайно важливим є виявлення аеробного дисбіозу (аеробний вагініт) тільки у вагітних із загрозою передчасних пологів (11,4%), що свідчить про наявність запального процесу, який може ініціювати розвиток пологової діяльності.

Стан мікробіоти піхви у жінок досліджуваної когорти за даними ПЛР, абс. число (%)

Стан мікробіоти піхви за даними ПЛР	Група вагітних		
	I, n=80	II, n=70	K, n=20
Нормоценоз	43 (53,8) p<0,05	17 (24,3) p _{1,2} <0,01	15 (75,0)
Проміжний стан мікробіоти	11 (13,7) p>0,05	13 (18,6) p _{1,2} >0,05	1 (5,0)
Анаеробний дисбіоз (БВ)	17 (21,3) p>0,05	24 (34,3) p _{1,2} <0,05	2 (10,0)
Аеробний дисбіоз	–	8 (11,4)	–
Вульвовагінальний кандидоз	9 (11,3) p>0,05	8 (11,4) p _{1,2} >0,05	2 (10,0)

Примітки: p – достовірність відмінностей між I групою і контрольною групою; p₁ – достовірність відмінностей між II групою і контрольною групою; p₂ – достовірність відмінностей між I і II групами; БВ – бактеріальний вагіноз.

Вульвовагінальний кандидоз практично з однаковою частотою виявляли як у групі контролю, як у вагітних груп ризику ПП і загрози ПП (див. табл. 2). Однак типування грибів *Candida* засвідчило, що достатньо часто у I і II групах виявляють гриби *Candida non-albicans* (табл. 3). Зіставлення отриманих мікробіологічних даних з анамнезом патології нижніх відділів генітального тракту у вагітних досліджуваної когорти продемонструвало, що *Candida non-albicans* переважно виявляють у пацієнок з рецидивами епізодів вульвовагінального кандидозу до вагітності.

Привертало на себе увагу, що у 2 (2,9%) випадках у вагітних із загрозою ПП та обтяженим акушерсько-гінекологічним анамнезом (безпліддя, ранні мимовільні викидні) було виявлено ДНК *Chlamydia trachomatis*, а в 1 (1,4%) випадку – *Mycoplasma genitalium* (див. табл. 3). При цьому дане обстеження у цих пацієнок раніше не проводили. Це підкреслює важливість

тестування вагітних груп ризику на інфекції, що передаються статевим шляхом (ПСПШ), для проведення відповідного лікування до настання вагітності [23, 26].

У разі виявлення ПСПШ і запальних змін пологових шляхів проводили відповідну етіотропну терапію.

Наступним етапом дослідження було визначення кореляції виявлених змін мікробіоти піхви з наслідками вагітності, які простежувались від моменту включення пацієнок у дослідження до пологів.

Так, загроза ПП розвинулась у 23 (28,8%) вагітних I групи, ПРПО у терміни 22–28 тиж гестації – у 5 (6,3%) (табл. 4). Передчасними пологами у I групі завершилась вагітність у 12 (15,0%) випадках, однак тільки 7 (8,75%) були спонтанними ПП (див. табл. 4).

У всіх (100%) вагітних II групи при включенні у дослідження було діагностовано загрозу ПП, у зв'язку з чим пацієнтки отримували терапію, спрямовану на купірування пологової діяльності та пролонгацію вагіт-

Таблиця 3

Якісний склад мікробіоти піхви у жінок досліджуваної когорти за даними ПЛР, абс. число (%)

Стан мікробіоти піхви за даними ПЛР	Група вагітних		
	I, n=80	II, n=70	K, n=20
<i>Lactobacillus</i> ≥ 10 ⁶⁻⁸ ГЕ/мл	43 (53,8)	7 (10,0)	15 (75,0)
<i>Lactobacillus</i> ≥ 10 ⁵⁻⁶ КУО/мл	11 (13,7)	23 (32,9)	3 (15,0)
<i>Lactobacillus</i> < 10 ⁴ КУО/мл	26 (32,5)	24 (34,3)	2 (10,0)
<i>Chlamydia trachomatis</i>	–	2 (2,9)	–
<i>Mycoplasma genitalium</i>	–	1 (1,4)	–
<i>Staphylococcus</i> spp. ≥ 10 ⁴ ГЕ/мл	–	7 (10,0)	–
<i>Streptococcus</i> spp. ≥ 10 ⁴ ГЕ/мл	–	8 (11,4)	–
<i>Enterobacteriaceae</i> ≥ 10 ⁴ ГЕ/мл	–	8 (11,4)	–
<i>Gardnerella vaginalis</i> ≥ 10 ⁴ ГЕ/мл	17 (21,3)	24 (34,3)	2 (10,0)
<i>Ureaplasma urealyticum</i> ≥ 10 ⁴ ГЕ/мл	10 (12,5)	6 (8,6)	–
<i>Ureaplasma parvum</i> ≥ 10 ⁴ ГЕ/мл	8 (10,0)	13 (18,6)	–
<i>Mycoplasma hominis</i> ≥ 10 ⁴ ГЕ/мл	5 (6,3)	7 (10,0)	–
<i>Atopobium vaginae</i> ≥ 10 ⁴ ГЕ/мл	17 (21,3)	24 (34,3)	2 (10,0)
<i>Candida albicans</i> ≥ 10 ³ ГЕ/мл	5 (6,3)	5 (7,1)	2 (10,0)
<i>Candida non-albicans</i> ≥ 10 ³ ГЕ/мл	4 (5,0)	3 (4,3)	–

Наслідки вагітності у жінок досліджуваної когорти, абс. число (%)

Наслідки вагітності	Група вагітних		
	I, n=80	II, n=70	K, n=20
Загроза передчасних пологів	23 (28,8)	70 (100,0)	–
Передчасний розрив плодових оболонок	5 (6,3)	16 (22,9) $p_{1,2} < 0,05$	1 (5,0)
Передчасні (спонтанні) пологи до 28 тиж гестації	2 (2,5)	9 (12,9) $p_2 < 0,05$	–
Передчасні (спонтанні) пологи у 29–37 тиж гестації	5 (6,3)	7 (10,0)	1 (5,0)
Передчасні пологи за медичними показаннями	5 (6,3)	6 (8,6)	–
Термінові пологи	68 (85,0)	48 (68,6) $p_{1,2} < 0,05$	19 (95,0)

Примітки: p – достовірність відмінностей між I групою і контрольною групою; p_1 – достовірність відмінностей між II групою і контрольною групою; p_2 – достовірність відмінностей між I і II групами.

ності. Однак у 16 (22,9%) жінок вагітність ускладнилась ПРПО, ПП вагітність завершилась у 22 (31,4%) випадках, з них у 6 (8,6%) випадках – за медичними показаннями (див. табл. 4).

Проведені дослідження свідчать про високий ризик розвитку ПП за наявності дисбіотичних і запальних змін мікробіоти піхви – ВШ=2,962 (95% ДІ: 1,32–6,645), при цьому для вагітних групи ризику ПП – ВШ=8,120 (95% ДІ: 2,149–30,686) при ВШ=10,133 (95% ДІ: 3,149–32,604) у вагітних із діагностованою загрозою ПП.

Отже, одним із факторів ризику розвитку спонтанних передчасних та загрозованих ПП є зміни стану мікробіоти піхви, що потребує розроблення діагностично-лікувальних заходів для попередження передчасного завершення вагітності і зниження частоти акушерських і перинатальних ускладнень.

ВИСНОВКИ

1. За наявності дисбіотичних і запальних змін мікробіоти піхви існує високий ризик розвитку передчасних пологів (ПП) – ВШ=2,962 (95% ДІ: 1,32–6,645), при цьому для вагітних групи ризику передчасних пологів він становить ВШ=8,120 (95% ДІ: 2,149–30,686), а для вагітних із наявною загрозою ПП – ВШ=10,133 (95% ДІ: 3,149–32,604).

2. *Candida non-albicans* переважно виявляють у пацієнток з рецидивами епізодів вульвовагінального кандидозу до вагітності.

3. Одним із факторів ризику спонтанних та загрозованих ПП є анаеробний та змішаний дисбіоз мікробіоти піхви, що потребує розроблення діагностично-лікувальних заходів для попередження передчасного завершення вагітності.

Відомості про авторів

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

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
ORCID: 0000-0002-1205-6365

Information about authors

Laba 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: labaoksanav@ukr.net
ORCID: 0000-0002-1237-796X

Pyrohova Vira I. – Doctor of Medical Science, Professor, Head of the department of obstetrics, gynecology and perinatology Faculty of postgraduate education Danylo Halytsky Lviv National Medical University; tel.: (050) 581-94-48. E-mail: vira.pyrohova@gmail.com
ORCID: 0000-0002-1205-6365

ПОСИЛАННЯ

- Benyuk VA, Shcherba EA. Mikroekosystema pikhy u zhinkov reproduktyvnoho viku i metody yiyi korektsiyi. Zdorove zhenshchyny. 2017;8:44-50.
- Dyak KV, Yuzko OM. Prychynni faktory peredchasykh polohiv (novyy pohlyad na problemu). Neonatol, khirurgiya ta perynatal med. 2017;VII,1(23):62-8.
- Kravchenko OV. Suchasni pidkhody do korektsiyi mikrobiotyzu pikhy na etapi prekontseptsiynoi pidhotovky. Reprod Endokrynol. 2017;6:26-8.
- Nahorna VF, Hryshchenko NF, Moskalenko TYA. Osoblyvosti diahnozyky ta likuvannya bakterialnoho vahinozu u vahitnykh. Aktualni pytannya PAH. 2016;2:84-6.
- Nahorna VF, Moskalenko TYA, Hryshchenko AA. RivenrN – intehralny pokaznyk stanu zdorovya statevoyi systemy zhinky. Med aspekty zdorovya semy. 2015;6(92):16-20.
- Nitsovych IR, Semenyak AV. Osoblyvosti perebihu ta likuvannya bakterialnoho vahinozu u vahitnykh. Neonatol, khirurgiya ta perynatal med. 2016;6(3):61-4. doi: 10.24061/2413-4260.VI.3.21.2016.10.
- Nochvina OA. Rol mikrobiotsenozu pikhy v henezi nevnoshuvannya vahitnosti. Reprod Endokrynol. 2019;1(45):22-7.
- Alinezhad S, Bakhshandehnosrat S, Baniaghil AS, Livani S, Bazouri M, Ghaemi EA. The Role of Genital Mycoplasmas in Preterm Labor. J Reprod Infertil. 2022;23(2):114-9. doi: 10.18502/jri.v23i2.8996.

9. 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.
10. Benoist 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.
11. Brown RG, Marchesi JR, Lee YS, Smith A, Lehne B, Kindinger LM, et al. Vaginal dysbiosis increases risk of preterm fetal membrane rupture, neonatal sepsis and is exacerbated by erythromycin. *BMC Med*. 2018;16(1):9. doi: 10.1186/s12916-017-0999-x.
12. 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 Ginecol*. 2018;70(5):635-40. doi: 10.23736/S0026-4784.18.04243-0.
13. 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 Medicine. *J Maternal-Fetal Neonatal Med*. 2017;30(17):2011-30. doi: 10.1080/14767058.2017.1323860.
14. Fettweis J, Serrano MG, Brooks JP, Edwards DJ, Girerd PH, Hardik I, et al. The vaginal microbiome and preterm birth. *Nature Medicine*. 2019;25:1012-21. doi: 10.1038/s41591-019-0450-2.
15. 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.
16. Kaambo E, Africa CWJ. The Threat of Aerobic Vaginitis to Pregnancy and Neonatal Morbidity. *African J Reproductive health*. 2017;32(2):109-18.
17. Keelan JA, Payne MS. Vaginal microbiota during pregnancy: Pathways of risk of preterm delivery in the absence of intrauterine infection? *Proc Natl Acad Sci USA*. 2015;112(47):6414. doi: 10.1073/pnas.1517346112.
18. Orazmuradov AA, Kostin IN, Khamoshina MB, Apresyan SV, Konnon SRD, Gavrilova AA, et al. The relationship between morphological and functional features of preterm placentas and the results of bacteriological examination of the discharge from the cervical canal of women with preterm birth. *Internat. J Biomedicine*. 2019;9(4):313-9. doi: 10.21103/Article9(4)_OA8.
19. Payne MS, Newnham JP, Doherty DA, Furfaro LL, Pental N L, Loh DE, et al. A specific bacterial DNA signature in the vagina of Australian women in midpregnancy predicts high risk of spontaneous preterm birth (the Predict1000 study). *Am J Obstet Gynecol*. 2021;224(2):206.e1-206.e23. doi: 10.1016/j.ajog.2020.08.034.
20. Qi W, Li H, Wang C, Li H, Zhang B, Dong M, et al. Recent Advances in Presentation, Diagnosis and Treatment for Mixed Vaginitis. *Front Cell Infect Microbiol*. 2021;11:759795. doi: 10.3389/fcimb.2021.759795.
21. Redelinghuys MJ, Ehlers MM, Dreyer AW, Kock MM. Normal flora and bacterial vaginosis in pregnancy: an overview. *Crit Rev Microbiol*. 2016;42(3):352-63. doi: 10.3109/1040841X.2014.954522.
22. Romero R, Hassan SS, Gajer P, Tarca AL, Fadrosch DW, Bieda J, et al. The vaginal microbiota of pregnant women who subsequently have spontaneous preterm labor and delivery and those with a normal delivery at term. *Microbiome*. 2014;2:18. doi: 10.1186/2049-2618-2-18.
23. 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.
24. Shimaoka M, Yo Y, Doh K, Kotani Y, Suzuki A, Tsuji I, et al. Association between preterm delivery and bacterial vaginosis with or without treatment. *Sci Rep*. 2019;9(1):509. doi: 10.1038/s41598-018-36964-2.
25. Smith SB, Ravel J. The vaginal microbiota, host defence and reproductive physiology. *J Physiol*. 2017;595(2):451-63. doi: 10.1113/JP271694.
26. Workowski KA, Bachmann LH, Chan PA, Johnston CM, Muzny CA, Park I, et al. Sexually Transmitted Infections Treatment Guidelines, 2021. *MMWR Recomm Rep* 2021;70(No. RR-4):1-187. doi: 10.15585/mmwr.r7004a1external icon.
27. Yalew GT, Muthupandian S, Hagos K, Negash L, Venkatraman G, Hagos YM, et al. Prevalence of bacterial vaginosis and aerobic vaginitis and their associated risk factors among pregnant women from northern Ethiopia: A cross-sectional study. *PLoS ONE*. 2022;17(2):e0262692. doi: 10.1371/journal.pone.0262692.

Стаття надійшла до редакції 01.06.2022. – Дата першого рішення 07.06.2022. – Стаття подана до друку 12.07.2022

Оцінювання функції плацентарного комплексу і профілактика невиношування у вагітних із лейоміомою матки

О.В. Голяновський, К.В. Супрунюк, С.В. Фролов

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

Мета дослідження: зниження частоти загрози переривання і невиношування вагітності у жінок з лейоміомою матки шляхом прогнозування та удосконалення лікувальних заходів.

Матеріали та методи. Проведено комплексне обстеження 70 вагітних з лейоміомою матки в терміні 15–16 тиж вагітності (основна група) та 50 вагітних без лейоміоми матки у тому самому терміні (контрольна група) на 4 клінічних базах кафедри акушерства і гінекології №1 Національного університету охорони здоров'я імені П.Л. Шупика протягом 2 років – у 2020–2022 рр. Вагітні основної групи були розподілені на дві підгрупи залежно від типу лейоматозних вузлів: Іа підгрупа – 39 вагітних із субсерозним типом розташування лейоматозних вузлів (тип 5-6 за FIGO) і Іб підгрупа – 31 вагітна з інтрамуральною лейоміомою (тип 3-4 за FIGO). Вагітні основної групи отримували розроблений нами комплекс терапії загрози переривання вагітності (мікронізований прогестерон, препарати магнію, вітаміну В₆, ацетилсаліцилова кислота); контрольної групи – загальноприйнятую терапію (ліжковий режим, утримання від статевого життя, препарати мікронізованого прогестерону, транексамова кислота).

У плазмі крові всіх обстежених визначали рівні естрадіолу, прогестерону, хоріонічного гонадотропіну (ХГТ) у 15–16 тиж та 24 тиж вагітності.

Результати. У II триместрі концентрація естрадіолу у крові у вагітних з інтрамуральною лейоміомою матки, особливо у випадку множинної форми, була достовірно вище, ніж у жінок контрольної групи ($p < 0,05$). Водночас у вагітних з інтрамуральною локалізацією вузла(-ів) середня концентрація естрадіолу перевищувала аналогічний показник у групі із субсерозним типом ($p < 0,05$). Ці зміни свідчили про напруження гормонопродукувальної функції плаценти і розглядалися як одна з ознак початкової стадії плацентарної дисфункції.

При збільшенні рівня естрадіолу відзначено достовірне зменшення рівнів прогестерону. Прогестеронова недостатність достовірно частіше спостерігалася у підгрупі вагітних із множинною інтрамуральною лейоміомою матки та вузлами, що контактують із порожниною матки, особливо у місці прикріплення плаценти (тип 3) – $165,24 \pm 14,71$ нмоль/л порівняно з групою контролю – $219,96 \pm 16,63$ нмоль/л і з вагітними із субсерозним вузлом(-ами) – $210,61 \pm 18,57$ нмоль/л ($p < 0,01$). Це підтверджує наявність загрози переривання вагітності та свідчить про розвиток плацентарної недостатності.

Концентрація ХГТ у жінок з лейоміомою матки була достовірно нижчою, ніж у жінок без лейоміоми матки, у II триместрі вагітності і особливо низькою за наявності множинної лейоміоми матки. У жінок основної групи на фоні лікування відзначено нормалізацію концентрації прогестерону і ХГТ у плазмі крові ($p > 0,05$), але рівень естрадіолу у групі вагітних із множинною інтрамуральною лейоміомою матки залишався достовірно вищим ($p < 0,05$).

Висновки. Вагітні з лейоміомою матки мають підвищений ризик плацентарної дисфункції з порушенням балансу основних гормонів плаценти: підвищення концентрації естрадіолу та відносне зниження прогестерону і хоріонічного гонадотропіну, зсув естроген-прогестеронової рівноваги у бік відносної гіперестрогенії.

Застосування лікувальних заходів із довготривалою підтримкою препаратами прогестерону, магнію і низькими дозами ацетилсаліцилової кислоти з метою профілактики невиношування вагітності на тлі клінічних проявів загрози переривання вагітності є достатньо ефективним.

Ключові слова: вагітність, лейоміома матки, загроза переривання вагітності, плацентарна дисфункція, прогестерон, естрадіол, хоріонічний гонадотропін.

Assessment of placental complex function and miscarriage prevention in pregnant women with uterine fibroid

O. V. Golyanovskiy, K. V. Supruniuk, S. V. Frolov

The objective: to reduce the frequency of the threat of pregnancy interruption and loss in women with uterine fibroid through treatment prediction and improvement.

Materials and methods. A complex examination of 70 pregnant women with uterine fibroid at 15-16 weeks of pregnancy (main group) and 50 pregnant women without uterine fibroid at the same gestational term (control group) was carried out at 4 clinical bases of the Department of Obstetrics and Gynecology N1 of the Shupyk National Healthcare University of Ukraine in the time period of 2020-2022. Pregnant women in the main group were divided into 2 subgroups depending on the type of the nodes: Ia – 39 pregnant women with subserous type of fibroid nodes (type 5-6 according to FIGO) and Ib – 31 pregnant women with intramural fibroid (type 3-4 according to FIGO). The pregnant women in the main group received the complex of developed therapy for pregnancy interruption (micronized progesterone, magnesium preparations, vitamin B₆, acetylsalicylic acid), in the control one – the common therapy (bed rest, abstinence from sexual life, micronized progesterone preparations, tranexamic acid).

The concentrations of estradiol, progesterone, human chorionic gonadotropin (hCG) were determined in the blood plasma of all persons at 15–16 weeks and 24 weeks of pregnancy.

Results. In the II trimester the concentration of estradiol in the blood of pregnant women with intramural uterine fibroid, especially with multiple forms, was significantly higher than in the control group ($p < 0.05$). At the same time, in pregnant women with intramural fibroid node(s) the mean concentration of estradiol exceeded the similar indicator in the group with the subserosal type ($p < 0.05$). These changes indicated the stress of the hormonal function of the placenta and were considered by us as one of the signs of the initial stage of placental dysfunction.

With an increase in estradiol concentration, a significant decrease in progesterone amount was noted. Progesterone deficiency was significantly more common in the subgroup of pregnant women with multiple intramural uterine fibroid and nodes in contact with the uterine cavity, especially at the place of placenta attachment (type 3) – 165.24 ± 14.71 nmol/l compared to the control group – 219.96 ± 16.63 nmol/l, and with pregnant women with subserosal node(s) – 210.61 ± 18.57 nmol/l ($p < 0.01$), which confirms the threat of abortion and indicates the development of placental dysfunction.

In the II trimester of pregnancy the concentration of hCG in women with uterine fibroid was significantly lower than in women without uterine fibroid and especially lower in multiple uterine fibroid. In the women of the main group progesterone and hCG concentrations in the blood plasma normalized ($p > 0.05$) after the treatment, but the level of estradiol in the group of pregnant women with multiple intramural uterine leiomyoma remained significantly higher ($p < 0.05$).

Conclusions. Pregnant women with uterine fibroid have an increased risk of placental dysfunction with a disbalance of the main placental hormones: an increase in estradiol concentration and a relative decrease in progesterone and human chorionic gonadotropin, a shift in the estrogen-progesterone balance towards relative hyperestrogenia.

The use of medical measures with long-term support with progesterone, magnesium and low doses of acetylsalicylic acid for the prevention of miscarriage in persons with the clinical manifestations of the threat of gestation is quite effective.

Keywords: pregnancy, uterine leiomyoma, threatened abortion, placental dysfunction, progesterone, estradiol, human chorionic gonadotropin.

Лейоміома тіла матки (ЛМ) – найпоширеніша доброякісна пухлина жіночої репродуктивної системи, що розвивається із м'язових і сполучнотканинних елементів та спостерігається у 20–30% жінок репродуктивного віку, а у жінок віком понад 40 років її виявляють у 40–50% [1–4]. Тривалий час існувала думка, що у розвитку ЛМ важливу роль відіграє гіперестрогенія. Однак за даними численних досліджень встановлено, що підвищений вміст естрогенів спостерігається далеко не у всіх вагітних.

Провідним чинником розвитку ЛМ є порушення метаболізму естрогенів (перевага естрогену і естрадіолу у фолікулінову, а естріолу – у лютеїнову фази циклу) і функції жовтого тіла. Розвиток і ріст ЛМ також зумовлюються станом рецепторного апарату матки. Специфічні білки (рецептори), вступаючи у зв'язок з гормонами, утворюють комплекс естроген–рецептор або гестаген–рецептор.

Сьогодні фахівці приділяють велику увагу стимулювальній дії прогестерону. Прогестерон і прогестини впливають на лейоміому: по-перше, обмежують відповідь тканини на стимуляцію естрогенами за рахунок зменшення кількості естрогенових рецепторів; по-друге, вони самі можуть стимулювати проліферацію. Кінцевий результат буде залежати від переваги одного із зазначених вище ефектів [5].

Саме прогестерон відіграє одну з головних ролей у фізіологічному перебігу та збереженні вагітності, який є протектором вагітності. Саме він блокує α -адренергічну стимуляцію, зменшує кількість рецепторів до окситоцину, прямо впливає на внутрішньоклітинну концентрацію кальцію, синтез простагландину F₂ α та рецепторів до нього, посилює β -адренергічний токолітичний ефект під час вагітності. Регулюючи активність ферментів D-3 β -гідроксистероїддегідрогенази та 3 β -стероїдсульфатази, що беруть участь у метаболізмі стероїдів, прогестерон контролює рівень естрогенів у міометрії [6].

Метаболіт ПГ (5 α -прегненолон), зв'язуючись з ГАВА-рецепторами, впливає на ГАМКергічні структури головного мозку, забезпечуючи нейропротекторний

та анксиолітичний ефекти і визначаючи психоемоційний статус вагітної [7, 8]. Фізіологічний рівень ПГ має позитивний вплив на ультраструктурну організацію міометрія, бо пригнічує у ньому розвиток координованого скорочення гладком'язових волокон матки.

Невиношування вагітності на тлі ЛМ є результатом розвитку плацентарної дисфункції (ПД) [9]. Відомо, що матково-плацентарний кровообіг створює єдину систему з судинним сплетенням міометрія, зміни у якому виникають на фоні ЛМ, порушуючи мікроциркуляцію у термінальних ворсинах хоріона.

Саме тому, патогенетично обґрунтовано за ЛМ призначати низькі дози ацетилсаліцилової кислоти (100 мг), що знижує продукування тромбоксанів, вибірково пригнічує тромбоцитарну циклооксигеназу, тим самим ліквідує дисбаланс між синтезом та вмістом простагландинів та тромбоксанів. Призначення низьких доз ацетилсаліцилової кислоти з II триместра вагітності попереджує розвиток ПД, синдрому затримки росту плода і прееклампсії [4, 5, 21].

Насиченість магнієм організму вагітних представляє особливий інтерес [10]. Магній стабілізує процеси мітозу і мейозу, що є запорукою формування генетично здорового ембріона. Порушення цих процесів на етапах ембріогенезу на ранніх термінах вагітності призводить до формування спорадичних (випадкових) генетичних аномалій ембріона (трисомії, мікрodelеції, транслокації хромосом тощо) і спричиняє понад 85% випадків невиношування вагітності на ранніх термінах [11, 12]. Стабілізуючи ДНК у процесах мітозу і мейозу, магній сприяє запобіганню формуванню генетичних вад розвитку, а також модулює низку біохімічних реакцій, що відіграють роль у патогенезі різних захворювань і станів [13]. Так, нормалізація процесів синтезу оксиду азоту сприяє запобіганню розвитку дисфункції ендотелію та її наслідків – прееклампсії, плацентарної недостатності, передчасних пологів та ін.; нормалізація процесів гліколізу сприяє профілактиці розвитку гестаційного цукрового діабету, а норма-

лізація білкового синтезу дозволяє попередити розвиток прееклампсії.

Отже, можна стверджувати, що біохімічна активність сполук магнію профілактує основні акушерські ускладнення, такі, як прееклампсія, плацентарна дисфункція, передчасні пологи, гестаційний цукровий діабет тощо [14].

Найбільший вміст магнію – у плаценті [15]. Це зумовлено високою концентрацією мітохондрій у плаценті, яка є центром енергетичного метаболізму, важливого як для плода, так і для материнського організму. Основна кількість магнію у клітинах і мітохондріях зв'язана у стабільні комплекси з молекулами аденозинтрифосфату [16]. Добре відомо, що плацента синтезує більше 150 білків і гормонів, а 70% з них є магнійзалежними. Це одна з основних причин підвищеної потреби вагітних у магнії [17].

Проявами дефіциту магнію у вагітних можуть бути кальциноз плаценти (як наслідок порушення обміну кальцієм в умовах дефіциту магнію), тривала загроза переривання вагітності, передчасні пологи, слабкість пологової діяльності, проблеми з розкриттям шийки матки під час пологів, порушення періоду вигнання під час пологів, біль у спині, попереку та тазовому відділі, симфізіопатія та симфізит, прееклампсія й еклампсія [16, 18–20]. Препарати, що містять магній, необхідно поєднувати з піридоксином (вітаміном В6), оскільки вони є синергістами і, отже, краще засвоюються, а частота дефіциту вітаміну В6 аналогічна дефіциту магнію [16].

Частота вагітності на тлі ЛМ варіює від 1,6% до 10,7% залежно від триместра гестації та якості методів діагностики, причому частіше цю патологію виявляють у вагітних пізнього фертильного віку [21]. Лише 42% вузлів діагностують клінічно за вагітності, серед яких лейоміоми менше 5 см становлять до 12,5% [22–24].

За даними проведеного ретроспективного дослідження на чотирьох клінічних базах кафедри проаналізовано 10 684 історії вагітності та пологів за 3 роки (2019–2021 рр.) і встановлено, що показник вагітних з ЛМ становить 3,39% від загальної кількості пологів. Розміри лейоміоматозного вузла достовірно впливають на підвищення вірогідності патології плацентації – передлежання плаценти, а також на вірогідність розвитку передчасних пологів [25].

Мета дослідження: зниження частоти загрози переривання і невиношування вагітності у жінок з ЛМ шляхом прогнозування та удосконалення лікувальних заходів.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Для вирішення поставлених завдань було проведено комплексне обстеження 70 вагітних з ЛМ у 15–16 тиж вагітності (основна група) та 50 вагітних без гінекологічної та соматичної патології у тих самих термінах вагітності (контрольна група) на чотирьох клінічних базах кафедри акушерства і гінекології №1 Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика протягом 2 років – 2020–2022 рр.

Залежно від типу розташування лейоматозних вузлів на матці вагітні основної групи були розподілені на дві підгрупи:

- Іа підгрупа – 39 вагітних із субсерозним типом розташування лейоміоматозних вузлів до 5 см (тип 5–6 за FIGO).

- Іб підгрупа – 31 вагітна із інтрамуральним типом розташування лейоміоматозних вузлів >5 см (тип 3–4 за FIGO).

Залежно від терапії вагітні також були розподілені на дві групи:

- І група – 70 вагітних, які отримували розроблений нами комплекс терапії,
- ІІ група – 50 вагітних, які отримували загальноприйнятту терапію.

Для встановлення діагнозу загрози переривання вагітності використовували показники: скарги вагітної, клінічні дані та УЗД. Усі вагітні скаржилися на біль унизу живота і у попереку. У 23 (19,2%) пацієнток були кров'янисті виділення, тонус матки підвищувався у 81 (67,5%) вагітної, у 18 (15%) вагітних за даними УЗД було встановлено часткове відшарування плаценти, причому у 6 (5%) – без кров'янистих виділень зі статевих шляхів. Некрозу вузлів і виражених маткових кровотеч протягом усього терміну спостереження не виявлено.

Ультразвукове дослідження здійснювали за допомогою апарата IMAGIC Agile. Оцінювали збудливість матки, локалізацію плаценти, її розмір, наявність патологічних змін, розміри, тип та розташування лейоматозних вузлів. Статеві гормони яєчників та гормони фетоплацентарного комплексу (естрадіол, прогестерон та хоріонічний гонадотропін) визначали хемілюмінесцентним методом з використанням аналізатора Immulite® 2000 XPi (Siemens Healthcare, Німеччина).

Усі жінки із загрозою переривання вагітності та ЛМ отримували комплексну терапію згідно з протоколами МОЗ України “Про затвердження клінічних протоколів з акушерської та гінекологічної допомоги” (Наказ МОЗ № 624, 2008, м. Київ), до якої входили: ліжковий режим та утримання від статевого життя, а також препарати сублінгвальної форми мікронізованого прогестерону, що призначали з появою клінічних ознак загрози переривання вагітності. У разі наявності кров'янистих виділень додатково призначали транексамову кислоту по 500 мг 3 рази на день з поступовим зменшенням дози протягом 5 днів.

Вагітним основної групи проведена корекція лікування, а саме: мікронізований прогестерон (сублінгвальна форма) по 100 мг 3 рази на день через 8 год протягом 1 тиж з наступним зменшенням дози до 100 мг 2 рази на тиждень протягом 2 тиж. Препарати магнію та вітаміну В6 у дозі 300 мг на добу протягом 4 тиж. Ацетилсаліцилова кислота 100 мг 1 раз на добу протягом ІІ триместра вагітності з метою профілактики синдрому затримки росту плода і прееклампсії. За необхідності через 2 тиж курс повторювали.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Найчастіше ЛМ діагностували у жінок віком 31–35 років. Більшість вагітних у минулому мали дитячі інфекції та вірусні захворювання, аборти та гінекологічні запальні захворювання.

Першовагітних було 33 (27,5%), повторновагітних – 87 (72,5%), з них першороділей було 41 (52,9%), повторнороділей – 46 (47,1%). Обтяжений акушерський анамнез мали більшість повторновагітних жінок. У

43 (35,8%) з них були штучні аборти, у 30 (69,8%) – мимовільні аборти до 12 тиж, у 10 (23,25%) жінок – мимовільний викидень після 12 тиж, у 2 (4,65%) – передчасні пологи, в 1 (2,3%) жінки діагностовано антенатальну загибель плода.

Результати дослідження концентрації плацентарних гормонів у плазмі крові у вагітних обстежуваних груп до призначення терапії представлено у табл. 1.

Як видно з табл. 1, у II триместрі концентрація естрадіолу у крові у вагітних з інтрамуральною лейоміомою матки, особливо у випадку множинної форми, була достовірно вищою, ніж у жінок контрольної групи ($p < 0,05$). Так, середній вміст естрадіолу у вагітних основної групи становив $17,75 \pm 0,8$ нмоль/л у підгрупі з субсерозним типом розташування вузла(-ів) та $20,67 \pm 0,75$ нмоль/л у підгрупі з інтрамуральним типом, тоді як контрольній групі – $15,75 \pm 0,67$ нмоль/л. Водночас у вагітних із інтрамуральною локалізацією вузла(-ів) середня концентрація E2 перевищувала аналогічний показник у групі із субсерозним типом ($p < 0,05$).

Ці зміни свідчили про напруження гормонопродукувальної функції плаценти і розглядалися як одна з ознак початкової стадії ПД. Утім, у динаміці спостереження відбувалася прогресуюча нормалізація концентрації естрадіолу після отриманої терапії, і у вагітних обох груп фіксували концентрацію E2, яка відповідала межах гестаційної норми.

У II триместрі вагітності спостерігали закономірність: при збільшенні концентрації естрадіолу відзначено достовірне її зменшення прогестерону. Як видно з даних, представлених у табл. 1, прогестеронову недостатність достовірно частіше діагностували у підгрупі вагітних із множинною інтрамуральною ЛМ та вузлами, що контактують із порожниною матки, особливо у місці прикріплення плаценти (тип 3 за FIGO), – $165,24 \pm 14,71$ нмоль/л порівняно з групою контролю – $219,96 \pm 16,63$ нмоль/л ($p < 0,01$), на відміну від вагітних із субсерозним вузлом(-ами) – $210,61 \pm 18,57$ нмоль/л ($p > 0,05$). Це підтверджує наявність загрози переривання вагітності та свідчить про розвиток ПД. У даного контингенту вагітних основної групи на тлі плацентарних гормональних порушень у 61 (87,1%) жінки спостерігалися клінічні ознаки загрози пізнього викидня, які потребували комплексної, зберігаючої вагітності, терапії.

Концентрація хоріонічного гонадотропіну (ХГЛ) у жінок з ЛМ була достовірно нижчою, ніж у жінок без ЛМ, у II триместрі вагітності і особливо низькою при множинній ЛМ. Під час проведення даних досліджень встановлено, що середня концентрація ХГЛ у

вагітних контрольної групи у динаміці гестації відповідає межах гестаційної норми ($15\ 835 \pm 945,5$ МО/л), проте ці показники вищі, ніж в основній групі (Ia підгрупа – $12\ 796,6 \pm 385,6$ МО/л; $p < 0,05$, Ib підгрупа – $11\ 986,4 \pm 581,7$ МО/л; $p < 0,01$). Це свідчить про розвиток плацентарної недостатності з II триместра вагітності.

Наявність у цих вагітних різнонаправлених концентрацій гормонів (збільшення рівня естрадіолу та зменшення рівнів прогестерону і ХГЛ) за даними літератури свідчить про гормональну дисфункцію плаценти [5, 6, 16]. У зв'язку із цим була проведена корекція лікування вагітних для пролонгування та зниження вірогідності розвитку передчасних пологів згідно з попередньо проведеним ретроспективним аналізом [25].

Усі жінки із загрозою переривання вагітності та ЛМ отримували комплексну терапію згідно з протоколами МОЗ України «Про затвердження клінічних протоколів з акушерської та гінекологічної допомоги» (Наказ МОЗ № 624, 2008, м. Київ), до якої входили: ліжковий режим та утримання від статевого життя, а також препарати прогестеронової дії, що призначали за появи клініки загрози переривання вагітності. У разі наявності кров'янистих виділень додатково призначали транексамову кислоту по 500 мг 3 рази на день з поступовим зменшенням дози протягом 5 днів.

Жінкам основної групи проведена корекція лікування, а саме: мікронізований прогестерон (сублінгвальна форма) по 100 мг 3 рази на день через 8 год протягом 1 тиж з наступним зменшенням дози до 100 мг 2 рази на тиждень протягом 2 тиж. Препарати магнію та вітаміну B6 у дозі 300 мг на добу протягом 4 тиж. Ацетилсаліцилова кислота 100 мг 1 раз на добу протягом II триместра вагітності з метою профілактики синдрому затримки росту плода і пре-еклампсії. За необхідності через 2 тиж курс повторювали.

Контроль концентрації плацентарних гормонів у крові вагітних після терапії проводили у терміні 24 тиж гестації, що представлено у табл. 2.

Аналізуючи дані табл. 2, можна констатувати, що на тлі комплексної терапії загрози переривання вагітності у II триместрі гестації у жінок основної групи з ЛМ відбулася нормалізація концентрації рівня прогестерону і ХГЛ у плазмі крові ($p > 0,05$). Але рівень естрадіолу у групі вагітних з множинною інтрамуральною ЛМ залишався достовірно вищим ($p < 0,05$), що потребувало подальшого моніторингу цих показників у динаміці спостереження і необхідності подальшої терапії в умовах акушерського стаціонару.

На особливу увагу заслуговували вагітні з множинною лейоміомою з розташуванням вузлів/вузла у

Таблиця 1

Концентрації плацентарних гормонів у крові вагітних до призначення терапії, нмоль/л

Показник	Основна група, n=70		Група контролю, n=50	p
	Ia підгрупа, n=39	Ib підгрупа, n=31		
Прогестерон	210,61±18,57	165,24±14,71*	219,96±16,63*	<0,05
Естрадіол	17,75±0,8*	20,67,±0,75*	15,5±0,67*	<0,05
ХГЛ	12 796,6±385,6*	11 986,4±581,7*	15 835±945,5*	<0,05

Примітка. * – Різниця між групами достовірна; $p < 0,05$.

Концентрації плацентарних гормонів у крові вагітних після призначеної терапії, нмоль/л

Показник	Запропонована терапія – Іа підгрупа, n=39	Запропонована терапія – Іб підгрупа, n=31	Загальноприйнята терапія – контрольна група, n=50	p
Прогестерон	246±15,35	242±17,66	238±13,67	>0,05
Естрадіол	26,1±1,7	33,1±2,6	24,9±2,0	<0,05
ХГЛ	14 539,8±681,6	15 389,8±845,1	15 267±597,3	>0,05

ділянці локалізації плаценти (5 осіб – 12,8%), які входять до групи високого ризику щодо розвитку передчасних пологів і синдрому затримки росту плода.

Позитивна динаміка лікування на прикладі рівнів ХГЛ відображена на рисунку.

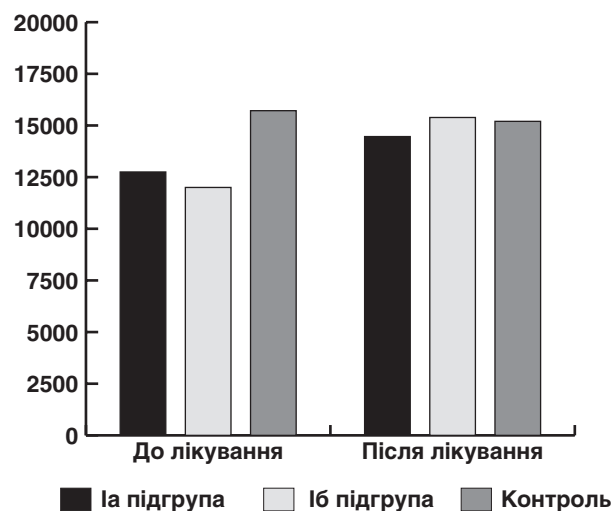
Ці дані свідчать про те, що за призначення гормональної терапії, а саме – сублінгвальної форми мікронізованого прогестерону та препаратів магнію з вітаміном В6, низьких доз ацетилсаліцилової кислоти дозволило пролонгувати вагітність та зменшити прогресування загрози переривання вагітності, плацентарної дисфункції, що супроводжується дисбалансом плацентарних гормонів, порушенням кровообігу у матково-плацентарному та плацентарно-фетальному руслі, патологічними змінами у плаценті з розвитком плацентоасоційованих гестаційних ускладнень, а також передчасними пологами.

ВИСНОВКИ

1. Вагітні з лейоміомою матки є групою ризику щодо розвитку загрози переривання вагітності, невиношування і плацентарної дисфункції.

2. Плацентарна дисфункція з порушенням балансу основних гормонів плаценти це – підвищення концентрації естрадіолу та відносно її зниження прогестерону і хоріонічного гонадотропіну, зсув естроген-прогестеронової рівноваги у бік відносної гіперестрогенії.

3. Виявлені гормонально-метаболічні порушення у вагітних з лейоміомою матки є гормональними марке-



Динаміка рівня хоріонічного гонадотропіну у плазмі крові на фоні лікування у групах дослідження, МО/л

рами плацентарної дисфункції, що свідчить про необхідність проведення лікувальних заходів з довготривалою підтримкою препаратами прогестерону, магнію і низькими дозами ацетилсаліцилової кислоти з метою профілактики невиношування вагітності на тлі клінічних проявів загрози переривання вагітності.

Відомості про авторів

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

ORCID: 0000-0002-5524-4411

Супрунюк Катерина Вікторівна – аспірант кафедри акушерства та гінекології №1 Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, м. Київ; тел.: (044) 489-35-64. E-mail: obstet.gynec.1@gmail.com

ORCID: 0000-0002-1363-311X

Фролов Сергій Володимирович – акушер-гінеколог, КНП КОР «Київська обласна клінічна лікарня»; тел.: (044) 489-35-64. E-mail: obstet.gynec.1@gmail.com

ORCID: 0000-0003-4154-6969

Information about authors

Golyanovskiy Oleg V. – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology №1 of Shupik National Healthcare University of Ukraine, Kyiv; tel.: (044)489-35-64; (067) 741-77-68. E-mail: golyanovskiyoleg@yahoo.com

ORCID: 0000-0002-5524-4411

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

ORCID: 0000-0002-1363-311X.

Frolov Serhii V. – Obstetrician-gynecologist, CNO KCC «Kyiv Regional Clinical Hospital»; tel.: (044) 489-35-64. E-mail: obstet.gynec.1@gmail.com

ORCID: 0000-0003-4154-6969.

ПОСИЛАННЯ

1. Baird DD, Dunson DB, Hill MC, Cousins D, Schectman JM. High cumulative incidence of uterine leiomyoma in black and white women: ultrasound evidence. *Am J Obstet Gynecol.* 2003;188(1):100-7. doi: 10.1067/mob.2003.99.
2. Sukhikh GT, Adamyan LV, editors. *New technologies for diagnosis and treatment of gynecologic diseases.* Moscow: MEDI Expo; 2010. 304 p.
3. Burlev VA. Proliferative angiogenic activity of eutopic and ectopic endometrium in patients with peritoneal endometriosis. *Human Reproduction.* 2006;(1): 78-87. doi: 10.1007/s10517-005-0391-2.
4. Aleksenko OO, Medvediev MV. Analysis of reproductive function in women with uterine leiomyoma. *Sci Digest Assoc Obstet gynocol Ukr.* 2018;1(41):8-14.
5. Drupp YUG, Petrenko TG, Beniuk SV, Abedin, Sereda KI. Some indicators of cytokines, immunological condition and leukographs in women with uterine leiomyoma. *Sci Digest Assoc Obstet gynocol Ukr.* 2020;2(46):49-53.
6. Zhabchenko A, Korniets NG, Tertychna-Telyuk SV. Features of hormonal function in pregnant women - displaced persons. *Med Perspektivi.* 2019;24(2):52-8.
7. Zyigmunt M, Sapa Y. [Progesterone – a new look at an old drug]. *Reprod Endokrinol.* 2017;1(33):17-25. doi: 10.18370/2309-4117.2017.33.17-25.
8. Tatarchuk TF. [Stress and reproductive function of women]. *Mezhdunar Endokrinol Zhurn.* 2006;3:5.
9. Herman LV, Kalinowska IV. The evaluation of the normal state of fetoplacental complex of pregnant women with miscarriage. *Neonatal, Khirurg Perinatal Med.* 2015;1(5):56-60.
10. Viering DHHM, De Baaij JHF, Walsh SB, Kleta R, Bockenbauer D. Genetic causes of hypomagnesemia, a clinical overview. *Pediatr Nephrol.* (2017);32(7):1123-35. doi: 10.1007/s00467-016-3416-3.
11. Resolution III of the International Expert Council on Magnesium Deficiency in Obstetrics and Gynecology. *Obstet Gynecol.* 2015;(12):153.
12. Makrides M, Crowther CA. Magnesium supplementation in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2001;(4):CD000937. doi: 10.1002/14651858.CD000937.
13. Jahnen-Dechent W, Ketteler M. Magnesium basics. *Clin Kidney.* 2012;5(1):3-14. doi: 10.1093/ndtplus/sfr163.
14. Serov VN, Blinov DV, Zimovina UV, Dzhobava EM. Results of a study on the prevalence of magnesium deficiency in pregnant women. *Obstet Gynecol.* 2014;(6):33-40. doi: 10.4103/1119-3077.116887.
15. Duley L, Gülmezoglu AM, Chou D. Magnesium sulphate versus lytic cocktail for eclampsia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;(9):CD002960. doi: 10.1002/14651858.
16. Dikke GB. The role of magnesium in physiological pregnancy. *Contraversion and proof. Med sovet.* 2016;(19):96-102.
17. Medication Errors in Labor and Delivery: Reducing Maternal and Fetal Harm [Internet]. Pennsylvania Patient Safety Advisory. 2009;6(1):1-6. Available from: http://patientsafety.pa.gov/ADVISORIES/documents/2009sup1_01.pdf.
18. Dadak K. Magnesium deficiency in obstetrics and gynecology. *Obstet, Gynecol, Reprod.* 2013;7(2):6-14. doi: 10.1159/000272074.
19. Dikke GB. Myths and facts of the magnesium use in obstetric practice. *Obstet, Gynecol, Reprod.* 2017;11(3):59-68. doi: 10.17749/2313-7347.2017.11.3.059-068.
20. Marushko YV, Gishchak TV. Rationale for the use of magnesium supplements in pediatric practice (literature review). *Modern pediatr.* 2016;6(78):27-32. doi: 10.15574/SP.2016.78.27.
21. Qidwai GI, Caughey AB, Jacoby AF. Obstetric outcomes in women with sonographically identified uterine leiomyoma. *Obstet Gynecol.* 2006;107(2 Pt 1):376-82. doi: 10.1097/01.AOG.0000196806.25897.7c.
22. Exacoustos C, Rosati P. Ultrasound diagnosis of uterine myomas and complications in pregnancy. *Obstet Gynecol.* 1993;82(1):97-101.
23. Stout MJ, Odibo AO, Graseck AS, Macones GA, Crane JP, Cahill AG. Leiomyomas at routine second-trimester ultrasound examination and adverse obstetric outcomes. *Obstet Gynecol.* 2010;116(5):1056-63. doi: 10.1097/AOG.0b013e3181f7496d.
24. Golyanovskiy OV, Supruniuk KV, Frolov SV. Uterine leiomyoma in women of reproductive age: pregnancy and childbirth management (Literature review). *Reprod Health Woman.* 2021;3(48):48-56.
25. Golyanovskiy O, Supruniuk K, Yakuba V, Frolov S. Features of pregnancy, childbirth and postpartum in women with uterine leiomyoma. *Perinatal Reprod: from research to practice.* 2022;2(1):5-17. doi: 10.52705/2788-6190-2022-01-1.

Стаття надійшла до редакції 20.06.2022. – Дата першого рішення 23.06.2022. – Стаття подана до друку 21.07.2022

Сучасний комплексний підхід у лікуванні атрофічного вагініту у жінок менопаузального віку

В.О. Бенюк, В.В. Курочка, В.Ф. Олешко, А.А. Момот

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

Мета дослідження: оцінювання клінічної ефективності лікування атрофічного вагініту у жінок менопаузального віку за допомогою комбінованої терапії, до складу якої входять вагінальні свічки з вмістом гіалуронової кислоти.

Матеріали та методи. Проведено клініко-лабораторне обстеження 60 жінок віком від 50 до 65 років із атрофічним вагінітом. Основна група (30 хворих) з метою лікування отримувала комбіновану терапію: поєднання місцевого введення естрогену з інтравагінальним введенням препарату, що містить гіалуронову кислоту. Пацієнтки контрольної групи (30 жінок) отримували тільки місцеву терапію препаратами естрогену.

Результати. Після проведеного лікування у 100 % жінок основної групи та 63,3 % пацієнток контрольної групи ($p < 0,05$) встановлено клінічну та лабораторну ремісію. При цьому в основній групі клінічний ефект відзначений раніше порівняно з жінками контрольної групи. На фоні лікування діапазон балів Ньюджента в усіх жінок основної групи коливався від 0 до 3 балів, у контрольній групі нормальний стан біоценозу діагностований у 53,3% жінок, проміжний – у 20%, у 26,7% жінок критерії Ньюджента коливались у діапазоні від 6 до 10 балів.

Через 2 міс після закінчення терапії виявлено виражену ефективність проведеного лікування у 86,7 % пацієнток основної групи та у 53,3 % жінок контрольної групи ($p < 0,05$). У 46,7 % жінок контрольної групи відзначено появу рецидивів захворювання, що потребувало повторного курсу терапії. У хворих основної групи прояви атрофічного вагініту спостерігались лише у 13,3 % хворих.

Висновки. Проведене дослідження доводить високу ефективність свічок з вмістом гіалуронової кислоти у комплексному лікуванні атрофічного вагініту у жінок менопаузального віку, які подовжують міжрецидивний період та зменшують вираженість клінічної симптоматики рецидивів захворювання.

Ключові слова: постменопауза, атрофічний вагініт, мікробіоценоз піхви.

Modern integrated approach in the treatment of atrophic vaginitis in women of menopausal age

V.O. Benyuk, V.V. Kurochka, V.F. Oleshko, A.A. Momot

The objective: to evaluate the clinical effectiveness of treatment of atrophic vaginitis in menopausal women using combined therapy, which includes vaginal suppositories with hyaluronic acid.

Materials and methods. A clinical and laboratory examination of 60 women 50-65 years old with atrophic vaginitis was carried out. The main group (30 patients) received combined therapy: a combination of local estrogen with intravaginal insert of a drug with hyaluronic acid. The patients of the control group (30 women) received only local therapy with estrogens.

Results. Clinical and laboratory remission after the treatment was determined in 100 % of women in the main group and 63.3 % of patients in the control group ($p < 0.05$). At the same time, the clinical effect was observed earlier in persons in the main group compared to the women in the control group. After treatment, the range of Nugent scores in all women of the main group ranged from 0 to 3 points, in the control group a normal state of biocenosis was diagnosed in 53.3 % of patients, an intermediate state – 20 %, in 26.7 % of women Nugent criteria ranged from 6 to 10 points.

In 2 months after the end of therapy, 86.7 % of patients in the main group and 53.3 % of women in the control group had the high effectiveness of the treatment ($p < 0.05$). In 46.7 % of women in the control group, the recurrences of the disease were determined, which required a repeated course of therapy. Only in 13.3 % of patients in the main group, manifestations of atrophic vaginitis were observed.

Conclusions. The conducted study proves the high efficiency of suppositories containing hyaluronic acid in the complex treatment of atrophic vaginitis in women of menopausal age, which prolong the inter-recurrence period and reduce the severity of the clinical symptoms of disease recurrences.

Keywords: postmenopause, atrophic vaginitis, vaginal microbiocenosis.

Клімактеричний період є перехідним фізіологічним періодом життя жінки, під час якого на тлі вікових змін організму домінують інволютивні процеси у репродуктивній системі [1, 2, 3]. Незважаючи на те що клімактеричний період є закономірним процесом старіння, його перебіг у 50–70 % жінок супроводжується патологічними симптомами [4, 5, 6].

Атрофічний вагініт – найбільш поширений вид гінекологічної патології у пацієнток віком 55–60 років. Дана патологія істотно знижує якість життя жінок, а лікування

є актуальним та складним завданням сучасної медицини [7, 8]. Прогресуюче підвищення з віком частоти розвитку генітоуренальної атрофії пов'язують з дефіцитом естрогену, віковими метаболічними змінами у слизовій оболонці, судинних сплетеннях піхви, сечового міхура та сечовидільного каналу, у м'язах і зв'язках малого таза.

Відбувається стоншення слизової оболонки піхви, припинення проліферативних процесів у вагінальному епітелії, зменшення продукування глікогену епітеліальними клітинами, кількості або повне зникнення

лактобацил, підвищення рН [9, 10, 11]. До проявів вагінальної атрофії належать сухість і свербіж у піхві, дизуричні розлади, рецидивні вагінальні виділення, опущення стінок піхви, кровоточивість слизової оболонки піхви, сексуальні порушення [12, 13, 14].

Проблема лікування генітоуренальних розладів неоднозначна, перевагу віддають інтравагінальному введенню супозиторіїв з естрогеном. Вибір препаратів місцевих естрогенів є індивідуальним і залежить від тривалості постменопаузи, основних скарг, абсолютних і відносних протипоказань [15, 16]. Однак у разі припинення курсу місцевої гормональної терапії симптоматика атрофічного вагініту повертається і часто ускладнюється приєднанням вторинної інфекції [17, 18].

Мета дослідження: оцінювання клінічної ефективності у складі комбінованої терапії вагінальних свічок Верікса з вмістом гіалуронової кислоти у жінок менопаузального віку з атрофічним вагінітом.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Обстежено 60 жінок віком від 50 до 65 років з ознаками атрофічного вагініту. Діагноз встановлювали на підставі:

- клінічних даних: сухість, свербіж, дискомфорт у піхві, біль під час статевого акту, рецидивні вагінальні й контактні кров'янисті виділення;
- виявлення кольпоскопічних ознак атрофічного процесу: нерівний рельєф, червоний колір слизової оболонки з гіпертрофією запалених судин, що кровоточать у разі дотику, субатрофічні крововиливи, вторинне інфікування з гіперемією піхви, сірим нальотом і гнійними виділеннями [19].

Для визначення мікробіоценозу використовували критерій Ньюджента (бали від 0 до 10), який ґрунтується на результатах мікроскопії мазка та визначенні співвідношення морфотипів *Lactobacillus*, *G.vaginalis* і *Mobiluncus*. Нормальний стан біоценозу – 0–3 бали (домінує морфотип *Lactobacillus*), 4–6 балів – проміжний стан, понад 6 балів – бактеріальний вагіноз (домінують морфотипи *G.vaginalis* і *Mobiluncus*) [20].

У жінок у період постменопаузи у цитологічних і кольпоцитологічних мазках не визначаються поверхневі шари епітелію, відсутні каріопікноз і еозинофілія [21]. Для цього періоду характерний естатрофічний тип мазка, слизова оболонка складається з проміжних клітин, товстий шар проміжного епітелію характеризується захисною функцією щодо запалення та сприяє забезпеченню комфорту.

У разі зниження рівня естрогенів виникає термінальний стан атрофії – телеатрофія, чутливий до запалення з розвитком атрофічного вагініту. Проміжний тип – у виділеннях до 90% проміжні клітини, розташовані шарами, групами та окремо; поверхневі клітини поодинокі; індекс дозрівання 0/100/0; 0/90/10; 0/85/15. Атрофічний тип – превають парабазальні клітини, багато лейкоцитів, відсутні палички Додерлейна. У дослідження були включені жінки з телеатрофією із запальним фоном [22].

При проведенні терапії обстежених пацієнток розподілено на дві групи:

- основна група – 30 жінок, які отримували запропоновану комплексну терапію: інтравагінальне введення супозиторіїв з естрогеном у комбінації

з вагінальними свічками Верікса з вмістом гіалуронової кислоти;

- контрольну групу сформували з 30 пацієнток, які отримували лише інтравагінальне введення супозиторіїв з естрогеном за загальноприйнятою схемою [23].

До складу свічок Верікса входить гіалуронова кислота, екстракт насіння центели азійської, екстракт календули, екстракт алое, ефірна олія чайного дерева.

Гіалуронова кислота як природний полісахарид покриває слизову оболонку піхви, створює захисний бар'єр, сприяє загоєнню та усуненню запальної реакції (зменшує почервоніння), зміцненню стінок піхви, проявляє зволожувальні властивості у разі сухості слизової оболонки піхви.

Екстракт календули справляє протизапальний ефект, пришвидшує процеси відновлення, виявляє протигрибкові, антимікробні, захисні та імуностимульовальні властивості [24].

Екстракт алое сприяє посиленню місцевого імунітету, відновленню тканинного обміну речовин, завдяки чому проявляє ранозагоювальні, протимікробні і протизапальні властивості, усуває запалення та подразнення, стимулює відновлення слизової оболонки піхви. Алое містить вітамін С, який пригнічує ріст патогенних бактерій, забезпечує зниження рН піхви, сприяє відновленню оптимальних показників рН і підтримці нормальної мікрофлори піхви.

Ефірна олія чайного дерева виявляє потужні протизапальні, протигрибкові та бактерицидні властивості. Біологічно активні речовини чайного дерева зволожують слизову оболонку піхви.

Екстракт насіння центели азійської володіє антиоксидантними, регенеративними і антисептичними властивостями, стимулює синтез колагену, сприяє епітелізації та зміцненню стінок піхви [25, 26].

Ступінь регенерації ектоцервіксу та ефективність лікування оцінювали кольпоскопічно, бактеріоскопічно та кольпоцитологічно через 14 днів та через 2 міс після лікування. Критерії виліккування: кольпоскопічно – повна репарація епітелію шийки матки, відсутність деформацій епітелію шийки матки, відсутність запалених судин; цитологічно – нормальне відновлення структури клітин, нормальний вагінальний біоценоз; кольпоцитологічно – естатрофічний тип мазка [27, 28].

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Обстежено 60 жінок віком від 50 до 65 років з ознаками атрофічного вагініту. У 36,7 % пацієнток діагноз встановлений вперше, у 63,3 % уже застосовували попередні курси лікування атрофічного вагініту, що підтверджує високу частоту рецидивів і тимчасовий терапевтичний ефект (рис. 1).

Цитологічно та кольпоцитологічно в усіх жінок, включених до дослідження, відзначали запальний тип та виражену атрофію епітелію з дистрофічними змінами. Під час проведення бактеріоскопічного дослідження у жінок з атрофічним вагінітом найчастіше виявляли *E.coli* – 86,7%, *Staphylococcus* – 78,3%. Серед виділених бактеріологічним методом інфекційних

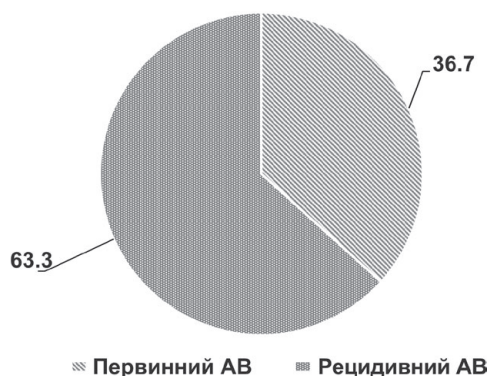


Рис. 1. Частота первинного та рецидивного атрофічного вагініту (АВ) в обстежуваних жінок (n=60), %

агентів фіксували умовно-патогенні, патогенні аеробні та анаеробні бактерії (рис. 2).

Клінічну та лабораторну ремісію після проведеного лікування відзначали у 100% жінок основної групи та 63,3% пацієнок контрольної групи ($p < 0,05$). При цьому в основній групі клінічний ефект фіксували раніше порівняно з жінками контрольної групи. Отже, у пацієнок основної групи спостерігався виражений протизапальний ефект та прискорення регенеративних процесів порівняно з групою контролю (таблиця).

Як свідчать дані таблиці, наявність естатрофічного типу мазка після отриманої терапії виявлена у 86,7% жінок основної групи. У 10% пацієнок діагностований телеатрофічний тип мазка з переважанням проміжних клітин, у 3,3% жінок фіксували змішаний поверхнево-проміжний тип. Ці дані свідчать про відновлювальну, протизапальну та дозрівальну функцію слизової оболонки у жінок на тлі застосування вагінальних свічок з гіалуруновою кислотою.

У 46,7% жінок контрольної групи спостерігався переважно телеатрофічний тип мазка із запальним фоном, проміжний тип виявлений у 53,3% пацієнок. Під час бактеріоскопічного дослідження після лікування у хворих основної групи з естатрофією виявлені лактобактерії, поодинокі коки, а у пацієнок з телеатрофією лактобактерії були відсутні, виділяли невелику кількість кокової мікрофлори. У жінок контрольної групи фіксували більш варіабельну кокову та диплококову мікрофлору, лактобактерії були відсутні.

Діапазон балів Ньюджента після проведеного лікування в усіх жінок основної групи коливався від 0 до 3

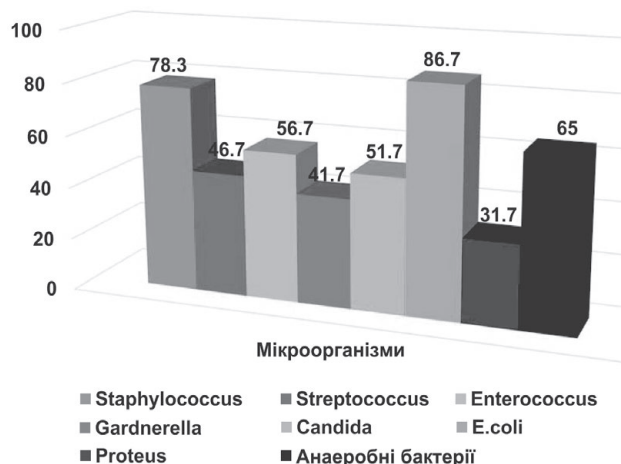


Рис. 2. Інфекції, що найчастіше асоціюються з атрофічним вагінітом в обстежуваних жінок (n=60), %

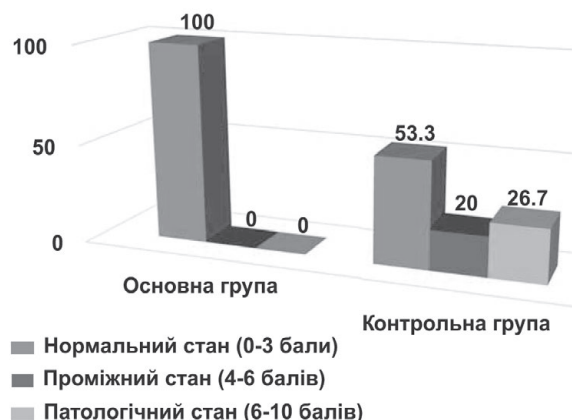


Рис. 3. Стан біоценозу піхви обстежуваних жінок після лікування, %

балів. У контрольній групі нормальний стан біоценозу діагностований у 53,3% жінок, проміжний – у 20%. У 26,7% жінок критерії Ньюджента коливались у діапазоні від 6 до 10 балів, переважали анаеробні мікроорганізми, перш за все бактероїдоформні мобілонкусподібні. «Ключові» клітини визначали у 40% хворих (рис. 3).

Наявність мікроорганізмів, що залишилися після санації у жінок контрольної групи, у відновлювальний

Цитологічна та кольпоцитологічна характеристика обстежених груп після лікування, %

Група		Кольпоцитологічна характеристика					
		Парабазально-базальні клітини, %	Індекс дозрівання	Проміжний тип	Індекс дозрівання	Поверхнево-проміжний тип	Індекс дозрівання
Основна	До лікування	100	100/0/0	0	-	0	
	Після лікування	10	40/60/0	86,7	20/80/0	3,3	15/60/25
Контрольна	До лікування	100	100/0/0	0	-	0	
	Після лікування	46,7	80/20/0	53,3	45/55/0	0	
p		<0,05		<0,05		<0,05	



Рис. 4. Клінічна ефективність лікування жінок з атрофічним вагінітом, %

період зумовила патологічний репаративний процес та зміни, характерні для персистувального запалення.

За даними кольпоскопії, у всіх жінок основної групи та 63,3 % пацієнок групи контролю (рис. 4) відзначали повне відновлення епітелію шийки матки після отриманого лікування ($p < 0,05$). Основними кольпоскопічними критеріями якісної репарації шийки матки були: наявність багат шарового плоского епітелію рівномірної та нормальної товщини, рожевого забарвлення слизової оболонки, що свідчить про її адекватне гормональне насичення та відсутність атрофії.

У 36,7% пацієнок контрольної групи ефективність призначеної терапії була недостатньою, що проявлялось неповною репарацією ектоцервіксу з наявністю рельєфної, нерівномірної слизової оболонки з вогнищами атрофії, субатрофії епітелію.

Контрольні обстеження через 2 міс після закінчення терапії визначили виражену ефективність проведеного лікування у 86,7 % пацієнок основної групи та 53,3 % жінок контрольної групи ($p < 0,05$).

У 46,7% жінок контрольної групи відзначено появу рецидивів захворювання, що потребувало повторного курсу терапії. У хворих основної групи прояви атрофічного вагініту спостерігались лише у 13,3 % пацієнок, він перебігав з меншою вираженістю клінічних ознак ($p < 0,05$).

Слід зазначити, що серед обстежених пацієнок обох груп лікування не супроводжувалось виникненням будь-яких терапевтичних ускладнень, місцевих та загальних алергійних реакцій.

ВИСНОВКИ

Проведене дослідження доводить ефективність свічок з вмістом гіалуронової кислоти Верікса у комплексному лікуванні атрофічного вагініту у жінок менопаузального віку. Отримані дані свідчать про їхній сприятливий вплив на відновлювальну, протизапальну та дозрівальну функції слизової оболонки піхви. Уміст жиророзчинного компонента «Естерін В-02» сприяє поступовому вивільненню діючої речовини та рівномірному обволіканню, що підвищує терапевтичний ефект.

Застосування вагінальних свічок Верікса зумовлює усунення суб'єктивних і клінічних проявів захворювання та сприяє профілактиці вагінальних інфекцій.

Вагінальні свічки Верікса запобігають рецидивуванню проявів атрофічного вагініту (утричі рідше порівняно з групою контролю), максимально подовжують міжрецидивний період та зменшують вираженість клінічної симптоматики рецидивів захворювання.

Відомості про авторів

Бенюк Василь Олексійович – д-р мед. наук, проф., завідувач кафедри акушерства і гінекології №3 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, м. Київ; тел.: +38 (044) 405-60-33

ORCID: 0000-0002-5984-3307

Курочка Валентина Валеріївна – канд. мед. наук, асистент кафедри акушерства і гінекології №3 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, м. Київ. E-mail: kurochkav78@gmail.com

ORCID: 0000-0001-6800-310X

Олешко Віктор Федорович – канд. мед. наук, асистент кафедри акушерства і гінекології №3 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, м. Київ. E-mail: docolv@gmail.com

ORCID: 0000-0003-2493-2892

Момот Альона Анатоліївна – аспірант кафедри акушерства і гінекології №3 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, м. Київ

VERIXA ВЕРІКСА

- ✓ При ерозії шийки матки
- ✓ При атрофічних змінах слизової оболонки піхви
- ✓ При запальних станах піхви



5 КОМПОНЕНТІВ ДЛЯ ВІДНОВЛЕННЯ І ЗВОЛОЖЕННЯ СЛИЗОВОЇ ОБОЛОНКИ ПІХВИ ТА ШИЙКИ МАТКИ



ГІАЛУРОНОВА КИСЛОТА 5 МГ

Природний полісахарид покриває слизову оболонку піхви, створює захисний бар'єр, сприяє загоєнню.



ЕКСТРАКТ КАЛЕНДУЛИ 60 МГ

Сприяє протизапальному ефекту, пришвидшує процеси відновлення, виявляє протигрибкові, антимікробні, захисні, імуностимулюючі властивості.



ЕКСТРАКТ ЦЕНТЕЛИ АЗІАТСЬКОЇ 20 МГ

Виявляє антиоксидантні, регенеративні і антисептичні властивості, стимулює синтез колагену, сприяє епітелізації та зміцненню стінок піхви.



ЕКСТРАКТ АЛОЕ ВЕРА 60 МГ

Сприяє підсиленню місцевого імунітету, відновленню тканинного обміну речовин, завдяки чому проявляє ранозагоювальні, протимікробні і протизапальні властивості, усуває запалення та подразнення, стимулює відновлення слизової оболонки піхви.



ЕФІРНА ОЛІЯ ЧАЙНОГО ДЕРЕВА 2 МГ

Виявляє потужні протизапальні, протигрибкові, бактерицидні властивості. Біологічно активні речовини чайного дерева зволожують слизову оболонку піхви.

ВЕРІКСА

КОЛИ МОЖНА ВИКОРИСТОВУВАТИ ВЕРІКСУ:

сприяє зміцненню стінок піхви після діатермокоагуляції, лазерної терапії і кріотерапії шийки матки або піхви

сприяє протизапальному ефекту, пришвидшує процеси відновлення

створює захисний бар'єр, сприяє загоєнню

проявляє зволожуючі властивості

В складі комбінованої терапії для відновлення слизової оболонки при запальних станах піхви

З метою відновлення слизової оболонки піхви у жінок, після використання агресивних методів лікування

З метою відновлення слизової оболонки піхви після вагінальних операцій

З метою відновлення слизової оболонки піхви після затяжних пологів

При вікових змінах стану слизової оболонки піхви

При сухості слизової оболонки піхви

Information about the authors

Beniuk Vasyi O. – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology No. 3, Bogomolets National Medical University, Kyiv; tel.: +38(044) 405-60-33

ORCID: 0000-0002-5984-3307

Kurochka Valentyna V. – MD, PhD, Assistant of the Department of Obstetrics and Gynecology No. 3, Bogomolets National Medical University, Kyiv. *E-mail: kurochkavv78@gmail.com*

ORCID: 0000-0001-6800-310X

Oleshko Viktor V. – MD, PhD, Assistant of the Department of Obstetrics and Gynecology No. 3, Bogomolets National Medical University, Kyiv. *E-mail: docolv@gmail.com*

ORCID: 0000-0003-2493-2892

Momot Aliona A. – MD, PhD student of the Department of Obstetrics and Gynecology No. 3, Bogomolets National Medical University, Kyiv

ПОСИЛАННЯ

- Kosilova SE. Search for new methods of treatment and prevention of atrophic vaginitis in the postmenopausal period. *Health of woman.* 2019;1(137):110-2. doi: 10.15574/HW.2019.137.110.
- Gold EB, Crawford SL, Avis NE, Crandall CJ, Matthews KA, Waetjen LE, et al. Factors related to age at natural menopause: longitudinal analyses from SWAN. *Am J Epidemiol.* 2013;178:70-83. doi: 10.1093/aje/kws421.
- Tovstansovska VO, Prylutska AB, Prylutsky AI, Koval OV. A new approach in the treatment of women with atrophic colpitis. *Health of woman.* 2013;8:137-9.
- Kishakevich IT, Konar RS. Correction of dysmetabolic manifestations in perimenopausal and early menopausal women against the background of fibrocystic mastopathy. *Reprod Endocrinol.* 2016;4:82-6. doi: 10.18370/2309-4117.2016.30.82-86.
- National consensus on management of menopausal patients. *Reprod Endocrinol.* 2016;1(27):8-25.
- Vikstrom J, Spetz Holm AC, Sydsjo G, Marcusson J, Wressle E, Hammaré M, et al. Hot flushes still occur in a population of 85-year-old Swedish women. *Climacteric.* 2013;16(4):453-9. doi: 10.3109/13697137.2012.727199.
- Benyuk VO, Nikonyuk TR, Kovalyuk TV. Experience in restoring normocenosis of the vagina during the treatment of bacterial vaginosis in reproductive women. *Health of woman.* 2019;1(137):96-100. doi: 10.15574/HW.2019.137.96.
- Qiu C, Chen H, Wen J, Pengli Z, Lin F, Huang B, et al. Associations between age at menarche and menopause with cardiovascular disease, diabetes, and osteoporosis in Chinese women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(4):1612-21. doi: 10.1210/jc.2012-2919.
- Bulavenko OV, Rud VO, Bosiy SA. Correction of biocenosis of the vagina using Lactagel after gynecological operations. *Women's health.* 2017;7:116-8.
- Kroenke CH, Caan BJ, Stefanick ML, Anderson G, Brzyski R, Johnson KC, et al. Effects of a dietary intervention and weight change on vasomotor symptoms in the Women's Health Initiative. *Menopause.* 2012;19(9):980-8. doi: 10.1097/gme.0b013e31824f606e.
- Elavsky S, Gonzales JU, Proctor DN, Williams N, Henderson WW. Effects of physical activity on vasomotor symptoms: examination using objective and subjective measures. *Menopause.* 2012;19(10):1095-103. doi: 10.1097/gme.0b013e31824f8fb8.
- Dubossarska ZM. Optimization of treatment tactics and prevention of relapses of bacterial vaginosis and urogenital disorders in women in the perimenopausal period. *Health of woman.* 2016;4(110):112-6. doi: 10.15574/HW.2016.110.112.
- Ivanyuk OI, Yarnykh TG, Yevtushenko OM. Market review of drugs for the prevention and treatment of urogenital symptoms in the pre- and postmenopausal period. *Social Pharm Health Care.* 2019;4(5):66-78. doi: 10.24959/sphhcj.19.163.
- Mishra GD, Kuh D. Health symptoms during midlife in relation to menopausal transition: British prospective cohort study. *BMJ.* 2012;344:e402. doi: 10.1136/bmj.e402.
- Ruban EI, Yarnykh TG. Hyaluronic acid and its role in the human body. Prospects for the development of biology, medicine and pharmacy: materials of the IV International. science conf. of young scientists and students, Shymkent, December 9-10. 2016. Shymkent, 2016;9(7):28-9. doi: 10.3390/cells9071743.
- Popkov AV. Local estrogens in the treatment of vaginal atrophy. *Health of woman.* 2019;5:38-41. doi: 10.1002/14651858.CD001500.pub3.
- Harlow SD, Gass M, Hall JE, Lobo R, Maki P, Rebar RW, et al. Executive Summary of the Stages of Reproductive Aging Workshop + 10. *Menopause.* 2012;19(4):387-39. doi: 10.1097/gme.0b013e31824d8f40.
- Romaschenko OV, Melnikov SM, Bilogolovska W, Khozhava MM. Determination of the frequency of genitourinary menopausal syndrome and female sexual dysfunctions. *Urol.* 2018;2(22):61-5. doi: 10.1016/j.jxsm.2021.05.004.
- Ivaniuk OI, Yarnykh TG, Kovalevska IV. Determination of the bioadhesion indicators of vaginal gel with resveratrol and hyaluronic acid. *EUREKA: Health Sciences.* 2019;2:33-9. doi: 10.21303/2504-5679.2019.00880.
- Zaichenko GV, Gorchakova NO, Stryga OA, Yakovleva NYu, Ruban OI. Aspects of pharmacodynamics and clinical pharmacology of hyaluronic acid. *Herald Problems Biol Med.* 2017;1(135):33-42.
- Villiers TJ, Pines A, Panay N, Archer DF, Baber RJ, Davis SR, et al. Updated 2013 International Menopause Society recommendations on menopausal hormone therapy and preventive strategies for midlife health. *Climacteric.* 2013;16(3):316-37. doi: 10.3109/13697137.2013.795683.
- De Villiers TJ, Gass ML, Haines CJ, Hall JE, Lobo RA, Pierroz DD, et al. Global Consensus Statement on menopausal hormone therapy. *Climacteric.* 2013;16:203-4. doi: 10.3109/13697137.2013.771520.
- Simon JA. What if the Women's Health Initiative had used transdermal estradiol and oral progesterone instead? *Menopause.* 2014;21(7):769-83. doi: 10.1097/GME.000000000000169.
- Pinkerton JV, Abraham L, Bushmakina AG, Cappelleri JC, Racketa J, Shi H, et al. Evaluation of the efficacy and safety of bazedoxifene/ conjugated estrogens for secondary outcomes including vasomotor symptoms in postmenopausal women by years since menopause in the Selective Estrogens, Menopause and Response to Therapy (SMART) Trials. *J Womens Health (Larchmt).* 2014;23(1):18-28. doi: 10.1089/jwh.2013.4392.
- Mirkin S, Komm BS, Pan K, Chines AA. Effects of bazedoxifene/conjugated estrogens on endometrial safety and bone in postmenopausal women. *Climacteric.* 2013;16(3):338-46. doi: 10.3109/13697137.2012.717994.
- Portman DJ, Bachmann GA, Simon JA. Ospemifene, a novel selective estrogen receptor modulator for treating dyspareunia associated with postmenopausal vulvar and vaginal atrophy. *Menopause.* 2013;20(6):623-30. doi: 10.1097/gme.0b013e318279ba64.
- Simon J, Portman D, Mabey RG. Long-term safety of ospemifene (52-week extension) in the treatment of vulvar and vaginal atrophy in hysterectomized postmenopausal women. *Maturitas.* 2014;77(3):274-81. doi: 10.1016/j.maturitas.2013.12.005.
- Shams T, Firwana B, Habib F, Alshahrani Abeer, Alnoh Badria, Murad MH, et al. SSRIs for hot flashes: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *J Gen Intern Med.* 2014;29(1):204-13. doi: 10.1007/s11606-013-2535-9.

Стаття надійшла до редакції 03.06.2022. – Дата першого рішення 10.06.2022. – Стаття подана до друку 15.07.2022

Psychoemotional state and quality of life of nulliparous women with recurrent squamous epithelial exocervical dysplasia of the cervical epithelium in the perimenopausal period

T.G. Laskava, V.A. Beniuk, O.A. Shcherba, T.V. Kovaliuk, L.D. Lastovetska
Bogomolets National Medical University, Kyiv

The objective: to study the features of the psychoemotional state and quality of life of nulliparous women with recurrent squamous epithelial exocervical dysplasia of the cervical epithelium in the perimenopausal period.

Materials and methods. 60 nulliparous women with recurrent cervical epithelial flat dysplasia that occurred after treatment with surgical methods in the perimenopausal period (the main group) and 38 women without gynecological and somatic pathologies in the perimenopausal period (control group) were examined.

All patients were examined in accordance with the regulatory orders of the Ministry of Health of Ukraine. The assessment of neurovegetative and psychoemotional manifestations was carried out according to the Kupperman index, indicators of the quality of life and the Lusher color test.

Results. The data of the medical history and clinical examination of patients were evaluated. This makes possible to identify a risk group among nulliparous women in the perimenopausal period for the development of recurrent squamous epithelial exocervical dysplasia of the cervical epithelium.

In the main group, an increase in the Kupperman menopausal index by almost 1.5 times was found, as well as a significant decrease in indicators of psychosocial adaptation according to Lusher test to 40% and quality of life (physical component of health was 72.5 ± 6.4 and 93.1 ± 4.7 points in the main and control groups, respectively, mental component – 54.2 ± 4.1 and 91.4 ± 2.3 points, respectively).

Conclusions. In infertile women with the menopausal changes, the recurrent squamous epithelial exocervical dysplasia of the cervical epithelium is a form of complicated course of dysplasia, and has a multifactorial genesis, in which conditions arise for the implementation of the neoplastic process.

The clinical manifestations of the complicated course of the perimenopausal period significantly worsen the quality of life and general health in nulliparous women, especially on the background of recurrent squamous epithelial exocervical dysplasia of the cervical epithelium after surgical treatment, which is evidenced by more pronounced climacteric manifestations, reduction of physical and social activities, and emotional status.

Keywords: perimenopausal period, cervical dysplasia, quality of life.

Психоемоційний стан і якість життя жінок, які не народжували, з рецидивною плоскоепітеліальною екзоцервікальною дисплазією епітелію шийки матки у перименопаузальний період

Т.Г. Ласкава, В.О. Бенюк, О.А. Щерба, Т.В. Ковалюк, Л.Д. Ластовецька

Мета дослідження: вивчення особливостей психоемоційного стану і якості життя у жінок, які не народжували, з рецидивною плоскоепітеліальною екзоцервікальною дисплазією епітелію шийки матки у перименопаузальний період.

Матеріали та методи. Обстежено 60 жінок, які не народжували, з рецидивною плоскоепітеліальною екзоцервікальною дисплазією епітелію шийки матки, що виникла після лікування хірургічними методами, у перименопаузальний період (основна група) і 38 жінок у перименопаузальний період без гінекологічної та соматичної патології (контрольна група).

Усім хворим проводили обстеження згідно з регламентними наказами МОЗ України. Оцінювання нейровегетативних та психоемоційних проявів проведено за індексом Куппермана, показниками визначення якості життя та кольоровим тестом Люшера.

Результати. Оцінено дані анамнезу та клінічного обстеження хворих, що дозволяє виділити групу ризику серед жінок, які не народжували, стосовно розвитку рецидивної плоскоепітеліальної екзоцервікальної дисплазії епітелію шийки матки у перименопаузальний період.

В основній групі встановлено підвищення менопаузального індексу Куппермана майже в 1,5 раза щодо контрольної групи, а також значне зниження показників психосоціальної адаптації за Люшером майже на 40 % і якості життя (фізичний компонент здоров'я становив $72,5 \pm 6,4$ та $93,1 \pm 4,7$ бала в основній та контрольній групах відповідно, психічний компонент – $54,2 \pm 4,1$ та $91,4 \pm 2,3$ бала відповідно).

Висновки. У жінок, які не народжували, на тлі менопаузальних змін рецидивна плоскоепітеліальна екзоцервікальна дисплазія епітелію шийки матки є формою ускладненого перебігу дисплазії та має мультифакторний генез, за якого виникають умови для реалізації неопластичного процесу.

Клінічні прояви ускладненого перебігу перименопаузального періоду значно погіршують якість життя і в цілому загального здоров'я у жінок, які не народжували, особливо на фоні рецидивної плоскоепітеліальної екзоцервікальної дисплазії епітелію шийки матки після хірургічного лікування, про що свідчать більш виражені клімактеричні прояви, зниження фізичної і соціальної активності, емоційного статусу.

Ключові слова: перименопаузальний період, дисплазія шийки матки, якість життя.

Despite significant advances in diagnosis and treatment, cervical cancer in women continues to occupy a leading position, taking the third place in the structure of gynecological oncopathology. In Ukraine, according to the National Cancer Register of Ukraine for 2021, the incidence of cervical cancer was 17.9 per 100 thousand female population, mortality-7.9 per 100 thousand population [1, 2]. Therefore, one of the key tasks facing a modern practical doctor is timely diagnosis, effective treatment and prevention of precancerous processes of the cervix. Special attention in this regard should be paid to women of the perimenopausal period, who are traditionally classified as at risk for developing oncopathology, including the cervix [1–4].

Increasing the socio-economic development of Ukraine, increasing the life expectancy of the population leads to the fact that almost a third of her life a modern woman is in the menopausal period, taking an active part in the life of society [5]. The perimenopausal period covers the period of menopausal transition, menopause, and the first 2 years of postmenopause. The terms climacteric period are currently rarely used [6].

In most women, this period proceeds without pronounced disorders. However, in 8–10% of cases, complications occur. As a rule, during this period, the production of progesterone begins to decrease in a woman's body, and only then – estrogens. Therefore, women may experience symptoms associated with both a relative excess of estrogens against the background of a decrease in progesterone levels (mastalgia, abnormal uterine bleeding, endometrial neoplasia) and their deficiency (menopausal symptoms) [6, 7].

A prolonged decrease in sex hormones leads not only to a decrease in skin turgor, but also to a change in the type of hair to male due to the relative predominance of androgens. Urogenital atrophic changes also occur in the mucous membranes of the genital and urinary systems. The vagina becomes smaller, especially in its upper parts, the mucous membrane is pale, thin and dry. The labia minora look pale and dry, and the content of adipose tissue in the labia majora decreases. Often develops atrophic vaginitis, pruritus of the vulvovaginal region, dyspareunia, dysuria, frequent and strong urge to urinate, urinary incontinence, cystitis [8, 9].

The perimenopausal period is the age of the highest spiritual and intellectual development of a woman, achieving success in her career, and economic confidence [8]. Therefore, neurovegetative and psychoemotional disorders during this period acquire a special medical and social significance. Mood lability, increased excitability, sleep disorders, vegetative-vascular disorders (hot flashes, etc.), depression, etc. are typical features of women during menopause [10, 11].

Recently, the world has been actively studying the role of negative social and behavioral factors in the spread of diseases of the female genital organs, which contribute

to the violation of neuro-vegetative regulation of organs and systems, reduce the immunological reactivity of the body, etc. [10, 12–17]. Social factors include constant stressful situations, Low standard of living (insufficient and irrational nutrition), chronic alcoholism, and drug addiction. Behavioral factors include a high frequency of sexual contact, a large number of sexual partners, non-traditional forms of sexual contact, sexual intercourse during menstruation, etc. [18–21].

In recent decades, the concept of quality of life (QOL) has shown increasing interest in both public and medical circles. Within the framework of the QOL concept developed by experts of the International center for quality of life research, the concept of quality of life is defined as an integral characteristic of the physical, psychological, emotional and social functioning of a healthy or sick person, based on his subjective perception [19, 22, 23].

One of the most common general documents for assessing quality of life (QOL) is the Short Form Medical Outcomes Study (SF-36), which is used in both population-based and specialized studies. SF-36 is currently used in 95% of scientific studies on the study of the quality of life in various diseases. It consists of 36 questions, including 8 scales. Answers to questions range from 0 to 100. The higher number of points – the higher quality of life [14, 24].

There are two versions of the questionnaire (standard and short forms): SF-36 V.1™ and SF-36 V.2™, which differ in the gradation of answers to individual questions, while the versions are comparable to each other [24]. Standard forms evaluate QOL within the last 4 weeks, short forms - within 1 Week. SF-36 is currently used in 95% of scientific studies on the study of QOL in various diseases [25, 26].

The SF-36 quality of life criteria are physical activity (PF), the role of physical problems in life restriction (RP), pain (BP), General Health (GH), vitality (VT), social activity (SF), the role of emotional problems in life restriction (RE), mental health (MH). It allows you to get two total dimensions – the physical (fkz) and psychological components of Health (PCZ) (table 1).

The introduction of the QOL research methodology makes it possible to use the obtained statistically reliable results in clinical practice, based on the principles of evidence-based medicine [24, 27].

Currently, there is information in the literature that multifactorial diseases account for 90–95% of all diseases, which include squamous exocervical dysplasia of the cervix. Well-known risk factors for cervical dysplastic processes include infection with highly oncogenic HPV strains, dyshormonal condition with a predominance of anovulatory cycles, cervical trauma during childbirth and abortion, and chronic inflammatory processes, especially caused by mixed infections [28]. However, to date, there is

SF-36 scale questionnaire

Health component	Scale	Conditional abbreviation
Physical	physical functioning	PF
	Role-based physical functioning	RP
	Bodily pain	BP
	General health	GH
Psychological	Vitality (energy and fatigue)	VT
	Social functioning	SF
	Emotional functioning	RE
	Mental health	MH

insufficient data on the risk factors for cervical epithelial dysplasia in perimenopausal women who have not given birth and the role of the psychoemotional state.

Therefore, the **aim of our study** was to study the features of the psychoemotional state and quality of life in women in the perimenopausal period who did not give birth with recurrent squamous epithelial exocervical dysplasia of the cervical epithelium.

MATERIALS AND METHODS

We comprehensively examined 98 women in the perimenopausal period. The criterion for selecting patients was the presence of a laboratory-confirmed diagnosis of recurrent squamous epithelial exocervical dysplasia, which occurred after surgical treatment in nulliparous women.

Inclusion criteria:

- clinical and laboratory confirmation of the diagnosis (presence of laboratory-confirmed recurrent squamous epithelial exocervical dysplasia CIN1, CIN2, lasting from 3 to 12 months);
- patients are 45–55 years old;
- absence of labor;
- Informed consent to participate in the study;

Exclusion criteria:

- Acute and chronic diseases of the vagina and cervix;
- HIV infection, current STI detection;
- Overweight (body mass index over 30);
- Breast leiomyoma or fibroadenoma;
- Other acute and chronic diseases in the decompensation stage that affect the general condition of the patient during the study period, as well as the results of instrumental and laboratory tests.

First, the participants were divided into two groups. The main group consisted of 60 nulliparous women with recurrent squamous epithelial exocervical dysplasia of the cervical epithelium that occurred after surgical treatment in the perimenopausal period (the main group of the study). The control group included 38 women in the perimenopausal period without gynecological and somatic pathology.

All patients underwent general clinical, instrumental and laboratory examinations in accordance with the regulations of the Ministry of Health of Ukraine.

Neurovegetative manifestations were evaluated using the Kupperman index in points (less than 24.5). The Kupperman menopausal index allows to analyze the severity of

various groups of symptoms of menopausal syndrome: neurovegetative, neuropsychiatric and somatic. The value of the neurovegetative symptom complex, rated up to 10 points, is considered as the absence of clinical manifestations; 10–20 points – as a weak degree of disorders; 21–30 points – average; more than 30 points – as a severe form of the syndrome. Metabolic-endocrine and psychoemotional disorders in the range of 1–7 points – weak degree; 8–14 points – average; more than 14 points – severe form of the disease.

To study the psychoemotional state and determine the level of stress, we used the method of assessing the QOL using the SF-36 questionnaire and the M. Lusher color test in the classic (adapted) version - a short test using an eight-color series.

Statistical processing of the obtained results was carried out using the programs licensed statistical package IBM SPSS Statistics 23. MedStat program.

RESEARCH RESULTS AND THEIR DISCUSSION

The average age of women included in the follow-up group was 50.7 ± 2.3 years in the main group and 48.2 ± 3.2 years in the control group.

The diagnosis of recurrent squamous epithelial exocervical dysplasia in all cases is confirmed by clinical and laboratory studies. CIN1 was detected in 56%, CIN2 – in 44% of cases. Colposcopic examination of patients revealed mild lesions in the form of thin acetopositive epithelium, delicate mosaic, punctuation, or a combination of both. In 38 women of the control group, the cytological type of NILM smear was established, and no cervical lesions were detected during colposcopic examination.

The study of complaints from patients of the main group of the survey showed that all patients noted discomfort from the genitals. Menstrual disorders were observed in 23.3%, dyspareunia – 33.3%, abnormal vaginal discharge – 40%, vulvodynia – 36.7% of cases.

As a result of the conducted studies, it was found that menopausal disorders in 39 (65%) patients were characterized by the manifestation of asthenoneurotic syndrome: the presence of sweating, hot flashes, causeless chills and chilliness, irritability, weakness, unmotivated tearfulness, anxiety, absent-mindedness. and every third woman noted a heartbeat. 34 (56.7%) women with the above symptoms were dominated by complaints from the genitourinary system – vaginal dryness, urinary incontinence (even

with little physical exertion), 16 (26.7%) patients had frequent urination. Along with the above-mentioned complaints, 25 (41.7%) patients reported flatulence, changes in the consistency and frequency of bowel movements; 9 (15%) women complained of gastrointestinal disorders (fig. 1).

Comparative characteristics of the severity of menopausal syndrome of the examined women according to the Kupperman index are shown in Fig. 2, and show a statistically significant deterioration in the general well-being of patients in the main survey group, compared with the control group, almost 1.5 times.

The study of Anamnesis data showed that the role of many risk factors in the development of the disease has been proven. Significant among them are the level of education, characteristics of sexual activity, tobacco smoking, the effectiveness of screening programs, etc. regarding hereditary predisposition, patients of the main group of the examination revealed a predisposition to malignant diseases of the breast in 45%, and the cervix – 21.7% of cases ($p>0.05$).

It should be noted that in comparison with women of the control group, in the main group, in most cases, chronic pathology was detected. Female infertility factor was observed in 25% of patients. Most often, inflammatory diseases of the genitourinary system and intestines were established (more than 70%), the use of non – barrier methods of contraception (30%), smoking (13.3%), with a predominance of smoking experience of more than 3 years, the number of cigarettes consumed-more than 10 per day (fig. 3).

Among the factors that lead to stressful situations, we found in a high percentage of cases poverty (70%) and lack of harmonious relationships with a partner (51.7%). An increase in the number of sexual partners in one person also causes an increase in stressful situations (31.7%).

To reliably determine the degree of psychological adaptation of women with this pathology, you can use the Lusher color test. Comparison of the results of testing using the Lusher method showed that in women with a low level of stress resistance, the colors brown, purple and black were chosen as priority (in the main group – 50%).

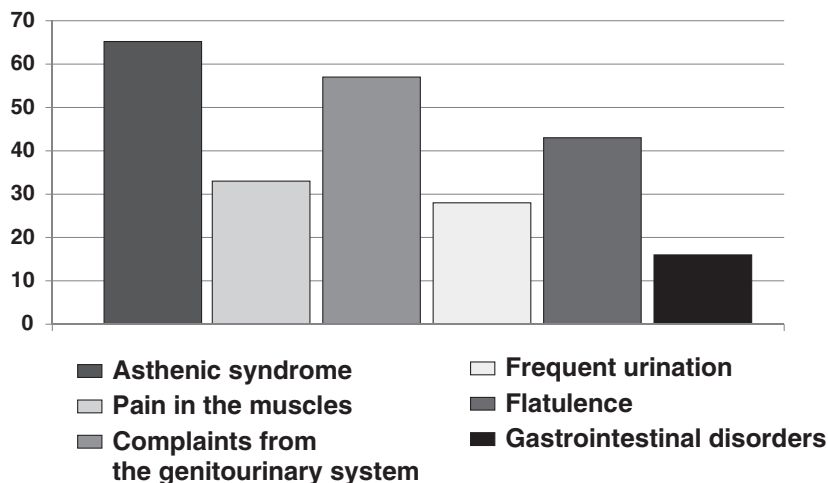


Fig. 1. Structure of menopausal disorders in the examined patients, %

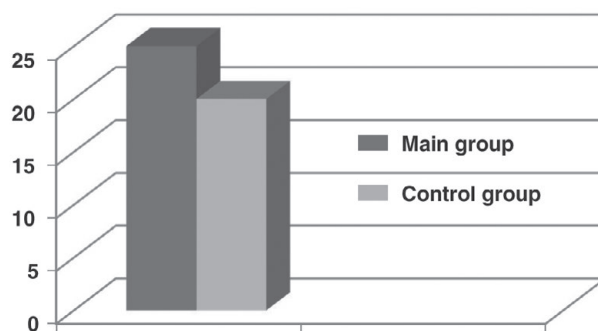


Fig. 2. Dynamics of the Kupperman menopausal index in the examined women, points

There was a pronounced significant ($p<0.05$) decrease in the indicator of psychosocial adaptation according to Lusher in relation to the control group by almost 40%. The indicator was respectively: in the group of examined women of the main group – 5.07 ± 0.41 , which indicates an increase in neuroticism, hypochondria, anxiety, self-doubt, and a decrease in mood (fig. 4).

It is important to note that women in the control group most often put red and green in the first positions, which indicated relatively stable emotional stability, self-confidence, independence (Red), increased activity with an overestimation of their own strength and underestima-

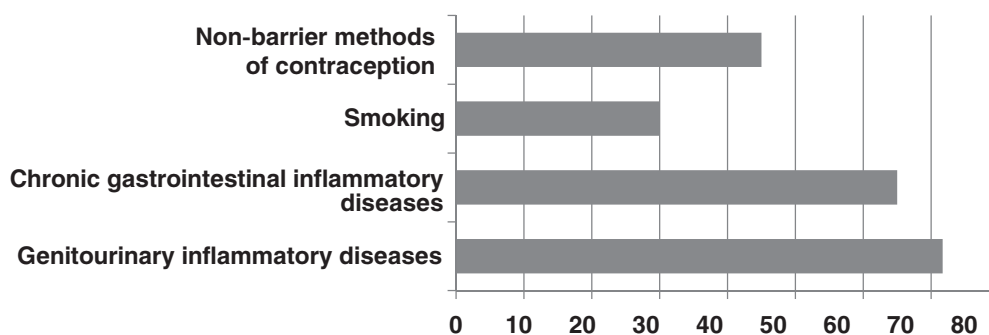


Fig. 3. Risk factors for recurrent squamous epithelial exocervical dysplasia in perimenopausal nulliparous women, %

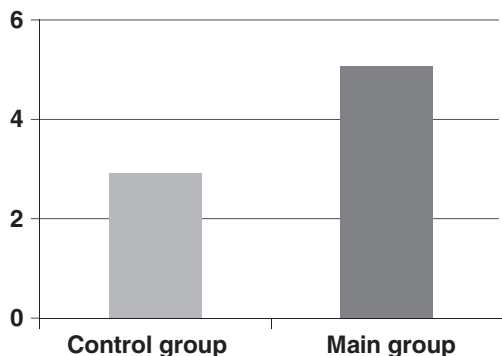


Fig. 4 Indicator of psychosocial adaptation according to Lusher test in the examined women, points.

tion of difficulties (green), when moving black to the last positions, which indicates a desire for strict compliance with social norms, equanimity, good adaptation and resistance to stress.

When assessing the quality of life of patients in the main group, the results obtained show that with its overall assessment, which is an integral indicator of such parameters as attitude to the disease, activity, energy, mood, shyness and sexual function, a significant decrease in it was found in women in the main group (Fig. 5, 6). Thus, in patients of the main group, the physical component of health (PCH) was 72.5 ± 6.4 points, in contrast to women of the control group, where the corresponding indicator was within 93.1 ± 4.7 points (Fig. 5). Assessment of the mental component of health (MCH) in the main group showed the greatest decrease in this indicator (54.2 ± 4.1 points), compared with the control group (91.4 ± 2.3 points) (Fig. 5).

From the above data, it can be seen that significant changes in patients of the main group, which occur in

women with a low level of stress resistance, are the result of a chronic stress reaction, which is a common link in the pathogenesis of numerous serious diseases of the human body. At the same time, the transition of stress from the link of adaptation in the absence of a dominant functional system can mobilize the structures and energy resources of the body, which occurs with their depletion. It is known that the physical state of a person affects the emotional stereotype of behavior. This represents the influence of somatics on the psyche.

At the same time, it should be noted that not only the psychoemotional state of a woman affects the course of the disease, but also the pathological processes of the cervix themselves, due to the peculiarities of the clinical course – discharge, sexual disorders, contact bleeding, lead to violations of the psychoemotional state of a woman, and the emergence of a vicious circle.

CONCLUSIONS

The data, obtained in research, indicate that in perimenopausal nulliparous women recurrent squamous epithelial exocervical dysplasia of the cervical epithelium is a form of complicated course of dysplasia, and has a multifactorial genesis, in which conditions arise for the implementation of the neoplastic process.

Clinical manifestations of the complicated course of the perimenopausal period significantly worsen the quality of life in nulliparous women, especially against the background of recurrent squamous epithelial exocervical dysplasia of the cervical epithelium after surgical treatment, as evidenced by more pronounced menopausal manifestations, decreased physical and social activity, emotional status, and general health of the woman. Therefore, this category of patients requires not only examination of their psychoemotional state, but also appropriate correction of detected menopausal disorders.

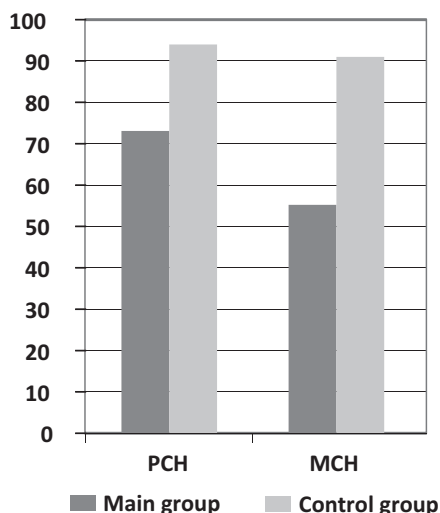


Fig. 5. Assessment of the quality of life in perimenopausal nulliparous women with recurrent squamous epithelial exocervical dysplasia of the cervical epithelium, points.

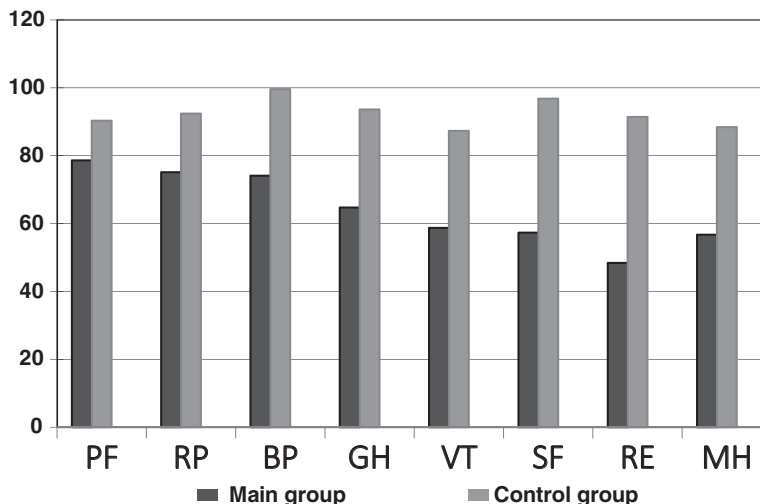


Fig. 6. Indicators of quality of life in perimenopausal nulliparous women with recurrent squamous epithelial exocervical dysplasia of the cervical epithelium (p<0.05).

Information about authors

Laskava Tetiana G. – PhD student of the Department of Obstetrics and gynecology No. 3 of the Bogomolets National Medical University, Kyiv; tel.: (044) 405-60-33

Beniuk Vasyli O. – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Obstetrics and gynecology No. 3 of the Bogomolets National Medical University, Kyiv; tel.: (044) 405-60-33
ORCID: 0000-0002-5984-3307

Shcherba Olena A. – PhD, assistant of the Department of Obstetrics and gynecology No. 3 of the Bogomolets National Medical University; Kyiv; tel.: (044) 405-60-33
ORCID: 0000-0002-8776-4403

Kovaliuk Tetiana V. – PhD, Associate Professor of the Department of Obstetrics and gynecology No. 3 of the Bogomolets National Medical University, Kyiv; tel.: (044) 405-60-33
ORCID: 0000-0001-9339-881X

Lastovetska Lilia D. – PhD, Associate Professor of the Department of Obstetrics and gynecology No.3 of the Bogomolets National Medical University, Kyiv; tel.: (044) 405-60-33
ORCID: 0000-0002-1085-6457

Відомості про авторів

Ласкава Тетяна Григорівна – аспірант кафедри акушерства та гінекології №3 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, м. Київ; тел.: (044) 405-60-33

Бенюк Василь Олександрович – д-р мед. наук, проф., завідувач кафедри акушерства і гінекології №3 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, м. Київ; тел.: (044) 405-60-33
ORCID: 0000-0002-5984-3307

Щерба Олена Анатоліївна – канд. мед. наук, асистент кафедри акушерства і гінекології №3 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, м. Київ; тел.: (044) 405-60-33
ORCID: 0000-0002-8776-4403

Ковалюк Тетяна Володимирівна – канд. мед. наук, доцент кафедри акушерства і гінекології №3 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, м. Київ; тел.: (044) 405-60-33
ORCID: 0000-0001-9339-881X

Ластовецька Лілія Дмитрівна – канд. мед. наук, доцент кафедри акушерства і гінекології №3 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, м. Київ; тел.: (044) 405-60-33
ORCID: 0000-0002-1085-6457

REFERENCES

- Svintitsky VS, Prymak W, Renkas OP. Modern approaches to the diagnosis and treatment of cervical cancer. Ukr Med J. 2020;2(137):Vol.2(VMI):1-7. doi: 10.32471/umj.1680-3051.137.17806.
- Fedorenko Z, Michailovich Y, Goulak L, et al. Cancer in Ukraine 2020–2021 [Internet]. Bull National Cancer Registry of Ukraine; 2022; p. 44-4. Available from: http://www.ncru.inf.ua/publications/BULL_23/index.htm.
- Aghili M, Andalib B, Karimi Moghaddam Z, Safaie AM, Hashemi FA, Darzikolaie NM. Concurrent Chemo- Radiotherapy with Cisplatin and Medium Dose Rate Intra-Cavitary Brachytherapy for Locally Advanced Uterine Cervical Cancer. Asian Pac J Cancer Prev. 2018;19(10):2745–50. doi: 10.22034/APJCP.2018.19.10.2745.
- Cibula D, Pitter R, Planchamp F, Avall-Lundqvist E, Fischerova D, Haie-Meder C, et al. The European Society of Gynaecological Oncology/European Society for Radiotherapy and Oncology/European Society of Pathology Guidelines for the Management of Patients with Cervical Cancer. Virchows Arch. 2018;472(6):919-36. doi: 10.1007/s00428-018-2362-9.
- Tatarchuk TF, Isamova AA, Efimenko OA. Menopausal syndrome as the first clinical manifestation of perimenopause. Reprod Endocrinol. 2015;1(21):52-6.
- Tatarchuk TF, Toby de Villiers. National consensus on the management of menopausal patients. Reprod Endocrinol. 2016;1(27):8-25. doi: 10.18370/2309-4117.2016.27.8-25.
- Driester AP. Comprehensive correction of clinical manifestations of the perimenopausal period in women. Women's Health. 2014;10(96):157-62.
- Lutsenko NS, Mazur OD, Efimenko NF. Modern possibilities of non-hormonal correction of menopausal disorders in women in the perimenopausal period. Women's Health. 2018;9(135):95-102.
- Vdovichenko YuP, Gurzhenko OYu. Violations and principles of diagnosis of sexual function in perimenopausal women. Men's health. 2017;4(63):84-94.
- Kolesnikova OV, Yaresko MV. Features of heart rate variability in perimenopausal women. Bull Vinnytsia Nat University. 2015;2(19):374-9.
- De Villiers TJ, Gass MLS, Haines CJ, Hall JE, Lobo RA, Pierroz DD, et al. Global Consensus Statement on Menopausal Hormone Therapy. Climacteric. 2013;16:203-04. doi: 10.3109/13697137.2013.771520.
- Stepanenko TA. Osobennosti psichologicheskogo adaptatsii zhenki s ranniy menopausal [features of psychological adaptation of women with early menopause]. Zdorovye Zhenii. 2018;9(135):103-06.
- Kolotusha VG. Psychopathological manifestations in women in the perimenopausal period and the possibility of their correction by non-hormonal methods. Medicines Of Ukraine. Preventive medicine. Psychoneurol. 2014;3-4(179-180):16-9.
- Fedosiuik K. Optyimizatsiia likuvannia anomalnykh matkovykh krvotech u zhinkov z khronichnym psichkoemotsiynym stressom. Reprod Zdorovia Zhinky. 2022;(2):29-32. doi: 10.30841/2708-8731.2.2022.261803.
- Danylova A. Yakist zhyttia zhinkov z adenomiozom ta papilarnoiu kartsynomiou shchypodobnoi zalozhy v anamnezi. Reprod Zdorovia Zhinky. 2022;(1):63-8. doi: 10.30841/2708-8731.1.2022.258143.
- Kocaoz S, Cirpan R, Degirmencioglu AZ. The prevalence and impacts heavy menstrual bleeding on anemia, fatigue and quality of life in women of reproductive age. Pak J Med Sci. 2019;35(2):365-70. doi: 10.12669/pjms.35.2.644.
- Pedachenko NY, Tutchenko TM, Tuchtaryan RA. Chronic abnormal uterine bleedings and quality of women's life. How to significantly improve the result? Reprod Endocrinol. 2020;51(1):14-22.
- Kuzminova NV. Diagnosis and medical correction of autonomic disorders in women with arterial hypertension in the peri- and postmenopausal periods. Women's Health. 2015;98(2):192-9.
- Lashkul OS. Kachestvo zhyznny y seksualnaia funktsiia u zhenshchyn, operirovannykh na orhanakh reproduktyvnoy systemy. Zaporozhye Med J. 2018;20(1):76-81. doi: 10.14739/2310-1210.2018.1.121999.
- Sereda KI, Shcherba OA. Osoblyvosti psichkoemotsiinoho stanu zhinkov iz travmamy rodovoho kanalu i rol vitaminu D. In: Zbirnyk materialiv Bukovynskoho mizhnar med-farmatsevtichnoho kongresu studentiv i molodykh ucherykh, BIMCO 2020; 2020; Chernivtsi. Chernivtsi: Bukovynskiy derzhavnyi medychnyi universitet; 2020, p. 38.
- Shcherba OA, Lastovetska LD, Kolochko VA. Stan psichosotsialnoi adaptatsii zhinkov reproduktyvnoho viku z khronichnoiu retsydyvuiuchoiu khlamidiino-herpetichnoy infektsiiei nyzhnogo viddilu statevoi systemy. In: Zbirnyk materialiv mizhnarodnoi naukovy-praktychnoi konferentsii Problemy ta stan rozvytku medychnoi nauky ta praktyky v Ukraini; 2017 Cherv 9-10; Dnipro. Dnipro: Orhanizatsiia naukovykh medychnykh doslidzhen Salutem; 2017, p. 66-9.
- Romanyuk I. Quality of life as a socio-economic category and object of statistical research. Bull Taras Shevchenko Nat University of Kyiv. 2014;4(157):91-8.
- Shcherba OA, Dronova VL, Boichuk Yul, Bu Veivei. Iakist zhyttia u zhinkov z khronichnoi retsydyvuiuchoiu khlamidiino-virusnoi infektsiiei nyzhnogo viddilu herenitalii. Zbirnyk naukovykh prats Asotsiatsii akusheriv – hinekolohiv Ukrainy. 2016;2(38):156-61.
- Gerasimchuk OP, Fira DB, Pavishin AV. Assessment of the quality of life associated with health in medicine. Bull Med Biol Res. 2021;1(7):112-22.
- RAND Medical Outcomes Study. Instructions for processing data obtained using the SF-36 questionnaire. Santa Monica: RAND; 2015. Available from: https://www.rand.org/health-care/surveys_tools/mos/36-item-short-form.html.
- Valentin L, Canis M, Pouly JL, Lasnier C, Jaffeux P, Au-blet-Cuvellier P, et al. SF-36 preoperative interest of improvement of quality of life after laparoscopic management of minimal endometriosis. J Gynecol Obstet Reprod. 2017;46(2):137-42. doi: 10.1016/j.jogoh.2016.12.004.
- Lastovetska LD, Shcherba OA, Kobylinska IA, Ramazanova DM. Vplyv khlamidiino-herpetichnoy tservitsytu na yakist zhyttia zhinkov reproduktyvnoho viku. Klyn Onkol. 2016;4(24):81.
- Tumansky VA, Pirogova ZA. Features of immunohistochemical expression Ki-67, p16INK4a, HPV16 in cervical intraepithelial neoplasia and cervical cancer. Pathol. 2017;2(40) 202-08. doi: 10.14739/2310-1237.2017.2.109298.

Стаття надійшла до редакції 16.06.2022. – Дата першого рішення 23.06.2022. – Стаття подана до друку 25.07.2022

Clinical characteristics of women with endometrial hyperplasia on the background of thyroid dysfunction

V.O. Beniuk, V.V. Kurochka, Abedi Astaneg Niki, I.A. Usevych, Yu.V. Kravchenko

Bogomolets National Medical University, Kyiv

The objective: to define the specificities of clinical characteristics in women of reproductive age with endometrial hyperplasia associated with hypothyroidism.

Materials and methods. There were 180 women with endometrial hyperplasia under our supervision. In 120 women, the pathology of endometrium was associated with newly diagnosed hypothyroidism. The patients with the thyroid dysfunctions were divided into the following groups: asymptomatic persons – 48 cases; symptomatic ones – 45 women; compensated patients with mild symptoms – 27 individuals. The control group consisted of 60 patients with endometrial hyperplasia without thyroid pathology.

The data of the somatic and gynecological anamnesis, the concentration of sex hormones and thyroid hormones, the results of histological examination of the endometrium were analyzed in all the women.

Results. The following data were found: the age of women with hyperprolactinemia without thyroid pathology is younger than the age of those with hyperprolactinemia and thyroid pathology; hypothyroidism in women with endometrial hyperplasia is contingent on frequently growing body weight, but not obesity; the most common concomitant pathology in women with endometrial hyperplasia and hypothyroidism was mastopathy which was diagnosed almost in every third patient.

The frequency of such endocrine pathologies as polycystic ovary syndrome and hyperprolactinemia in women with endometrial hyperplasia has almost increased twice in the presence of hypothyroidism. In case of endometrial hyperplasia and hypothyroidism there was a significant decrease of estradiol concentration with a preserved level of gonadotropic hormones (luteinizing hormone and follicle-stimulating hormone), and the lowest values were defined in women with symptomatic hypothyroidism. Chronic endometritis, the detection rate of which does not depend on thyroid dysfunction, was diagnosed in 61.5 % patients with endometrial hyperplasia.

Conclusions. Thyroid dysfunction is involved in the mechanisms of development of hyperplastic processes of the endometrium, which is the basis for screening the functional state of the thyroid gland in women with endometrial pathology.

Keywords: endometrial hyperplasia, hypothyroidism, thyroid gland, hormones, morphology.

Клінічна характеристика жінок з гіперплазією ендометрія на тлі дисфункції щитоподібної залози

V.O. Beniuk, V.V. Kurochka, Abedi Astaneg Niki, I.A. Usevych, Yu.V. Kravchenko

Мета дослідження: визначення особливостей клінічних характеристик у жінок репродуктивного віку з гіперпластичними процесами ендометрія на тлі дисфункції щитоподібної залози.

Матеріали та методи. Під спостереженням перебували 180 жінок із гіперпластичними процесами ендометрія. У 120 жінок патологія ендометрія була асоційована з вперше виявленим гіпотиреозом (основна група). Пацієнтки з порушеннями функції щитоподібної залози були розподілені на підгрупи: безсимптомні – 48 спостережень; симптоматичні – 45 спостережень; компенсовані слабо вираженою симптоматикою – 27 спостережень. До контрольної групи увійшли 60 жінок з гіперпластичними процесами ендометрія без патології щитоподібної залози.

У всіх жінок аналізували дані соматичного та гінекологічного анамнезу, концентрації статевих гормонів та гормонів щитоподібної залози, результати гістологічного дослідження ендометрія.

Результати. За даними дослідження виявлено такі ознаки: вік жінок із гіперпролактинемією без патології щитоподібної залози менший за вік жінок із гіперпролактинемією та патологією щитоподібної залози; гіпотиреоз у жінок з гіперпластичними процесами ендометрія зумовлений збільшенням маси тіла, але не ожирінням; найпоширенішою супутньою патологією у жінок з гіперпластичними процесами ендометрія на тлі гіпотиреозу була мастопатія, яка діагностована у кожній третій пацієнтки.

Частота таких ендокринних патологій, як синдром полікістозних яєчників і гіперпролактинемія, у жінок з гіперпластичними процесами ендометрія зростає вдвічі за наявності гіпотиреозу. При гіперпластичних процесах ендометрія на тлі гіпотиреозу відзначено достовірне зниження концентрації естрадіолу при збереженому рівні гонадотропних гормонів (лютеїнізуючий та фолікулоstimулювальний гормони), а найнижчі показники визначені у жінок із маніфестним гіпотиреозом. Хронічний ендометрит, частота виявлення якого не залежить від дисфункції щитоподібної залози, діагностували у 61,5% жінок з гіперпластичними процесами ендометрія.

Висновки. Тиреоїдна дисфункція бере участь у механізмах розвитку гіперпластичних процесів ендометрія, що є підставою для скринінгу функціонального стану щитоподібної залози у жінок із патологією ендометрія.

Ключові слова: гіперплазія ендометрія, гіпотиреоз, щитоподібна залоза, гормони, морфологія.

Studies conducted in recent years have significantly expanded the understanding of such a fairly common hormone-dependent disease as endometrial hyperplasia (EHP). In the structure of gynecological pathology, the frequency of EH is 15–40% [1, 2]. Often, EH is combined with thyroid diseases, which requires a attentive approach to diagnosis and treatment [3]. EHP in women of reproductive age is a potential cause of reduced fertility and a risk factor for cancer [4]. EHP is based on a violation of coordination between glandular and stromal components of endometrium due to a violation of the action of steroid hormones at the subcellular level [5, 6].

At the present stage, the problem of endometrial hyperplasia (EHP) against the background of thyroid dysfunction has become particularly important due to an increase in the frequency of combined pathological processes [7]. In women of early and late fertile age, the formation of EHP in more than 50% is combined with diseases of the thyroid gland. In women of reproductive age suffering from hypothyroidism, glandular EHP is detected in 55% of cases [2, 8, 9].

To date, the etiology, pathogenesis, clinic, diagnosis and treatment of endometrial hyperplasia against the background of thyroid dysfunction remain definitively unresolved and debatable [18]. The solution of these problems will be facilitated by determining the clinical and anamnestic characteristics of patients with EHP against the background of hypothyroidism.

The aim of the study was to determine the clinical characteristics of women of reproductive age with EHP against the background of thyroid dysfunction.

MATERIALS AND METHODS

We observed 180 women with EHP. In 120 patients, endometrial pathology was associated with hypothyroidism (the main group). Patients with thyroid dysfunction were divided into subgroups depending on the severity of hypothyroidism: subclinical – 48 cases; manifest – 45 cases; compensated with mild symptoms – 27 cases. The control group consisted of 60 patients with EHP without thyroid pathology.

Inclusion criteria: reproductive age, primary hypothyroidism, established morphological diagnosis of EHP without atypia. Exclusion criteria: decompensated hypothyroidism; secondary or tertiary hypothyroidism.

The classification adopted by the International Society of gynecologists and pathomorphologists was used to verify the diagnosis of EHP [2]. Hysteroscopy was performed for the morphological diagnosis of EHP.

To verify the diagnosis of hypothyroidism, the level of Thyroid-Stimulating Hormone (TSH) and free thyroxine (free T4) in the blood serum of women was determined. Hypothyroidism involves having high TSH levels. Increased TSH concentration and decreased free T4 indicated manifest hypothyroidism. Subclinical hypothyroidism corresponded to an increase in TSH in the case of normal freeT4 concentrations.

Hormonal status was determined based on TSH and free T4 levels of prolactin (PRL), luteinizing hormone(LH), follicle-stimulating hormone (FSH), estradiol (E2), progesterone (P), dehydroepiandrosterone sulfate (DHEA-S), testosterone, 17-OH progesterone.

Statistical calculations were performed in Excel with the determination of the arithmetic mean (M) and standard deviation (m). The reliability of differences was determined using the TTEST function.

RESEARCH RESULTS AND THEIR DISCUSSION

The clinical characteristics of the examined groups were based on the determination of age characteristics, mass-growth parameters, and anamnestic data. The average age of women in the study groups had no significant differences and was 34.7 ± 4.4 years ($p < 0.05$). For the entire population of patients with hypothyroidism, the average age was 35.1 ± 5.9 years. In the control group, this indicator was 35.2 ± 3.8 years, which had no significant differences ($p < 0.05$). Almost every third woman with hypothyroidism (32.4%) was in the age range of 25-30 years, while in the control group patients under the age of 30 were noted only in 15% of cases – less than 2 times. This fact allows us to conclude that thyroid pathology can cause an increase in the frequency of EHP at a young age.

There were no significant differences in average body mass index (BMI) values between groups of women with hypothyroidism ($p > 0.05$). For all examined women with thyroid pathology, the average BMI value was 23.7 ± 3.5 , which almost did not differ from the data in the control group – 23.5 ± 2.6 ($p > 0.05$).

Based on the above data, there is no link between obesity and hypothyroidism. However, the following fact attracts attention. Overweight among women with hypothyroidism was observed in 25.8%, while in the control group this indicator was 11.7%. Obesity of I and II degrees occurred in isolated cases, which did not allow us to come to certain conclusions. The results show that hypothyroidism in women is associated with overweight, but not obesity.

The opinions of modern authors on this issue are contradictory. Thus, according to some researchers, women have pronounced associations of obesity with manifest and subclinical hypothyroidism [11]. According to the above results, in the case of hypothyroidism, there was a high prevalence of metabolic syndrome (41.6%) and abdominal obesity (45%) ($p < 0.05$) [5, 16]. According to other studies, 54% of women with primary hypothyroidism were overweight, but not obese [12]. The data obtained by us correspond to this point of view of modern researchers.

Such close attention to the weight and height characteristics of the women studied is due to the fact that overweight and obesity are among the risk factors for EHP. Obese women ($BMI > 30 \text{ kg/m}^2$) showed a 4-fold increase in the incidence of atypical EHP. Among women with a BMI of 40 kg/m^2 , a 13-fold increased risk of EHP with atypia was found [13].

We studied the territorial stay and social status of the women, which is due to the influence of ecological and geographical zones on the functional state of the thyroid gland [14, 15]. Most of the women in the clinical and control groups were urban residents. Among patients with hypothyroidism, residents of the city accounted for 65.6%, and the control group – 73%.

In our opinion, the fact that more than 2/3 of all women surveyed lived in the city is not due to etiological factors, but to the greater availability of specialized medical care in the city.

The number of women engaged in physical and intellectual work was similar in all groups. The predominance of women engaged in intellectual work is indicated. This feature was characteristic of both all clinical groups of women suffering from hypothyroidism and the control group. Among all women with hypothyroidism, intellectual labor specialists accounted for 54%, and in the control group – 50%.

Other researchers note that the risk of developing GPE is higher in women engaged in intellectual work associated with stress factors [1, 16].

The somatic status of the studied groups of women was studied. Mastopathy was most common among extragenital pathology in the examined women (30.3%). However, in the control group, this pathology was 15%, which is twice as rare as in women with EHP on the background of thyroid dysfunction ($p < 0.05$).

Varicose veins were also often observed in the examined women with EHP on the background of thyroid dysfunction (16.5%). In the control group, vascular pathology was detected in 10% of cases. Cholelithiasis and diabetes mellitus occurred in isolated cases in both study groups and did not have a statistically significant difference.

The data obtained on the incidence of mastopathy among women in the main group can be compared with the results of other researchers. A sharp increase in breast pathology in women with EHP against the background of hypothyroidism is also noted by modern authors [17, 18]. Moreover, mastopathy is considered a multifactorial pathology, the main causes of which are thyroid dysfunction – 27%, hyperprolactinemia – 27%, ovarian dysfunction – 46% [19].

Attention is drawn to the incidence of polycystic ovary syndrome (PCOS) and hyperprolactinemia (HPRL) among women in the main group compared to the control group: PCOS in the presence of thyroid dysfunction was 19.9%, HPRL – 22.4% versus 10% and 8.3%, respectively, in the control group.

Our study coincides with the results of a study by other authors: among 137 women with PCOS, 21.9% were diagnosed with hypothyroidism [20]. This proves the close association of thyroid dysfunction with impaired neuroendocrine regulation in the hypothalamic-pituitary-ovarian system.

The prevalence of HPRL in subclinical hypothyroidism was 20.4%. At the same time, no correlation was established between serum TSH and PRL levels [21]. In contrast to this statement, it is reported that elevated PRL levels in hypothyroidism were detected with almost identical frequency in 18% of cases, but there was a positive correlation between TSH and PRL levels [18, 22].

Some authors found a combination of hyperprolactinemia and subclinical hypothyroidism in 40% of patients [2, 23], and subclinical hypothyroidism was found in all patients with PCOS and hyperprolactinemia [17, 24].

In our studies, hypothyroidism causes a two-fold increase in the incidence of PCOS and HPRL. The classic explanation for this phenomenon is that a reduced level of thyroid hormones causes excessive production of thyrotropin (according to the feedback principle), which leads to an increase in the secretion of not only TSH, but also PRL [2, 25]. It should also be noted that chronic anovulation (with PCOS, elevated PRL levels) associated with elevated estrogen levels is a risk factor for EHP [26].

We evaluated the hormonal status of women with EHP against the background of hypothyroidism and patients in the control group. When comparing the concentration of 17-OH progesterone among the studied women of the main (0.56 ± 0.19 ng/mL) and control (0.55 ± 0.18 ng/mL) groups, no statistically significant differences were found ($p > 0.05$). Also, there were no statistically significant differences between the main and control groups when as-

sessing the concentration of the hormones DHEA-S, testosterone and progesterone.

Noteworthy are the dynamics of changes in estradiol levels in women with HPE on the background of hypothyroidism (65.3 ± 21.8 pg/ml) compared to the control group (54.9 ± 22.1 pg/mL), which has statistically significant differences ($p < 0.05$). The lowest concentration of the hormone was observed in women with manifest hypothyroidism, the highest levels of estradiol were observed in patients with subclinical hypothyroidism. LH and FSH concentrations corresponded to the standard values in the main and control groups.

The isolated decrease in estradiol levels, which is not accompanied by changes in LH and FSH concentrations, can be explained by the results of subsequent studies. With hypothyroidism in women, the activity of metabolic clearance of androstenedione and estrone decreases, which is accompanied by an increase in their peripheral aromatization. At the same time, the activity of sex hormone-binding globulin decreases in plasma, which contributes to a decrease in the concentration of total estradiol [16]. In turn, a decrease in the activity of peripheral estrogen metabolism causes the formation of less active fractions that are not able to maintain the feedback principle in the regulation of gonadotropins, but the levels of the latter remain normal [13].

The analysis of the reproductive health of the examined women was carried out. According to the results of our study, a high miscarriage rate of 20.8% was found among women in the main group, which is 7 times higher than this indicator in the control group of 3.3% ($p < 0.05$). Also, the rate of undeveloped pregnancy in women with thyroid dysfunction was observed in 9.1% of women, which is 5.4 times higher than this indicator of the control group of 1.7% ($p < 0.05$).

This fact confirms that thyroid pathology with impaired thyroid function, in particular subclinical hypothyroidism, has an adverse effect on the processes of embryogenesis, placentation and gestation, which worsens the results of pregnancy [5, 19].

According to the results of other studies, it was also noted that non-developing pregnancy, especially repeated pregnancy, occurs against the background of thyroopathy, since every fourth patient has thyroid pathology, mainly hypothyroidism 80%. Hypothyroidism can be recognized as a risk factor for non-developing pregnancies. The risk of developing a non-developing pregnancy against the background of subclinical hypothyroidism is 2.48, and for repeated cases 2.15 [1, 22].

Assessing the nature and frequency of concomitant gynecological pathology in the examined women, statistically significant differences in groups were revealed ($p < 0.05$). Gynecological history is burdened in 51.5% of women in the main group, while in the control group only 28.2%. In the examined women, chronic inflammatory diseases of the genitals occurred in 30.7% of the main and 21.6% of the control group; cervical pathology – in 19.1% and 10% and ovarian cysts – in 11.6% and 6.6%, uterine fibroids – 10% and 5%, respectively. Infertility in the Anamnesis was observed in patients of the main group 1.5 times more often than in the control group.

Morphological characteristics of endometrial pathology of the examined groups of women were carried out by us. According to the results of histological examination, simple endometrial hyperplasia prevailed in both the main and control groups. No significant differences were found between the

groups ($p>0.05$). In women with thyroid dysfunction, simple hyperplasia was diagnosed in 61.4%, in the control group – in 64.7%. This fact allows us to conclude that thyroid dysfunction contributes to an increase in the frequency of EHP, but does not affect its morphological structure.

The next feature identified when considering the morphological characteristics of EHP is the frequency and structure of detection of endometrial polyps. No statistically significant differences were found in the groups, polyps were observed with almost the same frequency up to 23%, and glandular polyps predominated in morphological structure in all groups (about 74%).

When analyzing the results of histological examination of women with EHP, there is a high frequency of detection of signs of chronic endometritis. Among women of the main group with thyroid dysfunction, 59.7% were diagnosed with chronic endometrium. A similar pattern was observed in women with EHP without thyroid dysfunction: histologically verified chronic endometritis 63% of cases. The present data allow us to conclude that more than half of the cases have chronic endometritis among women with EHP; the frequency of diagnosis of chronic endometritis among women with and without hypothyroidism is comparable (60% vs. 63%), which indicates, in our opinion, that there is no influence of thyroid pathology on endometrial inflammatory processes.

In the works of other researchers, similar results are given. Thus, among 119 patients with a morphologically verified diagnosis of EHP chronic endometritis was detected in 57 women, that is, the association of EHP and chronic endometritis was in almost half of the cases. In context, it should be emphasized that, according to some authors, chronic endometritis is important in the emergence of EHP. Most researchers consider chronic inflammation as a favorable factor for the further development of hyperplastic and neoplastic diseases. However, the molecular mechanisms contributing to the disruption of tissue and cellular homeostasis with the occurrence of hyperplastic changes during a long-term local inflammatory response in the endometrium are poorly understood [27].

It is reported that in chronic endometritis there is a decrease in the expression of estrogens in the endometrial epithelium and overexpression of progesterone receptors in the stroma, which is due to the manifestation of a compensatory reaction of endometrial tissue. As a result, the damaged endometrial mucosa becomes thinner and does

not respond to hormonal stimuli. Hormone-dependent disorders were found to be affected by hormone secretion at the level of target organs in the form of «thin» endometrium, polyposis, and EHP [13, 23].

In EHP and chronic endometritis, high proliferative activity of the glandular stroma (Ki-67), high expression of transforming growth factor- (TGF-) and vascular endothelial growth factor (VEGF) were noted, which contributes to the activation of neoangiogenesis processes and disruption in the extracellular matrix. Inflammation potentiates the proliferative activity of the epithelium and stroma of the hyperplastic endometrium and creates favorable conditions for atypical cell transformation [2]. Our research proves the need to include anti-inflammatory and antibacterial therapy in the complex of therapeutic measures in the case of EHP.

CONCLUSIONS

Thus, the results of the clinical characteristics of the examined women allowed us to establish the following features:

- the age of women with EHP suffering from hypothyroidism was younger than that among women without thyroid dysfunction;
- hypothyroidism in women with EHP is associated with increased body weight, but not obesity;
- the most common concomitant pathology for women with EHP against the background of hypothyroidism is mastopathy, which is diagnosed in almost every third patient;
- the frequency of such endocrine pathologies as PCOS and HPRL among women with EHP increased almost twice in the presence of hypothyroidism;
- with EHP on the background of hypothyroidism, a significant decrease in estradiol concentrations was noted with a preserved level of gonadotropic hormones (LH and FSH), and the lowest values were determined among women with manifest hypothyroidism;
- in 61.5% of women with EHP, chronic endometritis was detected, the frequency of which does not depend on thyroid dysfunction.

In our opinion, the specified features indicate the participation of thyroid dysfunction in the mechanisms of the development of EHP. The last circumstance is the basis for screening the functional state of the thyroid gland among women with endometrial pathology.

Information about the authors

Beniuk Vasyl O. – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology No. 3 of the Bogomolets National Medical University, Kyiv, Kyiv Maternity House No. 3; tel.: (044) 405-60-33

ORCID: 0000-0002-5984-3307

Kurochka Valentyna V. – PhD, assistant of the Department of Obstetrics and Gynecology No. 3 of the Bogomolets National Medical University, Kyiv, Kyiv Maternity House No. 3. *E-mail: kurochkavo78@gmail.com*

ORCID: 0000-0001-6800-310X

Abedi Astaneg Niki – PhD student of the Department of Obstetrics and Gynecology No. 3 of the Bogomolets National Medical University, Kyiv, Kyiv Maternity House No. 3.

Usevych Igor A. – PhD, Associate Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology No. 3 of the Bogomolets National Medical University, Kyiv, Kyiv Maternity House No. 3.

ORCID: 0000-0001-5200-8184

Kravchenko Yulia V. – Obstetrician-gynecologist at the Women's Health Center of Feofania Clinical Hospital, Kyiv, PhD student of the Department of Obstetrics and Gynecology No. 3 of the Bogomolets National Medical University, Kyiv

ORCID: 0000-0001-6263-3514

Відомості про авторів

Бенюк Василь Олексійович – д-р мед. наук, проф., завідувач кафедри акушерства і гінекології №3 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, м. Київ, КНП «Київський міський пологовий будинок №3»; тел.: (044) 405-60-33

ORCID: 0000-0002-5984-3307

Курочка Валентина Валеріївна – канд. мед. наук, асистент кафедри акушерства і гінекології №3 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, м. Київ, КНП «Київський міський пологовий будинок №3». *E-mail: kurochkavv78@gmail.com*

ORCID: 0000-0001-6800-310X

Абеді Астанег Нікі – аспірант кафедри акушерства і гінекології №3 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, м. Київ, КНП «Київський міський пологовий будинок №3»

Усевич Ігор Анатолійович – канд. мед. наук, доцент кафедри акушерства і гінекології №3 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, м. Київ, КНП «Київський міський пологовий будинок №3»

ORCID: 0000-0001-5200-8184

Кравченко Юлія Володимирівна – акушер-гінеколог Центру жіночого здоров'я клінічної лікарні «Феофанія», м. Київ, аспірант кафедри акушерства і гінекології №3 Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця, м. Київ

ORCID: 0000-0001-6263-3514

REFERENCES

1. Benyuk VO, Kurochka W, Benyuk SV, Altibaeva DM. Menstrual function in women with adenomyosis in patients with hyperplastic endometrial processes on hormone therapy. *Women's health*. 2017;4(120):115-8. doi: 10.15574/HW.2017.120.115.
2. Goncharenko VM. Hyperplastic processes of endometrics (prognostication, diagnosis, likuvannya ta rehabilitation). [Dissertation]. Kyiv: Bogomolets National Medical University; 2017. 359 p.
3. Ventskiy BM, Varchenko LM. Replacement therapy with levothyroxine in balancing hormonal relationships in subclinical hypothyroidism in women of reproductive age. *Women's Health*. 2018;7:46-8.
4. Sirohi T, Singh H. Evaluation of serum prolactin levels and determination of the prevalence of hyperprolactinemia in newly diagnosed cases of subclinical hypothyroidism. *J Family Med Approx Care*. 2018;7(6):1279-82. doi: 10.4103/jfmpc.jfmpc_155_18.
5. Olina AA. Hypothyroidism and undeveloped pregnancy. *J Obstet Women's Dis*. 2018;67(3):49-54. doi.org/10.17816/JOWD67349-54.
6. Bedaivi MA, Abdel-Rahman MYu, Tan J, Abdelhafez FF, Abdellkareem AO, Henry D, et al. Clinical, hormonal and metabolic parameters in women with subclinical hypothyroidism and polycystic ovary syndrome: A cross-sectional study. *J Women's Health (Larchmt)*. 2018;27(5):659-64. doi: 10.1089/jwh.2017.6584.
7. Cho HV, Ou YuT, Li KM, Han SW, Lee JK, Cho GJ, et al. Long-term effect of pregnancy-related factors on the development of endometrial neoplasia: a nationwide retrospective cohort study. *PLoS One*. 2019;14(3):e0214600. doi: 10.1371/journal.pone.0214600.
8. Varchenko LM. Management of subclinical hypothyroidism in women with reproductive health disorders. *Eastern Eur Sci J*. 2020;2(54):14-8.
9. Wang Yu, Nisenblat V, Tao L, Zhang XY, Li H, Ma C, et al. Combined estrogen-progestin tablets are a safe and effective treatment option for endometrial hyperplasia without atypia: three years of experience in one center. *J Gynecol Oncol*. 2019;30(3):49. doi: 10.3802/jgo.2019.30.e49.
10. Van der Speck AH, Fliers E, Boelen A. Thyroid hormone metabolism in cells of innate immunity. *J Endocrinol*. 2017; 232(2): 67-81. doi: 10.1530/JOE-16-0462.
11. Vovk IB, Gorban NE, Borisyuk OY. Endometrial hyperplasia (Clinical lecture). *Women's health*. 2016;111(5):10-8. doi: 10.15574/HW.2016.111.10.
12. Goncharenko VM, Benyuk VO, Kravchenko YuV, Ganushchak AV. Suchasny algorithm of diagnostics of hyperplastic endometrial processes. *Zbirnik naukovikh prats asociacii obstetricians-gynaecologists of Ukraine*. 2018;2:23-9.
13. Kovalenko EP. The relationship of endometrial hyperplasia and endocrine disorders in women of early and late reproductive age. *Tauride medico-biological Bulletin. Sci Practical J*. 2014;67(3):1-12.
14. Tatarchuk TF, Kosei NV, Zanko OV, Retunskaya IM. Prognozuvannya viniknennya giperproliferativno zahvoryuvan endometrii v zhinkakh v postmenopauzi: Zbirnik naukovikh prats Asociacii obstetrician-gynecologist 2018;42:179-83.
15. Silva JF, Ocarino NM, Serakides R. Thyroid hormones and female reproduction. *Biol. Reprod*. 2018;99(5):907-21. doi: 10.1093/biolre/foy115.
16. Kurochka W, Liniychuk TO. Immunological status of women of reproductive age with a benign pathology of the uterus. In: 4th International Scientific and Practical Conference «World Science: Problems, Prospects and Innovations, 2020 Dec 23-25; Toronto, Toronto: Perfect Publishing; 2020, p. 453-8.
17. Ovcharuk EA. Endometrial hyperplasia as a manifestation of receptivity disorder in chronic endometritis. In: I National Congress «Oncology of Reproductive Organs: from prevention and early detection to effective treatment; 2016 May 19-21; Moscow. Moscow; 2016, p. 117-8.
18. Ajmani NS, Sarbhai V, Yadav N, Paul M, Ahmad A, Ajmani AK. Role of Thyroid Dysfunction in Patients with Menstrual Disorders in Tertiary Care Center of Walled City of Delhi. *J Obstet Gynaecol India*. 2016;66(2):115-9. doi: 10.1007/s13224-014-0650-0.
19. Jawzali JI. Regional Differences of Drinking Water Iodine and Its Association with Thyroid Disorder and Serum Iodine. *Med J Babylon*. 2017;14(1):198-208.
20. Pankiv VI. The influence of thyroid disorders upon the female reproductive function. *Reprod Endocrinol*. 2016;1(27):52-7. doi: 10.18370/2309-4117.2016.27.52-57.
21. Bhavani N, Sathineedi A, Chippa S, Reddy VSP. A study of correction between abnormal uterine bleeding and thyroid dysfunction. *Inter J Recent Trends Sci Tech*. 2015;14(1):131-5.
22. Pinkerton JV, Conner EA. Beyond estrogen: achievements in the field of tissue-selective estrogen complexes and selective estrogen receptor modulators. *Climacteric period*. 2019;22(2):140-7. doi: 10.1080/13697137.2019.1568403.
23. Shurpyak SO, Pyrogova VI, Malachynska MY, Gerasimenko W. Reproductive health and thyroid dysfunction. *Women's health*. 2018;5(131):15-9. doi: 10.15574/HW.2018.131.15.
24. Tara. Thyroid Dysfunction and Abnormal Uterine Bleeding. *J Gynecol Women's Health*. 2019;15(4):555919. doi: 10.19080/JGWH.2019.15.555919.
25. Verma SK, Pal A, Jaswal S. A study of thyroid dysfunction in dysfunctional uterine bleeding. *Int J Reprod Contracept Obstet Gynecol*. 2016;5(5):2035-39.
26. Pasiechko, NV, Gnat, SV, Svystun, II, Naumova, LV. Subclinical hypothyroidism effect at women's reproductive function and efficiency of its correction. *Int J Endocrinol*. 2015;1(65):98-101.
27. Kvachenyuk A, Kuchmenko T, Bozhok Y, Zelinskaya A, Shelkovoy Y. Dysfunctional states of the reproductive system in women after thyroidectomy and radioiodine therapy for differentiated thyroid carcinoma. *Int J Endocrinol*. 2017;13(3):167-71. doi: 10.22141/2224-0721.13.3.2017.104114.

Стаття надійшла до редакції 08.06.2022. – Дата першого рішення 14.06.2022. – Стаття подана до друку 18.07.2022

Клінічна характеристика жінок з гіперплазією ендометрія на тлі дисфункції щитоподібної залози

В.О. Бенюк, В.В. Курочка, Абеді Астанег Нікі, І.А. Усевич, Ю.В. Кравченко

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

Мета дослідження: визначення особливостей клінічних характеристик у жінок репродуктивного віку з гіперпластичними процесами ендометрія на тлі дисфункції щитоподібної залози.

Матеріали та методи. Під спостереженням перебували 180 жінок із гіперпластичними процесами ендометрія. У 120 жінок патологія ендометрія була асоційована з вперше виявленим гіпотиреозом (основна група). Пацієнтки з порушеннями функції щитоподібної залози були розподілені на підгрупи: безсимптомні – 48 спостережень; симптоматичні – 45 спостережень; компенсовані слабо вираженою симптоматикою – 27 спостережень. До контрольної групи увійшли 60 жінок з гіперпластичними процесами ендометрія без патології щитоподібної залози.

У всіх жінок аналізували дані соматичного та гінекологічного анамнезу, концентрації статевих гормонів та гормонів щитоподібної залози, результати гістологічного дослідження ендометрія.

Результати. За даними дослідження виявлено такі ознаки: вік жінок із гіперпролактинемією без патології щитоподібної залози менший за вік жінок із гіперпролактинемією та патологією щитоподібної залози; гіпотиреоз у жінок з гіперпластичними процесами ендометрія зумовлений збільшенням маси тіла, але не ожирінням; найпоширенішою супутньою патологією у жінок з гіперпластичними процесами ендометрія на тлі гіпотиреозу була мастопатія, яка діагностована у кожній третій пацієнтки.

Частота таких ендокринних патологій, як синдром полікістозних яєчників і гіперпролактинемія, у жінок з гіперпластичними процесами ендометрія зросла вдвічі за наявності гіпотиреозу. При гіперпластичних процесах ендометрія на тлі гіпотиреозу відзначено достовірне зниження концентрації естрадіолу при збереженому рівні гонадотропних гормонів (лютеїнізуючий та фолікулоstimулювальний гормони), а найнижчі показники визначені у жінок із манифестним гіпотиреозом. Хронічний ендометрит, частота виявлення якого не залежить від дисфункції щитоподібної залози, діагностували у 61,5% жінок з гіперпластичними процесами ендометрія.

Висновки. Тиреоїдна дисфункція бере участь у механізмах розвитку гіперпластичних процесів ендометрія, що є підставою для скринінгу функціонального стану щитоподібної залози у жінок із патологією ендометрія.

Ключові слова: гіперплазія ендометрія, гіпотиреоз, щитоподібна залоза, гормони, морфологія.

Clinical characteristics of women with endometrial hyperplasia on the background of thyroid dysfunction

V.O. Beniuk, V.V. Kurochka, Abedi Astaneg Niki, I.A. Usevych, Yu.V. Kravchenko

The objective: to define the specificities of clinical characteristics in women of reproductive age with endometrial hyperplasia associated with hypothyroidism.

Materials and methods. There were 180 women with endometrial hyperplasia under our supervision. In 120 women, the pathology of endometrium was associated with newly diagnosed hypothyroidism. The patients with the thyroid dysfunctions were divided into the following groups: asymptomatic persons – 48 cases; symptomatic ones – 45 women; compensated patients with mild symptoms – 27 individuals. The control group consisted of 60 patients with endometrial hyperplasia without thyroid pathology.

The data of the somatic and gynecological anamnesis, the concentration of sex hormones and thyroid hormones, the results of histological examination of the endometrium were analyzed in all the women.

Results. The following data were found: the age of women with hyperprolactinemia without thyroid pathology is younger than the age of those with hyperprolactinemia and thyroid pathology; hypothyroidism in women with endometrial hyperplasia is contingent on frequently growing body weight, but not obesity; the most common concomitant pathology in women with endometrial hyperplasia and hypothyroidism was mastopathy which was diagnosed almost in every third patient.

The frequency of such endocrine pathologies as polycystic ovary syndrome and hyperprolactinemia in women with endometrial hyperplasia has almost increased twice in the presence of hypothyroidism. In case of endometrial hyperplasia and hypothyroidism there was a significant decrease of estradiol concentration with a preserved level of gonadotropic hormones (lutinizing hormone and follicle-stimulating hormone), and the lowest values were defined in women with symptomatic hypothyroidism. Chronic endometritis, the detection rate of which does not depend on thyroid dysfunction, was diagnosed in 61.5% patients with endometrial hyperplasia.

Conclusions. Thyroid dysfunction is involved in the mechanisms of development of hyperplastic processes of the endometrium, which is the basis for screening the functional state of the thyroid gland in women with endometrial pathology.

Keywords: endometrial hyperplasia, hypothyroidism, thyroid gland, hormones, morphology.

Дослідження, проведені останніми роками, суттєво розширили уявлення про таке досить поширене гормонозалежне захворювання, як гіперплазія ендометрія (ГПЕ). У структурі гінекологічної патології частота ГПЕ становить 15–40% [1, 2]. Нерідко ГПЕ поєднуються із захворюваннями щитоподібної залози (ЩЗ), що потребує ретельного підходу до діагностики та лікування [3]. ГПЕ у жінок репродуктивного віку є потенційною причиною зниження фертильності та фактором ризику розвитку онкологічної патології [4]. В основі ГПЕ лежить розлад координації між залозистими та стромальними компонентами, зумовлений порушенням дії стероїдних гормонів на субклітинному рівні [5, 6].

На сучасному етапі проблема ГПЕ на тлі дисфункції ЩЗ набула особливого значення у зв'язку із зростанням частоти поєднаних патологічних процесів [7]. У жінок раннього та пізнього фертильного віку формування ГПЕ більш ніж у 50% поєднується із захворюваннями ЩЗ. У жінок репродуктивного віку, які страждають на гіпотиреоз, у 55% випадків виявляють залозисту ГПЕ [2, 8, 9].

На сьогодні питання етіології, патогенезу, клініки, діагностики та лікування ГПЕ на тлі дисфункції ЩЗ залишаються остаточно не вирішеними і дискусійними [10]. Вирішенню зазначених проблем сприятиме визначення клініко-анамнестичних особливостей у хворих з ГПЕ на тлі гіпотиреозу.

Мета дослідження: визначення особливостей клінічної характеристики жінок репродуктивного віку з ГПЕ на тлі дисфункції ЩЗ.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Під спостереженням перебували 180 жінок із ГПЕ. У 120 пацієнток патологія ендометрія була асоційована з гіпотиреозом (основна група). Пацієнтки з дисфункцією ЩЗ були розподілені на підгрупи залежно від ступеня тяжкості гіпотиреозу:

- субклінічний – 48 випадків;
- маніфестний – 45 випадків;
- компенсований зі слабо вираженими симптомами – 27 випадків.

До контрольної групи увійшли 60 пацієнток із ГПЕ без патології ЩЗ.

Критерії включення до дослідження: репродуктивний вік, первинний гіпотиреоз, встановлений морфологічний діагноз ГПЕ без атипії. Критерії виключення: декомпенсований гіпотиреоз; вторинний чи третинний гіпотиреоз.

Для верифікації діагнозу ГПЕ використовували класифікацію, прийнятну Міжнародним товариством гінекологів та патоморфологів [2]. Для морфологічної діагностики ГПЕ проводили гістоскопію.

Для верифікації діагнозу гіпотиреозу використовували визначення у сироватці крові жінок рівня тиреотропного гормону (ТТГ) та вільного тироксину ($T_4_{\text{віль.}}$). Гіпотиреоз передбачає наявність високого рівня ТТГ. Підвищення концентрації ТТГ та зниження $T_4_{\text{віль.}}$ свідчило про маніфестний гіпотиреоз. Субклінічному гіпотиреозу відповідало підвищення вмісту ТТГ у разі нормальної концентрації $T_4_{\text{віль.}}$.

Гормональний статус визначали на підставі рівнів ТТГ, $T_4_{\text{віль.}}$, пролактину (ПРЛ), лютеїнізуючого (ЛГ), фолікулостимулюючого (ФСГ) гормонів, естрадіолу (E_2), прогестерону (П), дегідроепіандростерон-сульфату (ДГЕА-С), тестостерону, 17-ОН-прогестерону.

Статистичні розрахунки проводили у програмі Excel з визначенням середньої арифметичної (М) та стандартного відхилення (m). Достовірність відмінностей визначали за допомогою функції ТТЕСТ.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Клінічна характеристика обстежуваних груп базувалася на визначенні вікових характеристик, масових параметрів, анамнестичних даних. Середній вік жінок у досліджуваних групах не мав достовірних відмінностей та становив $34,7 \pm 4,4$ року ($p < 0,05$). Для всього обстеженого контингенту пацієнток із гіпотиреозом середній вік становив $35,1 \pm 5,9$ року, а у контрольній групі – $35,2 \pm 3,8$ року, що не мало достовірних відмінностей ($p < 0,05$).

Майже кожна третя жінка з гіпотиреозом (32,4%) перебувала у віковому діапазоні 25–30 років, тоді як у контрольній групі пацієнтки віком до 30 років відзначені лише у 15% випадків – рідше ніж у 2 рази. Даний факт дозволяє зробити висновок, що патологія ЩЗ може зумовлювати зростання частоти виникнення ГПЕ у молодому віці.

Достовірних відмінностей у середніх значеннях індексу маси тіла (ІМТ) між групами жінок із гіпотиреозом не встановлено ($p > 0,05$). Для всіх обстежених жінок із патологією ЩЗ середнє значення ІМТ становило $23,7 \pm 3,5$, що майже не відрізнялося від цих показників у контрольній групі – $23,5 \pm 2,6$ ($p > 0,05$).

Виходячи з наведених даних, зв'язок між ожирінням та гіпотиреозом відсутній. Проте привертає увагу наступний факт. Надмірна маса тіла серед жінок з гіпотиреозом відзначена у 25,8% випадків, у той час як у контрольній групі даний показник становив 11,7% випадків. Ожиріння I та II ступеня діагностували у поодиноких випадках, що не дозволило дійти певних висновків. Отримані результати свідчать, що гіпотиреоз у жінок асоційований із надмірною масою тіла, але не ожирінням.

Погляди сучасних авторів щодо цього питання суперечливі. Так, згідно з даними одних дослідників, у жінок виявлено виражені асоціації ожиріння з маніфестним та субклінічним гіпотиреозом [11]. Відповідно до наведених результатів, у разі гіпотиреозу відзначено високу поширеність метаболічного синдрому (41,6%) та абдомінального ожиріння (45%); $p < 0,05$ [5, 16]. За результатами інших досліджень, у 54% жінок з первинним гіпотиреозом спостерігалася надмірна маса тіла, але не ожиріння [12]. Отримані нами дані відповідають цьому погляду сучасних дослідників.

Така пильна увага до масо-ростових характеристик обстежуваних жінок зумовлена тим, що надмірна маса тіла та ожиріння належать до факторів ризику виникнення ГПЕ. У жінок з ожирінням ($ІМТ > 30 \text{ кг/м}^2$) відзначено підвищення частоти атипової ГПЕ у 4 рази. Серед жінок з $ІМТ 40 \text{ кг/м}^2$ виявлено підвищений ризик виникнення ГПЕ з атипією у 13 разів [13].

Було вивчено територіальне перебування та соціальний статус обстежених жінок, що зумовлено впливом еколого-географічних зон на функціональний стан ЩЗ [14,15]. Більшість жінок клінічних та контрольної груп були мешканками міста. Серед пацієнток з гіпотиреозом мешканки міста становили 65,6%, а у контрольній групі – 73%.

На наш погляд, той факт, що понад 2/3 всіх обстежених жінок проживали у місті, зумовлений не етіологічними факторами, а більшою доступністю спеціалізованої медичної допомоги у місті.

Кількість жінок, зайнятих фізичною та інтелектуальною працею, у всіх групах була подібною. Зазначено превалювання жінок, зайнятих інтелектуальною працею. Ця особливість була властива як усім клінічним групам жінок, які страждають на гіпотиреоз, так і контрольній групі. Серед усіх жінок, які страждають на гіпотиреоз, спеціалісти з інтелектуальної праці становили 54%, а у контрольній групі – 50%.

Інші дослідники відзначають, що ризик розвитку ГПЕ вищий у жінок, зайнятих інтелектуальною працею, пов'язаною зі стресовими факторами [1, 16].

Проведено вивчення соматичного статусу досліджуваних груп жінок. Найчастіше серед екстрагенітальної патології в обстежуваних жінок діагностували мастопатію (30,3%). Проте у контрольній групі цю патологію виявляли у 15% випадків, що удвічі рідше, ніж у жінок з ГПЕ на тлі дисфункції ЩЗ ($p < 0,05$).

Також часто спостерігалася в обстежуваних жінок з ГПЕ на тлі дисфункції ЩЗ варикозна хвороба (16,5%). У контрольній групі судинна патологія виявлена у 10% спостережень. Жовчнокам'яну хворобу та цукровий діабет діагностували у поодиноких випадках в обох досліджуваних групах, вони не мали статистично достовірної відмінності.

Отримані дані про частоту мастопатії серед жінок основної групи можна порівняти з результатами інших дослідників. Різке зростання частоти патології грудної залози у жінок з ГПЕ на тлі гіпотиреозу відзначають і сучасні автори [17, 18]. Причому мастопатія вважається мультифакторною патологією, основними причинами якої є: дисфункція ЩЗ – 27%, гіперпролактинемія – 27%, порушення функції яєчників – 46% [19].

Привертає на себе увагу частота синдрому полікістозних яєчників (СПКЯ) та гіперпролактинемії (ГПРЛ) серед жінок основної групи порівняно з групою контролю: СПКЯ за наявності дисфункції ЩЗ становив 19,9%, ГПРЛ – 22,4% проти 10% та 8,3% відповідно у контрольній групі.

Результати даного дослідження співпадають з результатами дослідження інших авторів, у якому серед 137 жінок із СПКЯ у 21,9% було діагностовано гіпотиреоз [20]. Це доводить тісний зв'язок дисфункції ЩЗ з порушенням нейроендокринної регуляції у гіпоталамо-гіпофізарно-яєчниковій системі.

Поширеність ГПРЛ при субклінічному гіпотиреозі становила 20,4%. При цьому не встановлено кореляції між сироватковим ТТГ та рівнем ПРЛ [21]. На противагу цьому твердженню повідомляється, що підвищені рівні ПРЛ при гіпотиреозі були виявлені

практично з ідентичною частотою у 18% спостережень, але при цьому спостерігалася позитивна кореляція між рівнями ТТГ і ПРЛ [18, 22].

Деякі автори виявили поєднання ГПРЛ та субклінічного гіпотиреозу у 40% пацієнток [2, 23], а у всіх пацієнток із СПКЯ та ГПРЛ було виявлено субклінічний гіпотиреоз [17,24].

У проведених дослідженнях гіпотиреоз зумовлює зростання частоти СПКЯ та ГПРЛ удвічі. Класичне пояснення даного феномену полягає у тому, що знижений рівень тиреоїдних гормонів спричинює надмірне вироблення тироліберину (за принципом зворотного зв'язку), що призводить до підвищення секреції не тільки ТТГ, а й ПРЛ [2,25]. Зазначимо також, що хронічна ановуляція (при СПКЯ, підвищених рівнях ПРЛ), пов'язана з підвищеним рівнем естрогену, є фактором ризику розвитку ГПЕ [26].

Проведене оцінювання показників гормонального статусу жінок з ГПЕ на тлі гіпотиреозу та пацієнток контрольної групи. При порівнянні концентрації 17-ОН-прогестерону серед обстежуваних жінок основної ($0,56 \pm 0,19$ нг/мл) та контрольної ($0,55 \pm 0,18$ нг/мл) груп статистично достовірних відмінностей не виявлено ($p > 0,05$). Також статистично достовірних відмінностей між основною та контрольною групами не виявлено під час оцінювання концентрації гормонів ДГЕА-С, тестостерону та П.

Заслуговує на увагу динаміка змін рівнів естрадіолу у жінок з ГПЕ на тлі гіпотиреозу ($65,3 \pm 21,8$ пг/мл) порівняно з контрольною групою ($54,9 \pm 22,1$ пг/мл), що має статистично достовірні відмінності ($p < 0,05$). Найнижча концентрація гормону відзначена у жінок із маніфестним гіпотиреозом, найвищі рівні Е спостерігалися у пацієнток з субклінічним гіпотиреозом. Концентрації ЛГ та ФСГ відповідали нормативним значенням в основній та контрольній групах.

Ізольоване зниження рівнів Е, що не супроводжується зміною концентрацій ЛГ та ФСГ, можна пояснити завдяки результатам наступних досліджень. При гіпотиреозі у жінок знижується активність метаболічного кліренсу андростендіону та естрогену, що супроводжується зростанням їхньої периферійної ароматизації. Одночасно у плазмі знижується активність глобуліну, що зв'язує статеві гормони, – це сприяє зниженню концентрації загального Е [16]. У свою чергу, зниження активності периферійного метаболізму естрогенів зумовлює утворення менш активних фракцій, які не в змозі підтримувати принцип зворотного зв'язку у регуляції гонадотропнів, але при цьому рівні останніх залишаються у нормі [13].

Проведений аналіз репродуктивного здоров'я обстежених жінок. За результатами даного дослідження виявлено високу частоту викиднів – 20,8% серед жінок основної групи, що у 7 разів перевищує даний показник у групі контролю – 3,3% ($p < 0,05$). Також випадки вагітності, що не розвивається, у жінок з дисфункцією ЩЗ відзначені у 9,1% випадків, що у 5,4 раза перевищує даний показник контрольної групи – 1,7% ($p < 0,05$).

Зазначений факт є підтвердженням того, що патологія ЩЗ з порушенням її функції, зокрема субклінічний гіпотиреоз, чинить несприятливий вплив на

процеси ембріогенезу, плацентазії та гестації. Це погіршує результати вагітності [5,19].

За результатами інших досліджень також відзначено: вагітність, що не розвивається, особливо повторна, виникає на тлі тиреопатії, позаяк кожна четверта пацієнтка має патологію ЩЗ, переважно це гіпотиреоз 80%. Гіпотиреоз може бути визнаний фактором ризику вагітності, що не розвивається. Ризик розвитку вагітності, що не розвивається, на тлі субклінічного гіпотиреозу становить 2,48, а для повторних випадків 2,15 [1, 22].

Оцінюючи характер та частоту супутньої гінекологічної патології в обстежуваних жінок, виявлено статистично достовірні відмінності по групах ($p < 0,05$). Гінекологічний анамнез обтяжений у 51,5% жінок основної групи, тоді як у контрольній групі лише у 28,2% жінок. В обстежуваних жінок хронічні запальні захворювання статевих органів діагностували у 30,7% випадків основної та 21,6% – контрольної груп; патологія шийки матки – у 19,1% і 10% та кісти яєчників – в 11,6% і 6,6% випадків, міома матки – у 10% і 5% випадків відповідно. Безплідність в анамнезі виявляли у пацієнток основної групи в 1,5 раза частіше, ніж у контрольній.

Визначена морфологічна характеристика патології ендометрія обстежених груп жінок. Як в основній, так і в контрольній групах, за результатами гістологічного дослідження, переважала проста гіперплазія ендометрія. Достовірних відмінностей між групами не встановлено ($p > 0,05$). У жінок з дисфункцією ЩЗ проста гіперплазія діагностована у 61,4% випадків, у контрольній групі – у 64,7%. Зазначений факт дозволяє зробити висновок про те, що дисфункція ЩЗ зумовлює зростання частоти ГПЕ, але не впливає на її морфологічну структуру.

Наступна особливість, зазначена під час розгляду морфологічних характеристик ГПЕ, – це частота і структура виявлення поліпів ендометрія. Статистично достовірних відмінностей по групах не спостерігалось, поліпи діагностували з майже однаковою частотою – до 23%; за морфологічною будовою в усіх групах переважали залозисті поліпи (близько 74%).

Під час аналізу гістологічного дослідження у жінок з ГПЕ фіксували високу частоту виявлення ознак хронічного ендометриту (ХЕ). Серед жінок основної групи з дисфункцією ЩЗ ХЕ діагностовано у 59,7%. Аналогічна картина спостерігалася і у жінок з ГПЕ без дисфункції ЩЗ: гістологічно верифіковано ХЕ у 63% спостережень.

Наведені дані дозволяють зробити висновок, що ХЕ серед жінок з ГПЕ діагностовано у половині спостережень; частота діагностування ХЕ у жінок з гіпотиреозом і без такого зівставна (60% проти 63%). Це свідчить про відсутність впливу патології ЩЗ на запальні процеси ендометрія.

У роботах інших дослідників наводяться аналогічні результати. Так, серед 119 пацієнток з морфологічно верифікованим діагнозом ГПЕ ХЕ виявлено у 57 жінок, тобто асоціація ГЕ та ХЕ була практично у половині спостережень. У контексті слід підкреслити, що, на думку низки авторів, ХЕ відіграє роль у виникненні ГПЕ.

Більшістю дослідників хронічне запалення розглядається як сприятливий фактор для подальшого розвитку гіперпластичних та неопластичних захворювань. Однак молекулярні механізми, що спричинюють порушення тканинного та клітинного гомеостазу з виникненням гіперпластичних змін при довготривалій місцевій запальній реакції в ендометрії, вивчені недостатньо [27].

Повідомляється, що при ХЕ спостерігається зниження експресії естрогенів в епітелії ендометрія та гіперекспресія рецепторів П у стромі, що зумовлено проявом компенсаторної реакції тканини ендометрія. У результаті пошкоджена слизова оболонка ендометрія стоншується і не відповідає на гормональні стимули. Гормонозалежні порушення проявлялися ураженою гормонорецепцією на рівні органів-мішеней у формі «тонкого» ендометрія, поліпозу та ГПЕ [13, 23].

При ГПЕ і ХЕ відзначена висока проліферативна активність стромы залоз (Ki-67), висока експресія трансформівного фактора росту- β (ТФР- β) і судинного ендотеліального фактора росту (СЕФР), що зумовлює активізацію процесів неангіогенезу і порушення у позаклітинному матриксі. Запалення потенціює проліферативну активність епітелію та стромы гіперплазованого ендометрія та створює сприятливі умови для атиполої трансформації клітин [2].

Результати даного дослідження доводять необхідність включення до комплексу лікувальних заходів у разі ГПЕ протизапальної та антибактеріальної терапії.

ВИСНОВКИ

Отже, результати визначення клінічної характеристики обстежених жінок дозволили встановити такі особливості:

- вік жінок з гіперплазією ендометрія (ГПЕ), які страждають на гіпотиреоз, був менший за такий серед жінок без дисфункції щитоподібної залози (ЩЗ);
- гіпотиреоз у жінок з ГПЕ пов'язаний зі зростанням надмірної маси тіла, але не ожирінням;
- найчастіше супутньою патологією для жінок із ГПЕ на тлі гіпотиреозу є мастопатія, яка діагностована майже у кожній третій пацієнтки;
- частота таких ендокринних патологій, як синдром полікістозних яєчників та гіперпролактинемія, серед жінок з ГПЕ зростала майже вдвічі за наявності гіпотиреозу;
- при ГПЕ на тлі гіпотиреозу відзначено достовірне зниження концентрацій естрадіолу при збереженому рівні гонадотропних гормонів (лютеїнізуючого та фолікулолестимулювального), причому найнижчі значення визначені у жінок з маніфестним гіпотиреозом;
- у 61,5% жінок з ГПЕ виявлено хронічний ендометрит, частота якого не залежить від дисфункції ЩЗ.

Зазначені особливості свідчать про участь дисфункції ЩЗ у механізмах розвитку ГПЕ. Остання обставина є підставою для проведення скринінгу функціонального стану ЩЗ серед жінок з патологією ендометрія.

Відомості про авторів

Бенюк Василь Олександрович – д-р мед. наук, проф., завідувач кафедри акушерства і гінекології № 3 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, м. Київ, КНП «Київський міський пологовий будинок № 3»; тел.: (044) 405-60-33
ORCID: 0000-0002-5984-3307

Курочка Валентина Валеріївна – канд. мед. наук, асистент кафедри акушерства і гінекології №3 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, м. Київ, КНП «Київський міський пологовий будинок №3». *E-mail: kurochkav78@gmail.com*
ORCID: 0000-0001-6800-310X

Абеді Астанег Нікі – аспірант кафедри акушерства і гінекології №3 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, м. Київ, КНП «Київський міський пологовий будинок №3»

Усевич Ігор Анатолійович – канд. мед. наук, доцент кафедри акушерства і гінекології №3 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, м. Київ, КНП «Київський міський пологовий будинок №3»
ORCID: 0000-0001-5200-8184

Кравченко Юлія Володимирівна – акушер-гінеколог Центру жіночого здоров'я клінічної лікарні «Феофанія», м. Київ, аспірант кафедри акушерства і гінекології № 3 Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця, м. Київ
ORCID: 0000-0001-6263-3514

Information about the authors

Beniuk Vasyli O. – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology No. 3 of the Bogomolets National Medical University, Kyiv, Kyiv Maternity House No. 3; tel.: (044) 405-60-33
ORCID: 0000-0002-5984-3307

Kurochka Valentyna V. – PhD, assistant of the Department of Obstetrics and Gynecology No. 3 of the Bogomolets National Medical University, Kyiv, Kyiv Maternity House No. 3. *E-mail: kurochkav78@gmail.com*
ORCID: 0000-0001-6800-310X

Abedi Astaneg Niki – PhD student of the Department of Obstetrics and Gynecology No. 3 of the Bogomolets National Medical University, Kyiv, Kyiv Maternity House No. 3

Usevych Igor A. – PhD, Associate Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology No. 3 of the Bogomolets National Medical University, Kyiv, Kyiv Maternity House No. 3.
ORCID: 0000-0001-5200-8184

Kravchenko Yulia V. – Obstetrician-gynecologist at the Women's Health Center of Feofania Clinical Hospital, Kyiv, PhD student of the Department of Obstetrics and Gynecology No. 3 of the Bogomolets National Medical University, Kyiv
ORCID: 0000-0001-6263-3514

ПОСИЛАННЯ

- Benyuk VO, Kurochka W, Benyuk SV, Altibaeva DM. Menstrual function in women with adenomyosis in patients with hyperplastic endometrial processes on hormone therapy. *Women's health*. 2017;4(120):115-8. doi: 10.15574/HW.2017.120.115.
- Goncharenko VM. Hyperplastic processes of endometrics (prognostication, diagnosis, likuvannya ta rehabilitation). [Dissertation]. Kyiv: Bogomolets National Medical University; 2017. 359 p.
- Ventskivsky BM, Varchenko LM. Replacement therapy with levothyroxine in balancing hormonal relationships in subclinical hypothyroidism in women of reproductive age. *Women's Health*. 2018;7:46-8.
- Sirohi T, Singh H. Evaluation of serum prolactin levels and determination of the prevalence of hyperprolactinemia in newly diagnosed cases of subclinical hypothyroidism. *J Family Med Approx Care*. 2018;7(6):1279-82. doi: 10.4103/jfmpc.jfmpc.155.18.
- Oliina AA. Hypothyroidism and undeveloped pregnancy. *J Obstet Women's Dis*. 2018;67(3):49-54. doi.org/10.17816/JOWD67349-54.
- Bedavi MA, Abdel-Rahman MYu, Tan J, AbdelHafez FF, Abdelkareem AO, Henry D, et al. Clinical, hormonal and metabolic parameters in women with subclinical hypothyroidism and polycystic ovary syndrome: A cross-sectional study. *J Women's Health (Larchmt)*. 2018;27(5):659-64. doi: 10.1089/jwh.2017.6584.
- Cho HV, Ou YuT, Li KM, Han SW, Lee JK, Cho GJ, et al. Long-term effect of pregnancy-related factors on the development of endometrial neoplasia: a nationwide retrospective cohort study. *PLoS One*. 2019;14(3):e0214600. doi: 10.1371/journal.pone.0214600.
- Varchenko LM. Management of subclinical hypothyroidism in women with reproductive health disorders. *Eastern Eur Sci J*. 2020;2(54):14-8.
- Wang Yu, Nisenblat V, Tao L, Zhang XY, Li H, Ma C, et al. Combined estrogen-progestin tablets are a safe and effective treatment option for endometrial hyperplasia without atypia: three years of experience in one center. *J Gynecol Oncol*. 2019;30(3):49. doi: 10.3802/jgo.2019.30.e49.
- Van der Speck AH, Fliers E, Boelen A. Thyroid hormone metabolism in cells of innate immunity. *J Endocrinol*. 2017; 232(2): 67-81. doi: 10.1530/JOE-16-0462.
- Vovk IB, Gorban NE, Borisyuk OY. Endometrial hyperplasia (Clinical lecture). *Women's health*. 2016;111(5):10-8. doi: 10.15574/HW.2016.111.10.
- Goncharenko VM, Benyuk VO, Kravchenko YuV, Ganushchak AV. Suchasnyy algorithm of diagnostics of hyperplastic endometrial processes. *Zbirnik naukovikh prats asociacii obstetricians-gynaecologists of Ukraine*. 2018;2:23-9.
- Kovalenko EP. The relationship of endometrial hyperplasia and endocrine disorders in women of early and late reproductive age. *Tauride medico-biological Bulletin. Sci Practical J*. 2014;67(3):1-12.
- Tatarchuk TF, Kosei NV, Zanko OV, Retunska IM. Prognozuvannya viniknennya giperproliferativnoy zahvoryuvan endometrii v zhynnykh v postmenopauze: Zbirnik naukovikh prats Asociacii obstetrician-gynecologist 2018;42:179-83.
- Silva JF, Ocarino NM, Serakides R. Thyroid hormones and female reproduction. *Biol. Reprod*. 2018;99(5):907-21. doi: 10.1093/biolre/iy115.
- Kurochka W, Liniychuk TO. Immunologiczny status of women of reproductive age with a benign pathology of the uterus. In: 4th International Scientific and Practical Conference «World Science: Problems, Prospects and Innovations, 2020 Dec 23-25; Toronto. Toronto: Perfect Publishing; 2020, p. 453-8.
- Ovcharuk EA. Endometrial hyperplasia as a manifestation of receptivity disorder in chronic endometritis. In: I National Congress «Oncology of Reproductive Organs: from prevention and early detection to effective treatment; 2016 May 19-21; Moscow. Moscow; 2016, p. 117-8.
- Ajmani NS, Sarbhai V, Yadav N, Paul M, Ahmad A, Ajmani AK. Role of Thyroid Dysfunction in Patients with Menstrual Disorders in Tertiary Care Center of Walled City of Delhi. *J Obstet Gynaecol India*. 2016;66(2):115-9. doi: 10.1007/s13224-014-0650-0.
- Jawzali JI. Regional Differences of Drinking Water Iodine and Its Association with Thyroid Disorder and Serum Iodine. *Med J Babylon*. 2017;14(1):198-208.
- Pankiv VI. The influence of thyroid disorders upon the female reproductive function. *Reprod Endocrinol*. 2016;1(27):52-7. doi: 10.18370/2309-4117.2016.27.52-57.
- Bhavani N, Sathineedi A, Chippa S, Reddy VSP. A study of correction between abnormal uterine bleeding and thyroid dysfunction. *Inter J Recent Trends Sci Tech*. 2015;14(1):131-5.
- Pinkerton JV, Conner EA. Beyond estrogen: achievements in the field of tissue-selective estrogen complexes and selective estrogen receptor modulators. *Climacteric period*. 2019;22(2):140-7. doi: 10.1080/13697137.2019.1568403.
- Shurpyak SO, Pyrgova VI, Malachynska MY, Gerasimenko W. Reproductive health and thyroid dysfunction. *Women's health*. 2018;5(131):15-9. doi 10.15574/HW.2018.131.15.
- Tara. Thyroid Dysfunction and Abnormal Uterine Bleeding. *J Gynecol Women's Health*. 2019;15(4):555919. doi: 10.19080/JGWH.2019.15.555919.
- Verma SK, Pal A, Jaswal S. A study of thyroid dysfunction in dysfunctional uterine bleeding. *Int J Reprod Contracept Obstet Gynecol*. 20;176(5):2035-39.
- Pasiechko, NV, Gnat, SV, Svystun, II, Naumova, LV. Subclinical hypothyroidism effect at women's reproductive function and efficiency of its correction. *Int J Endocrinol*. 2015;1(65):98-101.
- Kvachenyuk A, Kuchmenko T, Bozhok Y, Zelinskaya A, Shelkovo Y. Dys-hormonal states of the reproductive system in women after thyroidectomy and radioiodine therapy for differentiated thyroid carcinoma. *Int J Endocrinol*. 2017;13(3):167-71. doi: 10.22141/2224-0721.13.3.2017.104114.

Стаття надійшла до редакції 08.06.2022. – Дата першого рішення 14.06.2022. – Стаття подана до друку 18.07.2022

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 В₁, вітамін В₂, вітамін В₆, вітамін В₁₂, вітамін D₃, вітамін Е, кальцій, ДГК, ЕПК. Не є лікарським засобом. Free Sale Certificate – Сумавіт матерна від 12.12.2019 р.
* Quatrefolic® – зареєстрована торговельна марка Gnosis, www.quatrefolic.com.

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

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

Йодомарин®

калію йодид



ПРОФІЛАКТИКА РОЗВИТКУ ДЕФІЦИТУ ЙОДУ:

- у період вагітності^{1,2}
- у період годування груддю^{1,2}
- у дорослих та дітей^{1,2}

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

Скорочена інструкція для медичного застосування препарату

ЙОДОМАРИН® 100 (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 № П/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 № П/UA/0156/01/01;
2. Інструкція для медичного застосування препарату ЙОДОМАРИН® 200 від 06.03.2018 № 450, РП № П/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**