



ТРОМБОЦИТАРНИЙ ГЕМОСТАЗ
ЗА РЕАЛІЗАЦІЇ ПЛАЦЕНТАРНОЇ
ДИСФУНКЦІЇ

6

ЕНДОМЕТРІОЗ.
ЧИ МОЖЛИВА СПОНТАННА
ВАГІТНІСТЬ ПРИ ЕНДОМЕТРІОЗИ
ЯЄЧНИКІВ?

31

ВПЛИВ ГЕСТАЦІЙНОЇ
АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ
НА УЛЬТРАСТРУКТУРНУ
БУДОВУ ПЛАЦЕНТИ

50

ПОРІВНЯЛЬНА ОЦІНКА
ВПЛИВУ МОНО- ТА БІПОЛЯРНОЇ
ЕНЕРГІЇ ЗА ПРОВЕДЕННЯ
ГІСТЕРОРЕЗЕКТОСКОПІЇ

56



КОЖНА МАЄ СВІЙ ОРИГІНАЛЬНИЙ НІМЕЦЬКИЙ

D³ Декрістол®



1 000 MO

2 000 MO

4 000 MO

5 600 MO

NEW

20 000 MO

* Інструкція для медичного застосування препарату Декрістол 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 мкг, що відповідає 0,5 мкг, 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. Псевдогіпарпаратиреоз. Нефроліліаз. 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 Декрістол 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

6 (61)/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

Наказ від 21.09.2022 № 3611 "Про введення в дію рішень
вченої ради НУОЗ України імені П. Л. Шупика від 21.09.2022"

Підписано до друку 27.10.2022.

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

6 (61)/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

Order dated September 21, 2022 No. 3611 "On the implementation of the decisions of the Academic Council Shupyk National Healthcare University of Ukraine from September 21, 2022"

Passed for printing 27.10.2022.

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

A.H. Konkov

A.H. Kornatska

I.V. Lakhno

N.F. Lygyrda

O.P. Manzhora

Mariana Paulson (Sweden)

Mark Brincat (Malta)

V.I. Medved

L.G. Nazarenko

L.V. Pakharenko

V.O. Potapov

O.V. Romashchenko

V.S. Svintsitskiy

G.O. Slabkiy

O.I. Soloviev

A.A. Suhanova

V.G. Syusyuka

T.F. Tatarchuk

R.O. Tkachenko

V.O. Tovstanovska

K.H. Khazhynenko

Roy Homburg (UK)

O.S. Shapoval

S.O. Shurpyak

O.M. Yuzko

M.Ye. Yarotskiy

TABLE OF CONTENTS 6 (61)/2022

TOPICAL ISSUES

Platelet hemostasis in the implementation of placental dysfunction
I.V. Us, S.I. Zhuk, D.S. Korolova,
O.M. Platonov, Yu.O. Tsaryk 6

Efficiency of detection of lymph nodes in breast cancer
R.P. Nikitenko..... 13

TO HELP A PRACTICAL DOCTOR

Immunohistochemical features of expression of progesterone receptors of placental structures in premature birth
V.O. Tkalich, I.V. Poladych 18

Features of the sonographic picture in female veterans of reproductive age who suffered injuries during combat actions
A.V. Serbeniuk 22

Endometriosis. Is spontaneous pregnancy possible with ovarian endometriosis?
O.Ya. Slobodianyuk, A.S. Demyanenko,
O.Yu. Kostenko, I.V. Poladych,
I.V. Guzhevskaya..... 31

Clinical and psychological ground of principles of prognostication of premature delivery risk
V.G. Siusiuka, V.O. Potapov,
A.O. Shevchenko, O.D. Kyryliuk,
N.O. Guba, N.O. Mosol 36

OBSTETRICS

Evaluation of the effectiveness of correction of vagina dysbiosis with the use of vaginal prebiotic complex in women with risk factors of spontaneous premature birth
V.I. Pyrohova, O.V. Laba..... 44

The effect of gestational hypertension on the ultrastructural structure of the placenta
A.Ya. Senchuk, V.I. Chermak, I.I. Chermak,
T.P. Andriichuk 50

GYNECOLOGY

Comparative characteristics of the effect of mono and bipolar energy during hysteroscopy
O.V. Golyanovskiy, O.A. Voloshin,
A.V. Novosad..... 56

Aspects of the rehabilitation of the reproductive function of women after urgent gynecological surgery
Yu.R. Dyakunchak 61

Features of the colpocytological state and biocenosis of the vagina in menopausal women with atrophic vaginitis
V.O. Benyuk, V.M. Goncharenko, I.A. Usevych, N.G. Korniets, V.F. Oleshko,
A.A. Momot, M.S. Puchko..... 65

ЗМІСТ 6 (61)/2022

АКТУАЛЬНІ ТЕМИ

Тромбоцитарний гемостаз за реалізації плацентарної дисфункції
І.В. Ус, С.І. Жук, Д.С. Корольова,
О.М. Платонов, Ю.О. Царик 6

Efficiency of detection of lymph nodes in breast cancer
R.P. Nikitenko..... 13

НА ДОПОМОГУ ЛІКАРЮ-ПРАКТИКУ

Імуногістохімічні особливості експресії прогестеронових рецепторів плацентарних структур при передчасних пологах
В.О. Ткаліч, І.В. Поладич 18

Особливості сонографічної картини у жінок-ветеранок репродуктивного віку, що зазнали контузії під час бойових дій
А.В. Сербенюк 22

Ендометріоз. Чи можлива спонтанна вагітність при ендометріозі яєчників?
О.Я. Слободяник, А.С. Дем'яненко,
О.Ю. Костенко, І.В. Поладич,
І.В. Гужевська 31

Clinical and psychological ground of principles of prognostication of premature delivery risk
V.G. Siusiuka, V.O. Potapov,
A.O. Shevchenko, O.D. Kyryliuk,
N.O. Guba, N.O. Mosol 36

АКУШЕРСТВО

Оцінка ефективності корекції дисбіозу піхви з використанням вагінального пребіотичного комплексу у жінок із чинниками ризику спонтанних передчасних пологів
В.І. Пирогова, О.В. Лаба 44

Вплив гестаційної артеріальної гіпертензії на ультраструктурну будову плаценти
А.Я. Сенчук, В.І. Чермак, І.І. Чермак,
Т.П. Андрійчук 50

ГІНЕКОЛОГІЯ

Порівняльна оцінка впливу моно- та біполярної енергії за проведення гістерорезектоскопії
О.В. Голяновський, О.А. Волошин,
А.В. Новосад..... 56

Аспекти реабілітації репродуктивної функції жінок після ургентних гінекологічних операційних втручань
Ю.Р. Дякунчак 61

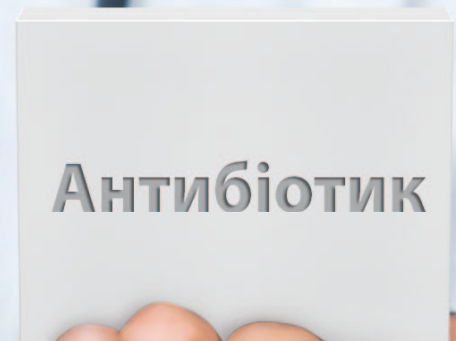
Особливості кольпоцитологічного стану і біоценозу піхви у жінок менопаузального віку з атрофічним вагінітом
В.О. Бенюк, В.М. Гончаренко, І.А. Усевич,
Н.Г. Корнієць, В.Ф. Олешко,
А.А.Момот, М.С. Пучко 65

Шановні читачі!

Наразі наближається до завершення
передплатна кампанія на 2023 рік
(триває до 16 грудня поточного року).

Оформити підписку можна у будь-якому відділенні АТ «Укрпошта» Вашого населеного пункту або в редакції журналу

Нове дослідження III фази:
Канефрон® Н (BNO 1045)
як монотерапія в лікуванні
гострих неускладнених
циститів



Результати клінічного дослідження*: Канефрон® Н (BNO 1045)
за ефективністю порівняний з лікуванням антибіотиками

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

Канефрон® Н Таблетки, вкриті оболонкою: 1 таблетка містить порошок висушених лікарських рослин: трави золототисячнику 18 мг, кореня любистку 18 мг, листя розмарину 18 мг. Краплі оральні: 100 г крапель містять 29 г водно-спиртового екстракту (1:16) з лікарських рослин: трави золототисячнику 0,6 г, кореня любистку 0,6 г, листя розмарину 0,6 г. **Показання.** Для комплексного лікування запальних захворювань сечовивідних шляхів. Профілактика утворення сечових каменів, у тому числі і після їх видалення. **Протипоказання.** Підвищена індивідуальна чутливість до компонентів препарату. Пептична виразка у стадії загострення. Краплі не слід застосовувати як монотерапію у випадках порушень функції нирок. Не слід застосовувати **Канефрон® Н** для діуретичної терапії набряків, спричинених серцевою або нирковою недостатністю. Умови відпуску. Без рецепту.

*Wagenlehner et al: Неантибактеріальна рослинна терапія (BNO 1045) в порівнянні з антибактеріальною терапією (фосфоміцину трометамол) при лікуванні гострих неускладнених інфекцій нижніх сечовивідних шляхів у жінок: подвійне сліпе, в паралельних групах, рандомізоване багаточентрове дослідження меншої ефективності фази III Urol Int. 2018; 101 (3): 327-336. doi: 10.1159 / 00049368. Epub 2018 вер.

Канефрон® Н таблетки, вкриті оболонкою: Р.П. № UA/4708/02/01 від 20.10.2021; **Канефрон® Н** краплі оральні: Р.П. UA/4708/01/01 від 20.10.2021.

Виробник: Біонорика СЕ (Німеччина), ТОВ «Біонорика», 02095, м. Київ, вул. Княжий Затон, 9, тел.: (044) 594-66-88, e-mail: info@bionorica.ua.

Тромбоцитарний гемостаз за реалізації плацентарної дисфункції

I.V. Us^{1,2}, S.I. Zhuk¹, D.S. Korolova³, O.M. Platonov³, Yu.O. Tsarik³

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

²КНП «Перинатальний центр м. Києва»

³Інститут біохімії ім. О.В. Палладіна НАН України, м. Київ

Мета дослідження: вивчення стану тромбоцитарної ланки гемостазу у вагітних із плацентарною дисфункцією.

Матеріали та методи. Проведено клініко-лабораторний аналіз результатів обстеження 54 пацієнток із плацентарною дисфункцією. До групи контролю увійшли 30 практично здорових жінок із фізіологічним перебігом вагітності.

У жінок, включених до дослідження, проводили забір венозної крові для тестування із використанням вакуумних систем у пробірці із 3,8% цитратом натрію. Функціональну активність тромбоцитів вивчали на фотооптичному агрегометрі AP2110 (Солар, Білорусь), тромбоцитограму проводили на гематологічному аналізаторі H18 LIGHT (SFRI SAS, Франція), тромбоеластометричні тести виконані на системі ROTEM delta (Tem Innovations GmbH, Німеччина).

Результати. Тромбоцитарний гемостаз має значущий вплив на показник максимальної стійкості до згустків (MCF) за результатами ROTEM у пацієнток із плацентарною дисфункцією. Даний показник може бути ефективним у визначенні гіперреактивності тромбоцитарної ланки у пацієнток із плацентарною дисфункцією.

Хоча не виявлено статично значущої різниці між показниками оптичної агрегації індукованої АДФ та колагеном у пацієнток із плацентарною дисфункцією та групою контролю, слід відзначити чітку тенденцію до різкого скорочення lag-періоду колаген-індукованої агрегації тромбоцитів у пацієнток з плацентарною дисфункцією.

Висновки. Поряд з пошкодженням ендотелію і коагуляційними змінами порушення у тромбоцитарній ланці гемостазу може відігравати суттєву роль у формуванні тромбофілічного стану у пацієнток із плацентарною дисфункцією. Застосування тесту на основі колаген-індукованої агрегації тромбоцитів може бути перспективним для ефективної діагностики гіперреактивності тромбоцитів. Дослідження тромбоцитарної ланки має стати додатковим елементом лабораторного обстеження з метою вирішення питання щодо необхідності призначення антиагрегантів для профілактики розвитку плацентарної дисфункції.

Ключові слова: агрегаційна активність тромбоцитів, тромбоцитограма, тромбоцитарні індекси, тромбоеластографія, плацентарна дисфункція.

Platelet hemostasis in the implementation of placental dysfunction

I.V. Us, S.I. Zhuk, D.S. Korolova, O.M. Platonov, Yu.O. Tsaryk

The objective: to study the state of the platelet link of hemostasis in pregnant women with placental dysfunction.

Materials and methods. A clinical and laboratory analysis of 54 patients with placental dysfunction was carried out. The control group included 30 practically healthy women with a physiological course of pregnancy. Venous blood of the patients was collected for testing using vacuum systems in tubes with 3.8% sodium citrate. The functional activity of platelets was studied on a photooptical aggregometer AP2110 (Solar, Belarus), thrombocytogram was performed on a hematological analyzer H18 LIGHT (SFRI SAS, France), thromboelastometric tests were determined on the ROTEM delta system (Tem Innovations GmbH, Germany).

Results. Platelet hemostasis has a significant effect on maximum clot firmness (MCF) according to ROTEM results in patients with placental dysfunction. This indicator can be effective in determination of the hyperreactivity of the platelet unit in patients with placental dysfunction.

Although no statically significant difference was found in the optical aggregometry indicators induced by ADP and collagen between the patients with placental dysfunction and the control group, a clear tendency to a sharp reduction in the lag-period of collagen-induced platelet aggregation in patients with placental dysfunction should be mentioned.

Conclusions. Disorders in the platelet chain of hemostasis can play a significant role in the formation of a thrombophilic state in patients with placental dysfunction, as well as the damage of the endothelium and coagulation changes. The use of a test based on collagen-induced platelet aggregation may be a perspective method for effective diagnosis of platelet hyperreactivity. The study of the platelet link should become an additional element of the laboratory examination in order to resolve the issue of the need to prescribe antiplatelet agents to prevent the development of placental dysfunction.

Keywords: aggregation activity of platelets, thrombocytogram, platelet indices, thromboelastography, placental dysfunction.

Донедавна тромбоцити розглядали лише як учасників гемостазу. З погляду сучасних наукових тенденцій, окрім гемостатичної функції, тромбоцити часто згадуються як критичні регулятори, що контролюють стан ендотелію та забезпечують його функціонування [3, 9, 22]. Відомо, що тромбоцити та ендотелій розвиваються із загальної клітини-попередника кістковомозкового походження. При культивуванні *in vitro* тромбоцити стимулюють ріст ендотеліальних клітин і сприяють їхньому самозбиранню у капілярноподібні структури [20].

Зв'язок між ендотелієм та тромбоцитами стає очевидним при тромбоцитопенії та певних формах тромбоцитопатій, коли дефіцит функцій тромбоцитів є причиною дисфункції ендотелію, призводячи до підвищеної проникності капілярів – основному клінічному симптому наведених станів [21].

Під час гестації відбувається активація тромбоцитарного гемостазу. Це зумовлює посилення елімінації тромбоцитів, скорочення часу їхнього життя та компенсаторну активацію тромбоцитопоезу з виділенням у кровотік юних тромбоцитів, що відрізняються більшим розміром та високою реактивністю [23].

Подібно до клітин імунної природи, тромбоцити активуються багатьма ендогенними лігандами, що вивільняються стресорними і пошкодженими клітинами, компонентами бактерій. При цьому активація тромбоцитів призводить не лише до ініціації каскаду регуляції, а також визначає і їхню адгезію до ендотелію, компонентів позаклітинного матриксу і клітин імунної системи [10].

Останніми роками значна увага у розвитку плацентарної дисфункції приділяється саме гіперреактивності тромбоцитів, формування якої починається ще задовго до судинних катастроф [9]. Адекватний контроль функціональної активності тромбоцитів на сьогодні є не вирішеною проблемою клінічної лабораторної діагностики [5, 6], в той час як оцінювання агрегаційної активності тромбоцитів має велике значення. Можливість управління такою активністю тромбоцитів є перспективним підходом для профілактики перинатальних ускладнень, пов'язаних із плацентарною дисфункцією.

Серед методів оцінювання функціональної активності тромбоцитів на сьогодні «золотим стандартом» залишається оптична агрегатометрія. Однак певні дані про стан тромбоцитарного гемостазу можна отримати і аналізуючи тромбоцитарні індекси під час дослідження на гематологічному аналізаторі. Проте у клінічній практиці тромбоцитарні індекси оцінюють дуже рідко і найчастіше у тромбоцитограми аналізують лише загальну кількість тромбоцитів.

Окрім морфологічних змін тромбоцитів в останні роки велику увагу приділяють генетично-детермінованим чинникам формування гіперреактивності тромбоцитів [12]. Лабораторна діагностика даного процесу потребує оцінювання агрегаційної відповіді тромбоцитів на дію індукторів агрегації. Існують дані, що гіперагрегація тромбоцитів асоціюється із підвищенням концентрації фібриногену у плазмі крові як білка гострої фази запалення. Розчинний фібрин та-

кож прискорює агрегацію тромбоцитів. Накопичення розчинних фібринмономерних комплексів (РФМК) може супроводжуватись підвищенням агрегаційної активності тромбоцитів [2, 25]. Тому алгоритми лабораторної діагностики тромбофілії мають включати тести, що характеризують процеси агрегації тромбоцитів – агрегаційну відповідь тромбоцитів на дію індукторів агрегації.

На сьогодні залишається маловивченою роль морфологічних змін тромбоцитів, їхньої функціональної активності у вагітних із плацентарною дисфункцією, що і зумовило інтерес до даної проблеми.

Мета дослідження: оцінювання стану тромбоцитарної ланки гемостазу у вагітних із плацентарною дисфункцією.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Було обстежено 54 пацієнтки із плацентарною дисфункцією (основна група), які звернулись по консультативну допомогу до акушерського спеціалізованого гематологічного кабінету, спостерігались у спеціалізованій жіночій консультації або знаходились на стаціонарному лікуванні у КНП «Перинатальний центр м. Києва».

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

Критерії виключення: вік менше 18 або понад 40 років, багатоплідна вагітність, вагітність, що настала у результаті ДРТ, загибель плода або новонародженого, не пов'язана із плацентарною дисфункцією, тяжка екстрагенітальна патологія, хромосомна патологія, вади розвитку плода.

До групи контролю було включено 30 жінок віком 18–40 років із фізіологічною вагітністю, без обтяженого тромбогеморагічного анамнезу.

До дослідження не залучали осіб, які не отримували гепарин, ацетилсаліцилову кислоту та нестероїдні протизапальні препарати протягом останніх 7 днів.

Усі жінки надавали усну та письмову інформовану згоду на включення їх у дослідження.

У здорових вагітних та вагітних із плацентарною дисфункцією проводили забір венозної крові у пробірках із 3,8% цитратом натрію для тестування із використанням вакуумних систем. Для отримання збагаченої тромбоцитами плазми (ЗТП) цільну кров центрифугували при 450 g протягом 20 хв при кімнатній температурі, не перешкоджаючи доступу повітря до крові.

Тромбоцитотограма

Тромбоцитотограму отримували на гематологічному аналізаторі H18 LIGHT (SFRI SAS, Франція). При цьому визначали кількість тромбоцитів (PLT), середній об'єм тромбоцитів (MPW), ширину розподілу тромбоцитів (PDW).

Показник MPV (mean platelet volume) – відображає середній об'єм тромбоцитів, що у дорослих лю-

дей коливається у межах 9,5–10,6 фл. Згідно з даними літератури, показник MPV більший у молодих тромбоцитів, у яких відповідно вища швидкість активації та агрегації, що, з одного боку, покращує їхню гемостатичну функцію у випадку пошкодження судин, а з іншого – може призвести до тромбоутворення у змінній судинній стінці [10]. Біологічне значення високого MPV зв'язують із підвищенням реактивності тромбоцитів як за рахунок більшої кількості виділеного тромбоцитами тромбоксану A₂, так і за рахунок більшої площі контактної поверхні великих тромбоцитів [1].

Під час вагітності, що ускладнилась гестаційними судинними захворюваннями, окисний та запальний шар синціотрофобласта плаценти виділяє у материнський кровообіг збільшену кількість позаклітинних везикул, що своєю чергою може активувати материнські тромбоцити, які проходять через міжворсинчастий простір [9].

Показник PDW (platelet distribution width) – ширина розподілу тромбоцитів за об'ємом – вимірюється у відсотках і кількісно відображає гетерогенність популяції тромбоцитів за розмірами (ступінь анізоцитозу тромбоцитів). У нормі цей показник становить 10–20% і знаходиться у зворотній залежності від кількості тромбоцитів і періоду їхнього життя.

Поєднання підвищеного PDW зі збільшенням MPV є ознакою посиленого продукування макротромбоцитів. Збільшення PDW із одночасним зменшенням показника MPV свідчить про переважання мікротромбоцитів серед їхньої загальної популяції (пригнічення тромбоцитопоезу).

Агрегатометрія

Агрегацію тромбоцитів вимірювали у ЗТП крові на фотооптичному агрегометрі AP2110 (Солар, Білорусь). Агрегатометрію проводили протягом не більше ніж двох годин після забору крові. Для оцінювання процесу агрегації тромбоцитів використовували АДФ у кінцевій концентрації 2,5 мкМ, колаген – у кінцевій концентрації 2 мг/мл («Технологія-Стандарт», РФ). Реєстрували:

- ступінь агрегації (%) – максимальний рівень світлопропускання плазми крові після внесення індуктора агрегації;
- швидкість агрегації (%/хв) – зміна світлопропускання плазми після внесення індуктора агрегації за перші 30 с;
- час агрегації (с) – час досягнення максимального ступеня агрегації.

У випадку колаген-індукованої агрегації фіксували також lag-період агрегації як час з моменту внесення індуктора, необхідний для початку процесу агрегації.

Найбільш поширеними способами оцінювання функціонального стану тромбоцитів є дослідження АДФ- та колаген-індукованої агрегації. Обидва індуктори забезпечують фізіологічний процес агрегації тромбоцитів, але механізм їхньої дії різняться.

Так, при додаванні АДФ у низьких концентраціях (0,625 мкмоль) процес агрегації тромбоцитів завершується на першій фазі і є повністю зворотним. При більш високих концентраціях АДФ викликає незворотну

агрегацію, яка виглядає на агрегатограмі як однофазна чи двофазна крива і є результатом залучення до тромбоутворення не лише тромбоцитів, але і фібрину. Однофазна незворотна агрегація свідчить про більш бурхливу агрегацію тромбоцитів, коли друга фаза фібриноутворення практично нашаровується на першу.

Колаген-індукована агрегація має тривалий lag-період (прихована агрегація тромбоцитів), тому агрегатограма починається з практично прямої лінії, потім відбувається друга незворотна фаза агрегації, яка має вигляд однофазної кривої.

Тромбоеластографія (ТЕГ)

ТЕГ виконували на апараті ROTEM delta (Tem Innovations GmbH, Німеччина) із використанням набору реагентів (Instrumentation Laboratory, Werfen Company). Для дослідження використовували цитратну цільну кров. Тести проводили протягом двох годин після отримання матеріалу.

ТЕГ – метод оцінювання гемостазу, що у режимі реального часу відображає коагуляційну здатність крові та фіксує процес формування згустку як за участю активації тромбоцитів, так і синтезу мономерів фібрину [8, 15, 16, 18].

У системі ротаційної ТЕГ зразок із цільною кров'ю вміщується у кювету, куди потім занурюється циліндричний стрижень. Між стрижнем та кюветою залишається простір в 1 мм, заповнений рідкою та надалі кров'ю, що згорнулася. За допомогою спеціального механізму стрижень виконує обертальні рухи навколо своєї осі почергово ліворуч та праворуч на певний кут. Рідка кров не перешкоджає рухам стрижня. Як тільки кров починає згортатись, виникає опір рухам стрижня, що наростає зі збільшенням щільності згустку. Отже, значення опору рухів стрижня прямо пропорційне щільності згустку. Детекція процесу відбувається оптичним методом. Програмне забезпечення будує криву залежності щільності згустку від часу (темограма), а також розраховує числові значення параметрів [4].

Серед основних чотирьох параметрів ТЕГ:

- час згортання СТ – час від запуску вимірювань до початку формування згустку – початок формування згустку;
- подібно до протромбінового часу CFT – час формування згустку – надає інформацію про дефіцит факторів згортання та терапію гепарином;
- CFT та кут α демонструють кінетику згустку і головним чином залежать від рівнів фібриногену;
- MCF – характеризує максимальну щільність згустку та надає інформацію про фібриноген та функцію тромбоцитів, A₅, A₁₀, A₂₀ – відповідно демонструють щільність згустку на 5, 10-й та 20-й хвилинах вимірювань [7, 24].

ТЕГ проводили за декількома методиками: ROTEM, EXTEM, FIBTEM.

Методика ROTEM звичайно включає використання певних реагентів. Як і в лабораторному коагулометричному аналізі, до проби додають різні активатори або інгібітори для оцінювання окремих процесів у системі гемостазу. Для аналізу використовують цитратну цільну кров.

Показники тромбоцитограми та агрегатограми пацієнток досліджуваних груп

Показник	Контрольна група, n=30	Основна група, n=54	Рівень значущості відмінності, p
MPV	9,86±0,66	10,1±0,7	0,351
PDW	13,2±2,2	14±2,7	0,364
Кількість тромбоцитів, тис/мкл	208,3±82,6	233,9±60,5	0,234
ADP, ступінь агрегації, %	45,7±12,7	42±16,5	0,457
ADP, швидкість агрегації, %/хв	29±14,1	31,6±13,9	0,575
Колаген, lag-період, с	120 (90–200)	90 (40–140)	0,211
Колаген, ступінь агрегації, %	25,9±18,5	31,3±24,2	0,542
Колаген, швидкість агрегації, %/хв	2,5 (0–8,5)	9,5 (6–18)	0,058

Примітка. У таблиці представлені середні значення та стандартне відхилення ($\pm SD$) у випадку нормального закону розподілу або медіанне значення та міжквартильний інтервал (Q_1-Q_{III}) у випадку закону розподілу, відмінного від нормального.

Для порівняння використано критерій Стьюдента у випадку нормального закону розподілу або критерій Манна–Уїтні у випадку закону розподілу, відмінного від нормального.

У тесті EXTEM згортання запускається невеликою кількістю тканинної тромбопластину (тканинний фактор), що призводить до ініціації формування згустку протягом 70 с. Отже, оцінювання процесу формування згустку може бути проведено вже через 10 хв.

У тесті FIVTEM процес згортання запускається так, як і в тесті EXTEM. Однак реагент містить цитохалазин D, що блокує тромбоцити. Отже, формування згустку у цьому тесті відбувається лише завдяки формуванню та полімеризації фібрину. Тож, порівнюючи певні показники тестів EXTEM та FIVTEM, можна проаналізувати вплив тромбоцитарного компонента під час формування згустку [19].

При проведенні статистичного оброблення результатів використано статистичний пакет EZR v. 1.55 (graphical user interface for R statistical software version 4.1.2, R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria) [11].

Під час аналізу кількісних ознак проводили перевірку їхнього розподілу на нормальність, для перевірки використано критерій Шапіро–Уїлка. Для представлення кількісних ознак розраховано середнє арифметичне значення показника (M) і стандартне відхилення ($\pm SD$) або медіанне значення (Me) та міжквартильний інтервал ($Q_1 - Q_{III}$). Під час порівняння у двох групах використано критерій Стьюдента (у випадку нормального закону розподілу) або Манна–Уїтні (у випадку закону розподілу, відмінного від нормального).

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

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Вагітні основної та контрольної груп були рандомізовані за віком, ІМТ і терміном гестації ($p > 0,05$).

Показники тромбоцитограми в обох досліджуваних групах не мали статистично значущої відмінності та знаходились у межах референтних значень. Так, не виявлено достовірної різниці між показниками кількості тромбоцитів (PLT) у пацієнток із плацентарною

дисфункцією та жінок з фізіологічним перебігом вагітності, їхній діапазон коливався у межах норми і становив 208,3±82,6 – 233,9±60,5 тис/мкл (табл. 1).

При порівнянні тромбоцитарних індексів – середньої величини тромбоцитів (MPV) та показника PDW – відзначено тенденцію до їхнього зростання в основній групі щодо контрольної групи, що може свідчити про підвищення їхньої агрегаційної готовності. Проте рівня достовірності така різниця також не досягла. При цьому результати досліджень M. Kanat-Pectas та C. Jakobsen продемонстрували прогностичну значущість MPV щодо затримки росту плода та прееклампсії [11, 13].

Отримані результати свідчать про потенційну значущість проведення подальших, більш масштабних досліджень.

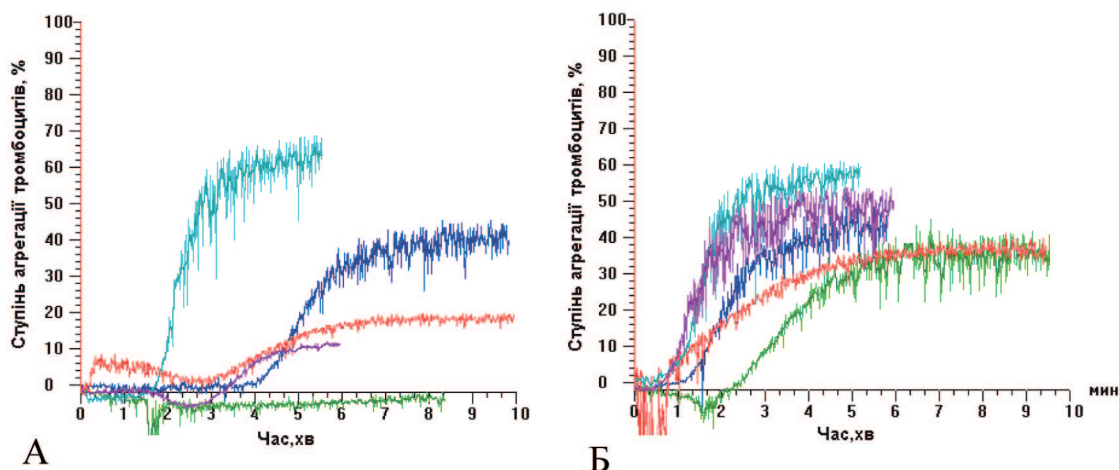
За результатами оптичної агрегатометрії також не виявлено статистично значущих відмінностей ні при АДФ-індукованій, ні колаген-індукованій агрегації (див. табл. 1).

Детальний аналіз агрегатограм засвідчив, що найбільш істотної відмінності між пацієнтками контрольної групи та жінками із плацентарною дисфункцією виявляли за використання колагену у концентрації 2 мг/мл. Зокрема, швидкість агрегації тромбоцитів у пацієнток основної групи значно перевищувала даний показник у контрольній групі, що виявилось найбільш близьким до статистично значущої відмінності. Такі результати демонструють зростання гіперреактивності тромбоцитів у пацієнток із плацентарною дисфункцією.

Іншою цікавою особливістю колаген-індукованої агрегації тромбоцитів у жінок з плацентарною дисфункцією є суттєве скорочення lag-періоду агрегації. Через широкий діапазон значень виявити статистичну достовірність не вдалося, однак відзначено чітку тенденцію, яка також свідчить про гіперреактивність тромбоцитів.

На рисунку наведені типові агрегатограми колаген-індукованої агрегації пацієнток контрольної групи та пацієнток, що мали плацентарну дисфункцію.

Відомо, що колаген ініціює агрегацію тромбоцитів шляхом взаємодії з рецептором GPVI. Внутрішньоклі-



Типові агрегатограми, отримані у збагаченій тромбоцитами плазмі крові вагітних контрольної групи (А) та вагітних з плацентарною дисфункцією (Б). Кожна крива представляє агрегацію тромбоцитів окремої пацієнтки під дією 2 мг/мл колагену

тинний сигналінг, який і призводить власне до агрегації, при цьому опосередковується G-протеїнами [17].

Таке значне скорочення етапу активації тромбоцитів, який передує їхній агрегації під дією колагену, свідчить про виключну сенсibiliзацію тромбоцитів у пацієнток з плацентарною дисфункцією. Розроблення відтворюваного способу визначення lag-періоду колаген-індукованої агрегації тромбоцитів, у тому числі і пошук надійного та стабільного індуктора, може дозволити створити якісний та інформативний метод діагностики стану тромбоцитів за умов ускладненої вагітності.

Порівнюючи результати ROTEM, виявлено статистично значущі відмінності, що пов'язані із впливом тромбоцитарної ланки гемостазу на щільність формування згустку (табл. 2).

Ураховуючи те, що у тесті FIBTEM процес згортання ініціюється так само, як і у тесті EXTEM, однак реагент містить цитохалазин D, що блокує тромбоцити, процес формування згустку відбувається лише за участю напрацювання та полімеризації фібрину. Тож, при порівнянні показників тесту FIBTEM A5, A10 та A20 у пацієнток основної групи вони були достовірно вищими, ніж у групі контролю.

Що стосується тесту EXTEM, то статистичної значущості набував лише показник MCF, який був вищим в основній групі порівняно з контрольною. У тесті FIBTEM даний показник не відрізнявся серед пацієнток обох груп. Такі результати демонструють суттєвий вплив тромбоцитів на формування максимальної щільності згустку у пацієнток із плацентарною дисфункцією.

Таблиця 2

Показники темограми вагітних із плацентарною дисфункцією та фізіологічною вагітністю

Показник	Контрольна група, n=30	Основна група, n=54	Рівень значущості відмінності, p
CFT, c_Fibtem	104,2±41,2	129±60,1	0,182
A5, мм_Fibtem	17 (14,5–20)	21,5 (18,5–25,5)	0,024
A10, мм_Fibtem	20,1±5,2	24,3±4,8	0,01
A20, мм_Fibtem	20,8±5,7	26,3±4,8	0,002
MCF, мм_Fibtem	23,9±5,9	27,1±5,4	0,074
CFT, c_Extem	57,9±14,8	65,1±16,7	0,167
A5, мм_Extem	56 (53–59,5)	55 (49–59)	0,458
A10, мм_Extem	62,5 (58–67,5)	65 (60–68)	0,344
A20, мм_Extem	70 (66,5–73)	70 (67,25–73,75)	0,554
MCF, мм_Extem	69,5 (65–70,5)	72 (70,25–75,75)	0,004

Примітка. У таблиці представлені середні значення та стандартне відхилення ($\pm SD$) у випадку нормального закону розподілу або медіанне значення та міжквартильний інтервал (Q_1-Q_3) у випадку закону розподілу, відмінного від нормального.

Для порівняння використано критерій Стьюдента у випадку нормального закону розподілу або критерій Манна–Уїтні у випадку закону розподілу, відмінного від нормального.

ВИСНОВКИ

Порушення тромбоцитарної ланки гемостазу, поряд з пошкодженням ендотелію і коагуляційними змінами, може відігравати суттєву роль у формуванні тромбофілічного стану у пацієнок із плацентарною дисфункцією. За результатами даного дослідження, тромбоцитарний гемостаз має значущий вплив на показник MCF у результатах ROTEM у пацієнок із плацентарною дисфункцією. Цей показник може бути ефективним для визначення гіперреактивності тромбоцитарної ланки у пацієнок із плацентарною дисфункцією.

Хоча не виявлено статистично значущої різниці між показниками оптичної агрегатометрії за умов ін-

дукції АДФ та колагеном у пацієнок із плацентарною дисфункцією та жінок групи контролю, слід особливо відзначити виявлений феномен скорочення lag-періоду колаген-індукованої агрегації тромбоцитів за наявності плацентарної недостатності. Також необхідні подальші, більш масштабні дослідження щодо можливості використання тромбоцитарних індексів MPV та PDW у якості прогностичних маркерів розвитку плацентарної дисфункції.

Дослідження тромбоцитарної ланки має стати додатковим елементом лабораторного обстеження з метою вирішення питання щодо необхідності призначення антиагрегантів для профілактики розвитку плацентарної дисфункції.

Відомості про авторів

Ус Ірина Володимирівна – канд. мед. наук, акушер-гінеколог, гематолог, КНП «Перинатальний центр м. Києва»; тел.: (050) 734-12-76. *E-mail: irinaus.obgyn@gmail.com*

ORCID 0000-0002-5782-8488

Жук Світлана Іванівна – д-р мед. наук, проф., завідувачка, кафедра акушерства, гінекології та медицини плода, Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, м. Київ; тел.: (044) 460-54-45. *E-mail: zhuksvitlana@ukr.net*

ORCID 0000-0003-1565-8166

Корольова Дар'я Сергіївна – канд. біол. наук, ст. науковий співробітник, відділ структури і функції білка, Інститут біохімії ім. О.В. Палладіна НАН України, м. Київ; тел.: (044) 235-51-72. *E-mail: d.korolova@gmail.com*

ORCID 0000-0002-1249-3442

Платонов Олег Максимович – аспірант, інженер 1-ї категорії, відділ структури та функції білка, Інститут біохімії ім. О.В. Палладіна НАН України, м. Київ; тел.: (044) 234-43-49, (095) 647-48-04. *E-mail: chaosplaton@gmail.com*

ORCID 0000-0003-2195-6055

Царик Юлія Олександрівна – лаборант, відділ біохімії ліпідів, Інститут біохімії ім. О.В. Палладіна НАН України, м. Київ; тел.: (044) 235-51-72. *E-mail: alfiemeier@gmail.com*

Information about the authors

Us Iryna V. – MD, PhD, Obstetrician-Gynecologist, Hematologist, communal non-commercial enterprise “Perinatal Center of Kyiv”, Kyiv; tel.: (050) 734-12-76. *E-mail: irinaus.obgyn@gmail.com*

ORCID 0000-0002-5782-8488

Zhuk Svitlana I. – MD, PhD, DSc, Professor, Head, Department of Obstetrics, Gynecology and Fetal Medicine, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv; tel.: (044) 460-54-45. *E-mail: zhuksvitlana@ukr.net*

ORCID 0000-0003-1565-8166

Korolova Daria S. – PhD, Senior Researcher, Protein Structure and Functions Department, Palladin Institute of Biochemistry of NAS of Ukraine, Kyiv; tel.: (044) 235-51-72. *E-mail: d.korolova@gmail.com*

ORCID 0000-0002-1249-3442

Platonov Oleh M. – PhD-student, Engineer of the I category, Protein Structure and Functions Department, Palladin Institute of Biochemistry of NAS of Ukraine, Kyiv; tel.: (044) 234-43-49, (095) 647-48-04. *E-mail: chaosplaton@gmail.com*

ORCID 0000-0003-2195-6055

Tsaryk Yuliia O. – Laboratory Assistant, Lipids Biochemistry Department, Palladin Institute of Biochemistry of NAS of Ukraine, Kyiv; tel.: (044) 235-51-72. *E-mail: alfiemeier@gmail.com*

ПОСИЛАННЯ

1. Mykhaloyko OYA. Zminy pokaznykiv trombotsytotohramy u patsiyentiv iz perenesenym hostryim ishemichnym insultom zalezno vid chutlyvosti do terapiyi atsetylsalytylovooy kyslotoyu. Bukovynskyy med visnyk. 2020;96(4):75-9.
2. Platonova TN, Zaichko NV, Chernyshenko TM, Gornitskaya OV, Grishchuk VI. Otsenka informatyvnosti i prognosticheskoy znachymosti traditsionnykh skringovykh i dopolnitel'nykh laboratornykh testov dlya diagnostiki trombofilii. Laboratorna diagnostika. 2010;4(4):3-10.
3. Volkov GL, Platonova TN, Savchuk AN, Gornitskaya OV, Chernyshenko TM, Krasnobrizhaya YEN. Sovremennyye predstavleniya o sisteme gemostaza. Kiev: Naukova dumka; 2005. 292 s.
4. Us IV, Zhuk SI, Demyanyuk SV. Otsinyuvannya systemy hemostazu u vahitnykh iz platsentarnyu dysfunktsiyeyu metodom rotatsiynoyi tromboelastometriyi. Reprod zdorovya zhinky. 2022;58(3):6-11.
5. Bates ER, Lau WC. Controversies in antiplatelet therapy for patients with cardiovascular disease. Circulation. 2005;111(17):267-71. doi: 10.1161/01.CIR.0000157158.63751.B2.
6. Bowbrick VA, Mikhailidis DP, Stansby G. Value of thromboelastography in the assessment of platelet function. Clin Appl Thromb Hemost. 2003;9(2):137-42. doi: 10.1177/1076029603009002.
7. Collins S, Mfcinture C, Hewer I. Thromboelastography: clinical application, interpretation, and transfusion management. AANNA J. 2016;84(2):129-34.
8. Di Benedetto P, Baciarello M, Cabetti L, Martucci M, Chiaschi A, Bestini L. Thrombelastography. Present and future perspective in clinical practice. Minerva Anestesiol. 2003;69(6):501-15.
9. Moser G, Guettler J, Forstner D, Gauster M. Maternal platelets – friend or foe of the human placenta? Int J Mol Sci. 2019;20(22):5639. doi: 10.3390/ijms20225639.
10. Heemskerck JW, Mattheij NJ, Cosemans JM. Platelet-based coagulation: different functions. J Thromb Haemost. 2013;11(1):2-16. doi: 10.1111/jth.12045.
11. Jakobsen C, Larsen JB, Fuglsang J, Hvas AM. Platelet Function in Preeclamp-

- sia – a Systematic Review and Meta-Analysis. *Platelets*. 2019;30(5):549-62. doi: 10.1080/09537104.2019.1595561.
12. Johnson MP, Brennecke SP, East CE, et al. Genetic dissection of the preeclampsia susceptibility locus on chromosome 2q22 reveals shared novel risk factors for cardiovascular disease. *Mol Hum Reprod*. 2013;19(7):423-37. doi: 10.1093/molehr/gat011.
13. Kanat-Pektas M, Yesildager U, Tuncer N, Arioz DT, Nadirgil-Koken G, Yilmazer M. Could Mean Platelet Volume in Late First Trimester of Pregnancy Predict Intrauterine Growth Restriction and Pre-Eclampsia? *J Obstet Gynaecol Res*. 2014;40(7):1840-5. doi: 10.1111/jog.12433.
14. Kanda Y. Investigation of the freely available easy-to-use software 'EZR' for medical statistics. *Bone Marrow Transplant*. 2013;48(3):452-8. doi: 10.1038/bmt.2012.244.
15. Katz D, Beilin Y. Disorders of coagulation in pregnancy. *Br J Anaesth*. 2015;115(2):ii75-88. doi:10.1093/bja/aev364374.
16. Reikvam H, Steien E, Hauge B, Liseth K, Hagen KG, Storkson R, et al. Thrombelastography. *Transfus Apher Sci*. 2009;40(2):119-23. doi: 10.1016/j.transci.2009.01.019.
17. Roberts DE, McNicol A, Bose R. Mechanism of collagen activation in human platelets. *J Biol Chem*. 2004;279(19):19421-30. doi: 10.1074/jbc.M308864200.
18. Sharmshirsaz AA, Paidas M, Krikun G. Preeclampsia, hypoxia, thrombosis, and inflammation. *J Pregnancy*. 2012;2012:374047. doi: 10.1155/2012/374047.
19. Song JG, Jeong SM, Jun IG, Lee HM, Hwang GS. Five-minute parameter of thromboelastometry is sufficient to detect thrombocytopenia and hypofibrinogenemia in patients undergoing liver transplantation. *Br J Anaesthesia*. 2014;112(2):290-7. doi: 10.1093/bja/aet325.
20. Wardlaw AJ, Moqbel R, Cromwell O, Kay AB. Platelet-activating factor. A potent chemotactic and chemokinetic factor for human eosinophils. *J Clin Invest*. 1986;78(6):1701-6. doi: 10.1172/JCI112765.
21. Warkentin TE, Aird WC, Rand JH. Platelet-endothelial interactions: sepsis, HIT and antiphospholipid syndrome. *Hematol Am Soc Hematol Educ Program*. 2003;497-519. doi: 10.1182/asheducation-2003.1.497.
22. Warsaw AL, Laster L, Shulman NR. Protein synthesis by human platelets. *J Biol Chem*. 1967;242(9):2094-7. doi: 10.1111/j.1538-7836.2008.03211.x
23. Weyrich AS, Scwertz H, Kraiss LW, Zimmerman GA. Protein synthesis by platelets: historical and new perspectives. *J Thromb Haemost*. 2009;7(2):241-6. doi: 10.1111/j.1538-7836.2008.03211.x.
24. Xie X, Wang M, Lu Y, Zeng J, Wang J, Zhang C, et al. Thromboelastography (TEG) in normal pregnancy and its diagnostic efficacy in patients with gestational hypertension, gestational diabetes mellitus, or preeclampsia. *J Clin Lab Anal*. 2021;35(2):e23623. doi: 10.1002/jcla.23623.
25. Zaichko NV, Bezsmertnyy YUO, Platonova TM, Chernyshenko TM. *Kliniko-laboratorna diahnozyka trombofiliy*. Vinnytsya: Metodychni rekomendatsiyi; 2009. 32 s.

Стаття надійшла до редакції 10.08.2022. – Дата першого рішення 15.08.2022. – Стаття подана до друку 23.09.2022

Efficiency of detection of lymph nodes in breast cancer

R.P. Nikitenko

Odesa National Medical University

The objective: improve the quality of sentinel lymph nodes detection in patients with malignant neoplasms of the mammary glands.

Materials and methods. At the period from 2009 to 2016, 400 patients with T1-T3N0M0 breast cancer were operated in Odessa Regional Clinical Hospital, using two dyes Patent Blue and ICG.

The patients who had mastectomy with sentinel lymph node biopsy were diagnosed T2-T3N0M0 breast cancer more frequently. The exceptions were T3-T4 tumors, tumor diameter > 5 cm, invasion into the skin and chest wall, palpable axillary lymph nodes, 3 or more affected lymph nodes during sentinel lymph node biopsy.

100 patients in the first group had sentinel lymph node biopsy. Lymph node staining was performed using Patent Blue dye. In the patients in the second group, sentinel lymph node biopsy was performed using Patent Blue dye and another fluorescent ICG dye, which was injected intravenously into the arm on the affected side of the mammary gland, along the outflow from the arm to the mammary gland.

Results. The total five-year survival after axillary lymph node dissection and sentinel lymph node biopsy was 91 % and 92 %, respectively. The five-year recurrence-free survival after axillary lymph node dissection was approximately 82.2 %, and after the sentinel lymph node biopsy – 83.9 %. Regional recurrence in the sentinel lymph nodes on the affected side was determined only in 1.1 %.

The time of observation of the patients was from 60 to 180 months. The recurrence was registered in 0.2 % patients as isolated metastases into the axillary lymph nodes. Not a single case of lymphostasis of the upper limbs from the side of the biopsy was registered.

Conclusions. The simplicity of fluorescent dyes usage makes it possible to implement this method in the everyday work of oncologists-surgeons, the advantages of which are the absence of radiation exposure and quick intraoperative detection of lymph nodes.

Keywords: lymph nodes, sentinel lymph nodes, breast cancer.

Ефективність виявлення лімфовузлів при раку грудної залози

Р.П. Нікітенко

Мета дослідження: підвищення якості визначення сторожових лімфовузлів у пацієток зі злоякісними новоутвореннями грудних залоз.

Матеріали та методи. У період з 2009 до 2016 року на базі Одеської обласної клінічної лікарні було прооперовано 400 пацієток із раком грудної залози T1-T3N0M0 з використанням двох барвників Patent Blue та ICG.

Пацієнтки, яким проведено мастектомію з біопсією сторожових лімфовузлів, частіше мали клінічний діагноз раку грудної залози T2-T3N0M0. При цьому винятками були пухлини T3-T4 діаметром > 5 см або інвазія у шкіру і стінку грудної клітки, а також пахвові лімфовузли, що пальпуються, 3 і більше уражених лімфовузлів при біопсії сторожового лімфовузла.

У першій групі 100 пацієткам проводили біопсію сторожових лімфовузлів. Фарбування лімфовузлів виконували з використанням барвника Patenet Blue.

У другій групі зроблено біопсію сторожових лімфовузлів з використанням барвника Patenet Blue і другого флуоресцентного барвника ICG, який вводили внутрішньовенно у руку на боці ураженої грудної залози, за ходом відтоку від руки до грудної залози.

Результати. Загальне п'ятирічне виживання після аксиллярної лімфодисекції та біопсії сторожового лімфовузла становило 91 % та 92 % відповідно. Безрецидивне п'ятирічне виживання після аксиллярної лімфодисекції становило приблизно 82,2 %, а після виконання біопсії сторожового лімфовузла – 83,9 %. Лише в 1,1 % випадків було виявлено регіонарні рецидиви у сторожові лімфовузли на ураженому боці.

Час спостереження за хворими становив від 60 до 180 міс. Рецидив був зареєстрований у 0,2 % жінок у формі ізольованих метастазів в аксиллярних лімфовузлах. Не зареєстровано жодного випадку лімфостазу верхніх кінцівок із боку біопсії.

Висновки. Простота використання флуоресцентних барвників дозволяє впровадити даний метод у повсякденну роботу онкологів-хірургів, перевагами якого є відсутність променевого навантаження та швидкий інтраопераційний пошук лімфовузлів.

Ключові слова: лімфатичні вузли, сторожові лімфовузли, рак грудної залози.

The causes of tumors in the human body are still not fully studied and are not entirely clear [2, 8, 16, 27]. It is not possible to fully explain why malignant transformation of cells occurs [1, 7, 18, 35]. At the same time, it becomes clear that the main mechanisms of cellular development are involved in the process of oncogenesis. When a tumor degeneration of cells occurs in one of the organs, they spread (metastasize) throughout the body, which ultimately leads to death [4, 19, 36].

The regularities of cancer cell metastasis are also insufficiently studied [5, 14, 25, 33]. Until recently, it was considered that metastasis of malignant cells in cancer lesions of various organs takes place differently [6, 23, 38]. The main route of cancer cells spreading is their movement by lymphatic vessels, through which cancer cells enter the lymph nodes surrounding the affected organ [21, 29]. Before it was considered that cancer cells can enter different lymph nodes, both of the first, second, and third order, and then metastasize to the liver, lungs, bones, and other organs [5, 10, 26, 39]. So, the main doctrine of the surgical treatment of cancer of any organ was considered to be the complete removal of the affected organ with an obligatory removal of all lymph nodes, both of the first and second, third order, where cancer cells can spread to [9, 13, 20].

The doctrine of human cancers treatment exists to the present time [1, 8, 15, 34]. The better the surgical technique of an operating surgeon-oncologist, the more radically he performs the operation, i. e., in addition to the affected organ, he removes the most of lymph nodes surrounding the affected organ [3, 11, 24, 37]. Modern protocols for the surgical treatment of cancer lesions of various organs require lymph node dissection of at least D2 volume: all lymph nodes of the first and second order must be removed [4, 12, 26, 30]. This requires rather complex and traumatic surgical interventions, after which the quality of patients life is significantly reduced, up to disability [5, 17, 26, 31]. The operated patients often experience a number of complications, postoperative syndromes that do not allow patients to eat, work and live normally [3, 12, 19, 28].

At the same time, the collected data suggest that in early T1/T2 cancer, lymph node lesion takes place in a maximum of 15–20 % of patients [6, 9, 12, 22, 26]. This means that radical removal of lymph nodes was groundless in 80–85 % of patients with early cancer [13, 24, 29, 32]. A thorough study of metastasis mechanisms revealed that in melanoma and breast cancer, certain lymph nodes of the first order are firstly affected, and then, after their defeat, cancer cells spread to other lymph nodes of the first and second order [5, 9, 16, 26]. Such lymph nodes, which are affected first and are a certain barrier to the further spread of cancer cells, are called sentinel lymph nodes. In the 1990s, the leading oncologists formulated the sentinel nodes doctrine [8, 16, 19, 26]. It is considered that if a cancerous lesion is not detected in the sentinel lymph nodes, their detection in the lymph nodes of the second and third order is highly unlikely. This logically led to reduced extent of surgical intervention. If there are no cancer cells in the sentinel lymph nodes, there is no need to perform extended lymph node dissection [1, 6, 19, 35].

The sentinel lymph node doctrine has received brilliant clinical confirmation in breast cancer and melanoma [1, 6, 9, 36]. If before the main method of treating breast cancer was radical mastectomy, including a complete removal of breast tissue with greater and smaller pectoral muscles, with simultaneous radical lymph node dissection of all axillary, subclavian, and in some cases even intrathoracic lymph nodes. Starting from the 1990s the surgical management has been radically changed according to currently existing protocols [10, 19, 26, 32].

In early breast cancer, sentinel lymph nodes are identified and removed with an urgent histological examination [7, 16, 25, 38]. If cancer cells in the sentinel lymph nodes are not detected, the operation is limited to local excision of the tumor, followed by radiation and chemotherapy. In order to avoid deformation of the mammary glands, the organ-preserving plastic surgery are immediately performed, which allow obtaining an excellent cosmetic result. Conducted multicentric studies in different countries confirmed that the new surgical management of breast cancer absolutely equals with the old superradical interventions [1–3, 11, 12, 26, 35].

The main non-invasive methods for detecting the affected regional lymph nodes are ultrasound, CT, MRI, especially in young women with a predominance of the glandular component in the mammary glands [2, 6, 19, 28]. Searching for sentinel lymph nodes is now very actual. Methods for lymph node detection have been significantly innovated [3, 17, 29, 36]. Sentinel lymph node detection solves many problems and gives a surgeon a huge advantage to select and prescribe further treatment and reduce the volume of lymph node dissection, significantly reduce the number of complications and improve the quality of patient's life [26].

Now the assessment of sentinel lymph nodes is used in breast cancer, when the clinical examination (palpation, ultrasound and FNAB) reveals no signs of metastatic lesion of the axillary lymph nodes, and there is a need in sentinel node biopsy – ductal carcinoma in situ, when such patients have a high probability of detecting an invasive component and they are indicated mastectomy [1, 8, 16].

The aim of the study is to improve the quality of sentinel lymph node detection in patients with malignant neoplasms of the mammary glands.

MATERIALS AND METHODS

At the period from 2009 to 2016, 400 patients with T1-T3N0M0 breast cancer were operated on the basis of the Odesa Regional Clinical Hospital, using two Patent Blue and ICG dyes. The age of the patients ranged from 35 to 68 years. All patients were divided into two groups.

The patients who underwent mastectomy with sentinel lymph node biopsy were more likely to have a clinical diagnosis T2-T3N0M0 breast cancer. The exceptions were T3-T4 tumors > 5 cm in diameter, or invasion to the skin and chest wall, as well as palpable axillary lymph nodes, 3 or more affected lymph nodes with sentinel lymph node biopsy.

In the first group, 100 patients underwent sentinel lymph node biopsy. Lymph node staining was performed using Patent Blue dye. In the second group, sentinel lymph node biopsy was performed using Patent Blue dye and fluorescent ICG dye, which was injected intravenously into the



Fig. 1. Patent Blue dye subdermal injection along the outer edge of the areola

arm on the affected side of the mammary gland, along the outflow from the arm to the mammary gland. The lymph nodes staining method is based on the effect of dye luminescence when irradiated with light of a certain wavelength [19, 20, 26]. After the ICG dye injection, green-stained lymph nodes were detected in 15 minutes. This method was originally developed for laparoscopic operations, after ICG introduction the operating field is illuminated with infrared radiation using the “Karl Storz” endoscopic stand [26].

All the patients with sentinel lymph node involvement had adjuvant therapy in the postoperative period according to ESMO/NCCN recommendations [5, 18, 24]. All the patients were subdermally injected Patent Blue dye along the outer edge of the areola by 2 ml of diluted dye in order to allow spreading through the lymphatic system (Fig. 1). The time of a standard interval for the stained lymph node appearance was 15–20 minutes. The stained lymph node (lymph nodes) was sent for pathomorphological examination.

Intraoperative cytological examination of stained lymph nodes was performed (Fig. 2, 3), histological assessment by permanent specimens, since the false-positive results were noted.

The pathologist examination was performed using standard hematoxylin-eosin staining, false-negative sentinel nodes were examined using immunohistochemical analysis. The absence of radiation exposure and simplicity of implementation are the advantages of this technology. However, after injection the dye may remain in the tissues for some time. The results of our study have made a breakthrough in the identification and isolation of strategically important lymph nodes in the surgical treatment of breast cancer.

RESULTS AND DISCUSSION

A total five-year survival after axillary lymph node dissection and sentinel node biopsy was 91 % and 92 % respectively.

A 5-year relapse-free survival after axillary lymph node dissection was approximately 82.2 %, and after sentinel node

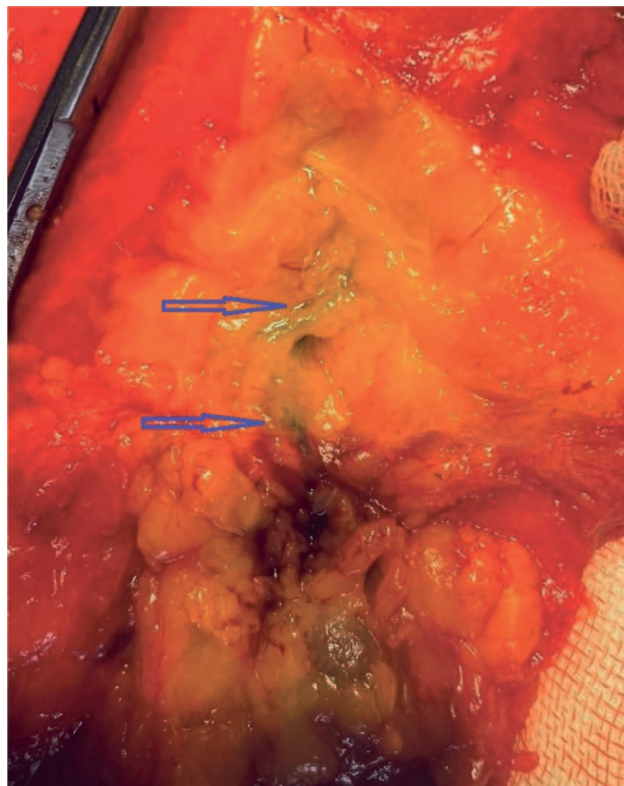


Fig. 2. Patent Blue stained lymph nodes

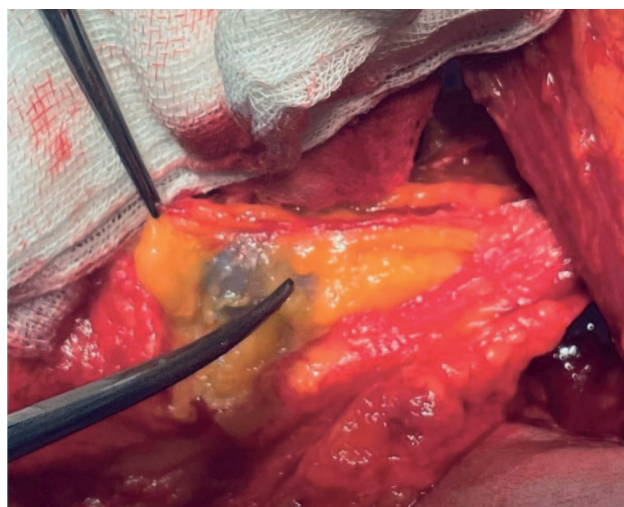


Fig. 3. Patent Blue stained sentinel node

biopsy – 83.9 %. Regional recurrences to the sentinel lymph nodes on the affected side were detected only in 1.1 %. 58 % of patients had intact sentinel lymph nodes, which means that the following lymph node dissection was not performed, and the number of metastatic lymph nodes was 42 %.

The follow-up period ranged from 60 to 180 months. Recurrence was registered in 0.2 % of women as isolated metastases to the axillary lymph nodes. Biopsy revealed no cases of lymphostasis of the upper extremities.

The study revealed no difference in general and relapse-free survival between the groups. Our data confirms the im-

Table 1

Predictive efficiency of sentinel nodes examination method in patients with breast cancer of the control and main groups

Groups	Sensitivity (95 % CI)	Specificity (95 % CI)	Positive result reliability relation (95 % CI)	Negative result reliability relation (95 % CI)
1 group	0.93 (0.71–0.98)	0.93 (0.87–0.96)	14.59 (7.05–30.22)	0.06 (0.01–0.44)
2 group	0.94 (0.71–0.98)	0.94 (0.87–0.97)	16.68 (7.05–39.47)	0.06 (0.01–0.44)
General	0.93 (0.82–0.97)	0.93 (0.89–0.94)	12.74 (8.73–18.60)	0.07 (0.02–0.21)

Table 2

Lymphostasis rate in the control and main groups

Groups of patients	Lymphostasis		χ^2	p
	Yes	No		
1st group (main) (n=35) 1st group (control) (n=35)	1 (2.9 %) 5 (14.4 %)	34 (97.1 %) 30 (8.6 %)	2.92	>0.05*
2nd group (main) (n=35) 2nd group (control) (n=35)	1 (2.9 %) 8 (22.9 %)	34 (97.1 %) 27 (77.1 %)	6.25*	0.03*
3rd group (main) (n=30) 3rd group (control) (n=30)	0 (0 %) 6 (20.0 %)	30 (100 %) 24 (80.0 %)	6.67*	0.02*

Note. * – Compared with the control group.

provement of approach to breast cancer treatment with less need in major surgical treatment. Our study demonstrates a low recurrence rate to regional lymph nodes, as well as a decrease in such complications as lymphedema and diseases of the upper extremities when performing sentinel lymph node biopsy compared with level 1-2 lymphadenectomy.

The results of our studies highlight that the complete axillary lymph node dissection for staging and prognosis of breast cancer is a thing of the past. The development of new technologies with new approaches to lymph nodes staining becomes necessary in the practice of an oncologist (table 1, 2).

Conducted randomized experiments show that five- and ten-year survival was the same as after radical mastectomy with complete lymph node dissection [5, 9, 16, 28, 34]. At the same time, the results of treatment improved significantly: the quality of life of operated patients improved, such complications as lymphostasis and edema of the upper extremities disappeared, the psychological satisfaction of patients who were able to return to full quality life improved too [13-15].

So, modern technologies make it possible to identify lymph nodes with great accuracy in order to detect their cancerous lesions, which is a predictor of damage to unaffected lymph nodes, and directly affects the extent of surgical intervention, as well as postoperative and intraoperative complications [10, 23, 37]. Now it is a mandatory procedure in breast cancer, which allows to change the extent of surgery [11, 20, 26].

Our studies indicate that the sentinel node concept is correct for different cancer locations [26]. At present, we should improve not only techniques of detecting and removing sentinel nodes but also the methods of their histological examination. The collected data show that staining lymph nodes with hematoxylin eosin gives the false-negative result in 5-10 % of cases. With immunohistochemistry techniques usage the indicator can be reduced to 3 % [5, 20, 34]. The use of genetic biomarkers may significantly increase the accuracy of micrometastasis detection in the future. The laws of the growth and spread of cancer cells in the human body, according to philosophy of life development, should be similar in different tumor locations. So, the work for detection and examination of sentinel lymph nodes is very important [1, 9, 16, 20, 26]. In the future, the sentinel node concept will radically change the surgical approaches to the treatment of different forms of cancer.

CONCLUSIONS

Simplicity of fluorescent dyes use makes it possible to introduce this method into the daily work of surgical oncologists. The disadvantage of this method is the high cost of equipment and dye. However, the advantages are undoubtedly the absence of radiation exposure and the rapid intraoperative detection of lymph nodes. This method of staining sentinel lymph nodes can also be used in other cancers, as the method is 100 % justified and gives an opportunity to improve the quality of surgical treatment of cancer patients with the lowest rate of complications.

Information about author

Nikitenko Raisa P. – MD, PhD, Associate Professor, Department of Surgery N 1, Odessa National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine; tel.: (096) 236-33-03
ORCID: 0000-0003-4214-5534

Відомості про автора

Нікітенко Раїса Петрівна – канд. мед. наук, доцент, кафедра хірургії № 1, Одеський національний медичний університет МОЗ України; тел.: (096) 236-33-03
ORCID: 0000-0003-4214-5534

REFERENCES

- Canavese G, Bruzzi P, Catturich A, Tomei D, Carli F, Garrone E, et al. Sentinel lymph node biopsy versus axillary dissection in node-negative early-stage breast cancer: 15-year follow-up update of a randomized clinical trial. *Ann Surg Oncol.* 2016;23(8):2494-500. doi: 10.1245/s10434-016-5177-4.
- Veronesi U, Viale G, Paganelli G, Zurrada S, Luini A, Galimberti V, et al. Sentinel lymph node biopsy in breast cancer: Ten-year results of a randomized controlled study. *Ann Surg.* 2010;251(4):595-600. doi: 10.1097/SLA.0b013e3181c0e92a.
- Giuliano AE, Hunt KK, Ballman KV, Beitsch PD, Whitworth PW, Blumencranz PW, et al. Axillary dissection vs no axillary dissection in women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis: A randomized clinical trial. *JAMA* 2011;305(6):569-75. doi: 10.1001/jama.2011.90.
- Pasquali S, Haydu LE, Scolyer RA, Winstanley JB, Spillane AJ, Quinn MJ, et al. The importance of adequate primary tumor excision margins and sentinel node biopsy in achieving optimal locoregional control for patients with thick primary melanomas. *Ann Surg.* 2013;258:152-7. doi: 10.1097/SLA.0b013e31828421e1.
- Vitali GC, Trifiro G, Zonta M, Pennacchioli E, Santoro L, Travaini LL, et al. Lymphoscintigraphy in clinical routine practice: Reproducibility and accuracy in melanoma patients with a long-term follow-up. *Eur J Surg Oncol.* 2014;40(1):55-60. doi: 10.1016/j.ejso.2013.09.003.
- Lyman GH, Temin S, Edge SB, Perkins C, Weaver DL, Giuliano AE. Sentinel node biopsy for patients with early-stage breast cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol.* 2014;35(5):1365-83. doi: 10.1200/JCO.2016.71.0947.
- Pollard JZB, Graham M. Comparative analysis of 99mTc-Tilmanocept (Lymphoseek) vs. 99mTc-sulfur colloid sentinel node lymphoscintigraphy and biopsy (Abstract). *J Nucl Med.* 2016;57(2):411.
- Baker JL, Pu M, Tokin CA, Hoh CK, Vera DR, Messer K, et al. Comparison of [(99m)Tc] tilmanocept and filtered [(99m)Tc]sulfur colloid for identification of SLNs in breast cancer patients. *Ann Surg Oncol.* 2015;22(1):40-5. doi: 10.1245/s10434-014-3892-2.
- Leiter U, Stadler R, Mauch C, et al. Complete lymph node dissection versus no dissection in patients with sentinel lymph node biopsy positive melanoma (DeCOG -SLT): A multicentre, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2016;17:757-67. doi: 10.1002/14651858.CD010307.pub2.
- Mieog JSD, Troyan SL, Hutteman M, Donohoe KJ, Van der Vorst JR, Stockdale A, et al. Toward optimization of imaging system and lymphatic tracer for near-infrared fluorescent sentinel lymph node mapping in breast cancer. *Ann Surg Oncol.* 2011;18(9):2483-91. doi: 10.1245/s10434-011-1566-x.
- Schaafsma BE, Verbeek FP, Van der Vorst JR, Hutteman M., Kuppen PJ, Frangioni JV et al. Ex vivo sentinel node mapping in colon cancer combining blue dye staining and fluorescence imaging. *J Surg Res.* 2013;183(1):253-7. doi: 10.1016/j.jss.2013.01.003.
- Cahill RA, Anderson M, Wang LM, Lindsey I, Cunningham C, Mortensen NJ. Near-infrared (NIR) laparoscopy for intraoperative lymphatic road-mapping and sentinel node identification during definitive surgical resection of early-stage colorectal neoplasia. *Surg Endosc.* 2012;26(1):197-204. doi: 10.1007/s00464-011-1854-3.
- Van der Pas MH, Ankersmit M, Stockmann HB, Silvis R, Van Grieken NC, Brill H, et al. Laparoscopic sentinel lymph node identification in patients with colon carcinoma using a near-infrared dye: description of a new technique and feasibility study. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A.* 2013;23(4):367-71. doi: 10.1089/lap.2012.0407.
- Yashiro M, Matsuoka T. Sentinel node navigation surgery for gastric cancer: Overview and perspective. *World J Gastrointest Surg.* 2015;7(1):1-9. doi: 10.4240/wjgs.v7.i1.1.
- Can MF, Yagci G, Cetiner S. Sentinel lymph node biopsy for gastric cancer: Where do we stand? *World J Gastrointest Surg.* 2011;3(9):131-7. doi: 10.4240/wjgs.v3.i9.131.
- Jo MJ, Park JY, Song JS, Kook M-C, Ryu KW, Cho S-J, et al. Biopathological features and clinical significance of micrometastasis in the lymph node of early gastric cancer. *World J Gastroenterol.* 2015;21(2):667-74. doi: 10.3748/wjg.v21.i2.667
- Kitagawa Y, Takeuchi H, Takagi Y, Natsugoe S, Terashima M, Murakami N, et al. Sentinel node mapping for gastric cancer: A prospective multicenter trial in Japan. *J Clin Oncol.* 2013;31(29):3704-10. doi: 10.1200/JCO.2013.50.3789.
- Miyashiro I, Hiratsuka M, Sasako M, Sano T, Mizusawa J, Nakamura K, et al. High false-negative proportion of intraoperative histological examination as a serious problem for clinical application of sentinel node biopsy for early gastric cancer: Final results of the Japan Clinical Oncology Group multicenter trial JCOG0302. *Gastric Cancer.* 2014;17(2):316-23. doi: 10.1007/s10120-013-0285-3.
- Schaafsma BE, Verbeek FP, Van der Vorst JR, Hutteman M, Kuppen PJ, Frangioni JV, et al. Ex vivo sentinel node mapping in colon cancer combining blue dye staining and fluorescence imaging. *J Surg Res.* 2013;183(1):253-7. doi: 10.1016/j.jss.2013.01.003.
- Broglie MA, Haile SR, Stoeckli SJ. Long-term experience in sentinel node biopsy for early oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Ann Surg Oncol.* 2011;18:2732-8. doi: 10.1245/s10434-011-1780-6.
- Thompson CF, St John MA, Lawson G, Grogan T, Elashoff D, Mendelsohn AH. Diagnostic value of sentinel lymph node biopsy in head and neck cancer: A meta-analysis. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2013;270(7):2115-22. doi: 10.1007/s00405-012-2320-0.
- Civantos FJ, Zitsch RP, Schuller DE, Agrawal A, Smith RB, Nason R, et al. Sentinel lymph node biopsy accurately stages the regional lymph nodes for T1-T2 oral squamous cell carcinomas: Results of a prospective multi-institutional trial. *J Clin Oncol.* 2010;28(8):1395-400. doi: 10.1200/JCO.2008.20.8777.
- Lam W, Alnajjar HM, La-Touche S, Perry M, Sharma D, Corbishley C, et al. Dynamic sentinel lymph node biopsy in patients with invasive squamous cell carcinoma of the penis: A prospective study of the long-term outcome of 500 inguinal basins assessed at a single institution. *EUR Urol.* 2013;63:657-63. doi: 10.1016/j.eururo.2012.10.035.
- Mahesan T, Coscione A, Ayres B, Watkin N. Sentinel lymph node biopsy in renal malignancy: The past, present and future. *World J Nephrol.* 2016;5(2):182-8. doi: 10.5527/wjn.v5.i2.182.
- Djajadiningrat RS, Graafland NM, Van Werkhoven E, Meinhardt W, Bex A, van der Poel HG, et al. Contemporary management of regional nodes in penile cancer: improvement of survival? *J Urol.* 2014;191(1):68-73. doi: 10.1016/j.juro.2013.07.088.
- Grubnik W, Nikitenko RP, Degtyarenko SP, Grubnik W T ransanal endoscopic operations in rectal tumors. *Klin Khirurgia.* 2019;86(3):15-8. doi: 10.26779/2522-1396.2019.03.15.
- Van den Berg NS, Valdes-Olmos RA, Van der Poel HG, van Leeuwen FWB. Sentinel lymph node biopsy for prostate cancer: A hybrid approach. *J Nucl Med.* 2013;54(4):493-6. doi: 10.2967/jnumed.112.113746.
- Buckle T, Brouwer OR, Valdes Olmos RA, Van der Poel HG, van Leeuwen FWB. Relationship between intraprostatic tracer deposits and sentinel lymph node mapping in prostate cancer patients. *J Nucl Med.* 2012;53(7):1026-33. doi: 10.2967/jnumed.111.098517.
- Wit EM, Acar C, Grivas N, Yuan C, Horenblas S, Liedberg F, et al. Sentinel node procedure in prostate cancer: A systematic review to assess diagnostic accuracy. *EUR Urol.* 2017;71(4):596-605. doi: 10.1016/j.eururo.2016.09.007.
- Levinson KL, Escobar PF. Is sentinel lymph node dissection an appropriate standard of care for low-stage endometrial cancers? A review of the literature. *Gynecol Obstet Invest.* 2013;76(3):139-50. doi: 10.1159/000353897.
- Society of Gynecologic Oncology. Clinical Practice Statement: The Role of Sentinel Lymph Node Mapping in Endometrial [Internet]. Chicago: SGO; 2015. Available from: <https://www.sgo.org/resources/the-role-of-sentinel-lymph-node-mapping-in-endometrial-cancer/>
- Cormier B, Rozenholc AT, Gottlieb W, Plante M, Giede C. Communities of Practice (CoP) Group of Society of Gynecologic Oncology of Canada (GOC). Sentinel lymph node procedure in endometrial cancer: A systematic review and proposal for standardization of future research. *Gynecol Oncol.* 2015;138(2):478-85. doi: 10.1016/j.ygyno.2015.05.039.
- Wu Y, Li Z, Wu H, Yu J, et al. Sentinel lymph node biopsy in cervical cancer: A meta-analysis. *Mol Clin Oncol.* 2013;1(6):1025-30. doi: 10.3892/mco.2013.168.
- Holman LL, Levenback CF, Frumovitz M. Sentinel lymph node evaluation in women with cervical cancer. *J Minim Invasive Gynecol.* 2014;21(4):540-5. doi: 10.1016/j.jmig.2013.12.095.
- Rob L, Robova H, Halaska MJ, Hrudá M, Skapa P. Current status of sentinel lymph node mapping in the management of cervical cancer. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2013;13(7):861-70. doi: 10.1586/14737140.2013.811147.
- Klapdor R, Hillemanns P, Wolber L, Jckstock J, Hilpert F, De Gregorio N, et al. Outcome after sentinel lymph node dissection in vulvar cancer: A subgroup analysis of the AGOcare-1 study. *Ann Surg Oncol.* 2017;24(5):1314-21. doi: 10.1245/s10434-016-5687-0.
- Kleppe M, Brans B, Van Gorp T, Slanzen BFM, Kruse AJ, Pooters INA, et al. The detection of sentinel nodes in ovarian cancer: A feasibility study. *J Nucl Med.* 2014;55(11):1799-804. doi: 10.2967/jnumed.114.144329.
- Kleppe M, Kraima AC, Kruitwagen RF, Van Gorp Toon, Smit NN, Van Munsteren JC, et al. Understanding lymphatic drainage pathways of the ovaries to predict sites for sentinel nodes in ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer.* 2015;25(8):1405-14. doi: 10.1097/IGC.0000000000000514.
- Man der Pas MH, Meijer S, Hoekstra OS, Riphagert II, de Vet HC, Knol DL, et al. Sentinel-lymph-node procedure in colon and rectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol.* 2011;12(6):540-50. doi: 10.1016/S1470-2045(11)70075-4.

Стаття надійшла до редакції 28.07.2022. – Дата першого рішення 01.08.2022. – Стаття подана до друку 12.09.2022

Імуногістохімічні особливості експресії прогестеронових рецепторів плацентарних структур при передчасних пологах

В.О. Ткаліч, І.В. Поладич

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

Мета дослідження: вивчення імуногістохімічних особливостей посліду у породіль із передчасними пологами у термінах 28–33 тиж.

Матеріали та методи. Обстежено 120 вагітних (основна група), які були госпіталізовані та розроджені у Перинатальному центрі м. Києва протягом 2018–2020 рр. у терміні гестації 23–33 тиж. Жінки основної групи розподілені на дві підгрупи залежно від терміну пологів – до 1-ї групи увійшли пацієнтки, які народили у 23–28 тиж вагітності, пацієнтки 2-ї групи народили у терміні 29–33 тиж.

Плаценти вагітних основної групи досліджували за допомогою морфологічного (гістологічний метод – забарвлення гематоксиліном та еозином і за ван Гізоном) та імуногістохімічного методів (непрямий стрептавідин-пероксидазний метод визначення рівня експресії рецепторів прогестерону – RP).

Результати. У 40 % плацент жінок 1-ї групи виявлено передчасне дозрівання ворсин хоріона, у 20 % – порушення кровообігу та наявність гострої запальної інфільтрації у плодових оболонках, децидуальній та хоріальній оболонках, у 10 % – патологічна незрілість плаценти за варіантом хаотичних склерозованих ворсин. Під час імуногістохімічного дослідження RP відзначено невиражену реакцію в епітелії та клітинах строми стовбурових, проміжних та термінальних ворсин – 1 бал; у плодових оболонках та позаворсинчастому цитотрофобласті – 2 бали; в ендотелії судин – 0–1 бал.

У плацентах жінок 2-ї групи встановлено передчасне дозрівання ворсин – у 70 % випадків, псевдоінфаркти ворсин, замуrowаних у фібриноїд, що займають значну площу, – у 45 %, афункціональні зони – у 55 %, порушення кровообігу – у 35 %, патологічну незрілість плаценти за варіантом хаотичних склерозованих ворсин – у 20 %, гостру запальну інфільтрацію у плодових оболонках – у 15 %. Імуногістохімічний аналіз плацентарного бар'єра виявив найбільшу експресію RP у ядрах децидуальних клітин, що належать до материнської структури. Слід відзначити наявність експресії прогестеронових рецепторів у стовбурових ворсинах, фібробластах та ядрах стінки судин. Виявлена мінімальна або відсутня експресія у ядрах інших ворсинчастих структур, їхніх судинах.

Висновки. Установлено, що рецептивність прогестерону має свої особливості у плацентарних структурах залежно від терміну гестації, що є важливим чинником у виборі тактики ведення цього контингенту вагітних з метою профілактики та зниження перинатальних втрат.

Ключові слова: передчасні пологи, прогестеронові рецептори, плацента, імуногістохімія.

Immunohistochemical features of expression of progesterone receptors of placental structures in premature birth

V.O. Tkach, I.V. Poladych

The objective: to study the immunohistochemical features of placenta in women with premature birth in 28–33 weeks of pregnancy.

Materials and methods. 120 pregnant women (the main group) who were hospitalized and delivered in the Kyiv Perinatal Center during 2018–2020 at a gestation period of 23–33 weeks were examined. The women of the main group were divided into two subgroups depending on the term of birth – the 1st group included patients who delivered at 23–28 weeks of pregnancy, the patients of the 2nd group had labors at 29–33 weeks.

Placentas of women in the main group were examined using morphological (histological method – staining with hematoxylin and eosin and van Gieson) and immunohistochemical methods (indirect streptavidin-peroxidase method for determining the expression level of progesterone receptors – PR).

Results. Premature maturation of chorionic villi was found in 40 % of placentas of women in the 1st group, in 20 % – blood circulation disorders and the presence of acute inflammatory infiltration in the fetal membranes, decidual and chorionic membranes, 10 % – pathological immaturity of the placenta according to the variant of chaotic sclerosed villi. During the immunohistochemical study of RP, an unexpressed reaction was found in the epithelium and stromal cells of stem, intermediate and terminal villi – 1 point; in fetal membranes and extravillous cytotrophoblast – 2 points; in the endothelium of vessels – 0–1 point.

In the placentas of women in the 2nd group premature maturation of villi was found in 70 % of cases, pseudoinfarcts of villi which are embedded in fibrinoid occupying a significant area – 45 %, afunctional zones – 55 %, blood circulation disorders – 35 %.

pathological immaturity placenta according to the variant of chaotic, sclerosed villi – 20 %, acute inflammatory infiltration in the fetal membranes – 15 %. Immunohistochemical analysis of the placental barrier revealed the highest expression of RP in the nuclei of decidual cell which belong to the maternal structure. It should be noted the presence of expression of progesterone receptors in stem villi, fibroblasts and nuclei of the vessel wall. Minimal or absent expression was determined in the nuclei of other villous structures and their vessels.

Conclusions. It was established that the receptivity of progesterone has its own characteristics in placental structures depending on the gestation period, which is an important factor in the choice of management for the prevention and reduction of perinatal losses for this contingent of pregnant women.

Keywords: premature birth, progesterone receptors, placenta, immunohistochemistry.

Сьогодні спостерігається підвищений інтерес до прогестерону, оскільки він відіграє центральну роль у настанні вагітності і підтримує успішний її перебіг [1–5]. Останнім часом було виявлено, що для збереження гестації необхідний не тільки прогестерон, але і його рецептори (RP), адже саме їхнє пошкодження є причиною 70 % випадків невиношування вагітності [6, 8–10].

Під час вагітності основним місцем синтезу прогестерону є плацента, науковий інтерес представляють плаценти жінок з передчасними пологами.

Передчасні пологи є не тільки медичною, а й соціальною проблемою, яка пов'язана з високими показниками перинатальної захворюваності та смертності передчасно народжених немовлят [7, 11–14]. Незважаючи на значний прогрес у медичній науці, частота передчасних пологів у світі залишається високою і коливається у межах 8–12 % [15–19].

Саме послід має високий інформативний потенціал і є найважливішим діагностичним об'єктом. Зміни плацентарних структур відіграють важливу роль у розвитку настання передчасної пологової діяльності. Інформація, що одержана під час його дослідження, абсолютно необхідна для повноцінного висновку про причини, механізм близьких і віддалених наслідків патології вагітності [20–25].

Мета дослідження: вивчення імуногістохімічних особливостей посліду у породіль із передчасними пологами у термінах 28–33 тиж.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Для вирішення поставленої мети було обстежено 120 вагітних (основна група), які були госпіталізовані та розроджені у Перинатальному центрі м. Києва протягом 2018–2020 рр. у терміні гестації 23–33 тиж. Основна група була поділена на дві підгрупи залежно від терміну гестації: 1-а група – 23–28 тиж та 2-а група – 29–33 тиж.

До контрольної групи увійшли 40 жінок з фізіологічним перебігом одноплідної вагітності у терміні гестації 38–41 тиж.

Пацієнтки обстежуваних груп спостерігалися під час вагітності та народжували у Перинатальному центрі м. Києва у 2018–2020 рр.

Був проведений статистичний аналіз обмінних карт вагітних (форма 113/у), історій пологів вагітних (форма 096/0), карт розвитку новонароджених (форма 097/о) та результатів патологістологічних досліджень плацент усіх груп.

Виконували морфологічне та імуногістохімічне дослідження плацент після передчасних пологів у терміні гестації від 23 до 33 тиж.

Плаценти вивчали за протоколом, котрий включає дані органометричних, макроскопічних і мікроскопічних досліджень (форма № 013-2/0).

У дослідженні використали гістологічні методи (забарвлення гематоксином та еозином і за ван Гізоном), а також імуногістохімічний метод – непрямий стрептавідин-пероксидазний метод виявлення рівня експресії RP.

Протокол забарвлення: провели депарафінізацію та зневоднення тканини, промили буфером, обробили скло у Hydrogen Peroxide Block протягом 10 хв, промили буфером, нанесли реагент Ultra V block та інкубували протягом 5 хв. За кімнатної температури промили та нанесли первинні антитіла фірми Thermo (інкубація залежно від протоколу виробника), промили буфером, нанесли Primary Antibody Amplifier Quanto та інкубували протягом 10 хв. За кімнатної температури промили буфером, нанесли HRP Polymer Quanto та інкубували протягом 10 хв. За кімнатної температури промили буфером, додали 1 краплю (30 мл) DAB Chromogen Quanto до 1 мл DAB Substrate Quanto, перемішали та нанесли на зріз, інкубували протягом 5 хв. Для потрібного забарвлення промили дистильованою водою 4 рази [12, 13].

Поширеність та інтенсивність імуногістохімічної реакції оцінювали шляхом визначення кількості позитивно забарвлених ядер клітин на 100 клітин (у %).

Статистичне опрацювання виконали за допомогою прикладних програм MS® Excel® 2003™ та SigmaPlot® 13.0. Вірогідність даних для незалежних вибірок вираховували із застосуванням одновибіркового t-критерію Student. Рівень довіри під час розрахунку довірчих інтервалів визначали за методом нормального розподілу Вальда.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У результаті морфологічних та імуногістохімічних досліджень плацент у жінок, що народжували у терміні гестації 23–28 тиж (1-а група), у 40 % плацент виявлено передчасне дозрівання ворсин хоріона. Гістологічно відзначено збільшення числа типових термінальних ворсин, більшість з яких містили декілька вузьких капілярів у центрі стромы, що не відповідали спеціалізованому типу термінальних ворсин, які утворюються протягом останнього місяця вагітності, оскільки у нормі типові термінальні ворсини з'являються з 32-го тижня вагітності.

Ворсини досліджуваних плацент (23–28 тиж) мали більш щільну строму, що складається із великої кількості зрілих фіброblastів і колагенових пучків. Крім зменшення калібру і ущільнення стромы, у них зникають стромальні канали, хоча окремі клітини Кащенко–

Гофбауера можуть виявлятися в екстрацелюлярному матриці.

У субхоріальній і середній зоні плаценти домінують довгі ворсини з поодинокими термінальними гілками. Досить товстий епітелій у них представлений тільки синцитіотрофобластом, капіляри нечисленні, зазвичай вузькі, розташовані центрально і вміщують малу кількість еритроцитів.

Патологічна незрілість плаценти за варіантом хаотичних склерозованих ворсин була виявлена у 10 % випадків. Спостерігається невідповідне розгалуження дрібних ворсин, що утворюють скупчення або сітчасті структури, що не відповідають типовим термінальним ворсинам. На зрізах видно щільну строму з великою кількістю фібробластів. Також відзначено гіповаскуляризацію цих ворсин, позаяк у них виявлені лише поодинокі вузькі капіляри, часто пусті, без плодових еритроцитів. Вони ніби здавлені сполучною тканиною у стромі, що перешкоджає їхній синусоїдальній трансформації. Цим також пояснюється відсутність типових синцитіокапілярних мембран та компенсаторного ангіоматозу.

За рахунок місцевої гіпоксії відзначається відбірко-вий склероз дрібних ворсин, оскільки спостерігаються аваскулярні, хаотичні дрібні ворсини, які нерівномірно розподілені у плацентарній тканині разом з типовими термінальними гілками.

Порушення кровообігу у плаценті (крововиливи у децидуальну оболонку та міжворсинчастий простір) виявлено у 20 % випадків. У 4 % випадків відзначено відшарування плацент, що призвело до передчасних пологів. У 20 % плацент виявлено наявність гострої запальної інфільтрації у плодових оболонках, децидуальній та хоріальній оболонках.

Під час імуногістохімічного дослідження RP плацент у терміні 23–28 тиж відзначається невиражена реакція в епітелії та клітинах стромі стовбурових, проміжних та термінальних ворсин – 1 бал; у плодових оболонках та позаворсинчастому цитотрофобласті – 2 бали; в ендотелії судин – 0–1 бал.

У плацентах жінок, пологи в яких відбулися у термін 29–33 тиж (2-а група), відзначається передчасне дозрівання ворсин у 70 % випадків; 10 % плацент мають варіант проміжних диференційованих ворсин. Патологічна незрілість плаценти за варіантом хаотичних склерозованих ворсин виявлена у 20 % спостережень.

У частині спостережень відзначено виражений набряк стромі ворсин хоріона. У 45 % спостережень виявили наявність псевдоінфарктів ворсин, замурованих у фібриноїд, що займають значну площу.

Афункціональні зони були виявлені у 55 % спостережень. Вони представлені ділянками зближених ворсин, але зі збереженим епітелієм і без оточуючих їх прошарків фібриноїда. У 35 % плацент відзначали порушення кровообігу: розширення та повнокров'я судин; крововиливи у децидуальну оболонку та міжворсинчастий простір. Спостерігаються ділянки ворсин з розширенням судин та сладжуванням еритроцитів. У 15 % плацент відзначено наявність гострої запальної інфільтрації у плодових оболонках.

Під час імуногістохімічного дослідження RP у плацентарних структурах у термінах 29–33 тиж спостерігалася невиражена реакція в епітелії та клітинах стромі стовбурових, проміжних та термінальних ворсин – 1 бал; у плодових оболонках та позаворсинчастому цитотрофобласті – 1–2 бали; в ендотелії судин – 0–1 бал.

Імуногістохімічний аналіз плацентарного бар'єра виявив найбільшу експресію прогестеронових рецепторів у ядрах децидуальних клітин, що належать до материнської структури. Слід відзначити наявність експресії прогестеронових рецепторів у стовбурових ворсинах, фібробластах та ядрах стінки судин.

Виявлена мінімальна або відсутня експресія в ядрах інших ворсинчастих структур, їхніх судинах.

ВИСНОВКИ

Отже, рецептивність прогестерону має свої особливості у плацентарних структурах залежно від терміну гестації, що є важливим чинником у виборі тактики ведення цього контингенту вагітних з метою профілактики та зниження перинатальних втрат. Експресія прогестеронових рецепторів була здебільшого виражена у материнських структурах плацентарного бар'єра (ядрах децидуальних клітин), що свідчить про безсумнівний зв'язок структур плацентарно-ендометріальних взаємовідносин.

Перспективи подальших досліджень у цьому напрямку передбачають вивчення етіопатогенетичних механізмів загрози передчасних пологів.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Відомості про авторів

Ткаліч Василь Олександрович – канд. мед. наук, доцент, кафедра акушерства і гінекології № 1, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ; тел.: (067) 797-05-22. *E-mail:* tkalichvo@ukr.net

ORCID: 0000-0002-3635-0243

Поладич Ірина Володимирівна – канд. мед. наук, асистент, кафедра акушерства і гінекології № 1, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ

ORCID: 0000-0002-8494-2534

Information about authors

Tkalich Vasyl O. – MD, PhD, Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology № 1, Bogomolets National Medical University, Kyiv; tel: (067) 797-05-22. *E-mail:* tkalichvo@ukr.net

ORCID: 0000-0002-3635-0243

Poladich Iryna V. – MD, PhD, Assistant, Department of Obstetrics and Gynecology № 1, Bogomolets National Medical University, Kyiv

ORCID: 0000-0002-8494-2534

ПОСИЛАННЯ

1. Arzhanova ON, Paykacheva YM. Hormonal support multiple pregnancy. J Obstet Gynecol Dis. 2009;LVIII(5):96-7.
2. Boychuk AG, Vakalyuk LM, Drogomiretsky LV, Lyubnets VO, Junger VI. Osoblivosti perebigu bagatoplidnoi vagitnosti pislya zastosuvannya dopomizhnykh reproductive tehnologiy. Med Soc. Probl Family. 2013;4:5-8.
3. Zharkikh AV, Lubomirskaya ES, Carpenter VA, Babinchuk EV. Zaporozhye Miscarriage problem in multiple pregnancies. Med J. 2013;4(79):78-80.
4. Kaminsky W, Suhanova AA, Sparrow LI. Bagatoplidna vagitnist pislya zastosuvannya dopomizhnykh reproductive tehnologiy. Osoblivosti perebigu vagitnostey iz samovilnoy she boxed reduktsiyu embrioniv. Women's Health. 2009;42(6):34-40.
5. Markovich, TE, Zarickij OO. Analiz perebigu gestacijnogo periodu ta uskladnen' pri bagatoplidnij vagitnosti. V: Zbirnik tez dopovidej III Mizhnar nauk-prakt konf studentiv ta molodih vchenih Aktualni pitannya teoretichnoi ta praktichnoi medicini; 2015 Kvit 23-24; Sumi. Sumi: SumDU; 2015. 329 p.
6. Menshikov W. Laboratory quality assurance. Preanalytical etap. Moskva: Znanie; 2009. 350 p.
7. Franka GA. Immunogistohimicheskie metody: rukovodstvo. Moskva; 2011. 224 p.
8. Saveliev GM, Karev EN, Klimentov MP, Kappusheva LM, Suknovalova MV. State reception of female hormones and effectiveness of in vitro fertilization. Questions Gynecol, Obstet Perinatol. 2011;10(1):24-8.
9. Suknovalova MV, Klimentov MP, Karev EN. The binding properties of progesterone and estradiol receptors with Duphaston in patients included in the program of in vitro fertilization. Herald of the Russian State Medical University. Special edition. 2011;1:217.
10. Shherbina MO, Kuzmina IYu, Plahotna IYu. Bagatoplidna vagitnist: metodichni vkazivki dlya samostijnoi roboti studentiv. Harkiv: HNNU; 2015. 16 p.
11. Gonzalez R. Prenatal priznachennya progesterone for Poperedjennia peredchasnih pologiv Sered zhinok Yakimov zagrozhuyut peredchasni canopies. RHL comment (stop redaktsiya 1 breast-2009r.). Geneva: WHO; 2009. 121 p.
12. Yasuhiko O, Tomomi S, Taisen I. Immunocytochemical Localization of Progesterone Receptor in the Reproductive Tract of Adult Female Rats. Biol Reprod. 2009;48:205-13. doi: 10.1095/biolreprod48.1.205.
13. Szekeres-Bartho J. Progesterone-receptor mediated immunomodulation and anti-abortive effects. The role of progesterone induced Blocking Factor (PIBF): V: Material IX World Congress of Gynec. Endocrinol. Solvey Pharmaceuticals Satellite Symposium; 2001 Dec 4; Kong Hong. Kong Hong; 2001. 26 p.
14. Morin L, Lim K, Diagnostic imaging committee; special contributor; genetics committee; maternal fetal medicine committee. Ultrasound in twin pregnancies. J Obstet Gynaecol Can. 2011;33(6):643-56. doi: 10.1016/S1701-2163(16)34916-7.
15. Hassani ME, Drissi J, Benali S, Habib AB, Kouach J, Moussaoui D. Delayed delivery in multiple pregnancy: about a case and literature review. Pan Afr Med J. 2020;36:373. doi: 10.11604/pamj.2020.36.373.19797.
16. Wierzejska RE. Review of Dietary Recommendations for Twin Pregnancy: Does Nutrition Science Keep Up with the Growing Incidence of Multiple Gestations? Nutr. 2022;14(6):1143. doi: 10.3390/nu14061143.
17. Benito Vielba M, De Bonrostro TC, Pallares AV, Herrero SR, Tejero Cabrejas EL, Campillos Maza JM. Delayed-interval delivery in twin pregnancies: report of three cases and literature review. J Matern Fetal Neonatal Med. 2019;32(2):351-5. doi: 10.1080/14767058.2017.1378336.
18. Mulualem G, Wondim A, Woretaw A. The effect of pregnancy induced hypertension and multiple pregnancies on preterm birth in Ethiopia: a systematic review and meta-analysis. BMC Res Notes. 2019;12(1):91. doi: 10.1186/s13104-019-4128-0.
19. Suhag A, Berghella V. What's new in the multiple gestations literature? J Perinat Med. 2018;46(8):823-4. doi: 10.1515/jpm-2018-0304.
20. Townsend R, Khalil A. Outstanding clinical and research questions in complex twin and multiple pregnancy. Prenat Diagn. 2021;41(12):1482-5. doi: 10.1002/pd.6067.
21. Bergman L, Nordl f-Callbo P, Wikstr m AK, Snowden JM, Hesselman S, Edstedt Bonamy AK, et al. Share Multi-Fetal Pregnancy, Preeclampsia, and Long-Term Cardiovascular Disease. Hypertension. 2020;76(1):167-75.
22. Lama LD, Das T, Neupane A, Lama R, Pandey R, Karki U. Management of Quadriplelet Pregnancy: A Case Report. JNMA J Nepal Med Assoc. 2020;58(222):122-4. doi: 10.31729/jnma.4861.
23. Legro RS. Superovulation and multiple birth: in search of kryptonite. Fertil Steril. 2012;97(4):793-801. doi: 10.1016/j.fertnstert.2012.02.040.
24. Sendeku FW, Beyene FY, Tesfu AA, Bante SA, Azeze GG. Preterm birth and its associated factors in Ethiopia: a systematic review and meta-analysis. Afr Health Sci. 2021;21(3):1321-33. doi: 10.4314/ahs.v21i3.43.
25. Cao X, Zu D, Liu Y. Effects of Interaction Between Gestational Hypertension and History of Preterm Birth on the Risk of Preterm Birth: An Analysis Based on the National Vital Statistics System Database. Med Sci Monit. 2022;28:e935094. doi: 10.12659/MSM.935094.

Стаття надійшла до редакції 01.08.2022. – Дата першого рішення 05.08.2022. – Стаття подана до друку 16.09.2022

Особливості сонографічної картини у жінок-ветеранок репродуктивного віку, що зазнали контузії під час бойових дій

А.В. Сербенюк

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

Мета дослідження: вивчення особливостей сонографічної картини органів малого таза у жінок репродуктивного віку, які брали участь у бойових діях та зазнали контузії.

Матеріали та методи. Ультразвукове дослідження органів малого таза із доплерометрією на 5-й та 21-й дні менструального циклу проведено у 457 жінок репродуктивного віку, які брали участь у бойових діях та зазнали контузії. З них 246 пацієнок з травмою в анамнезі без постконтузійного синдрому увійшли до групи порівняння, 211 жінок із наслідками контузії у формі постконтузійного синдрому – до основної групи. До контрольної групи включено 30 умовно здорових цивільних жінок репродуктивного віку.

Концентрація прогестерону у сироватці крові досліджували у всіх обстежених на 5-й та 21-й дні менструального циклу. Середній вік жінок становив $37,08 \pm 4,23$ року. Термін перебування у зоні бойових дій становив $60,26 \pm 42,21$ місяця, час з моменту отримання травматичного пошкодження мозку (контузії) – $18,8 \pm 9,2$ місяця.

Результати. У пацієнок основної групи без наявності гіперпластичних процесів ендометрія товщина М-ехо на 21-й день менструального циклу була меншою в 1,12 раза ($p < 0,001$) стосовно осіб контрольної групи, щодо пацієнок групи порівняння – в 1,15 раза ($p < 0,001$). У 20,71 % жінок, які зазнали контузії під час бойових дій, спостерігається неповноцінна секреторна трансформація ендометрія з підвищенням ехогенності тільки у периферійних відділах М-ехо з гіпоехогенною зоною у центрі, у 13,81 % пацієнок секреторні зміни ендометрія на ехограмах відсутні, що проявляється збереженням на 21-й день його тришарової будови, типової для передовуляційного періоду, з гіпоехогенним функціональним шаром. Внутрішньоматкові синехії формуються у 10,95 % жінок, які зазнали контузії під час бойових дій, гіперпластичні процеси ендометрія – у 30,24 % жінок, з яких у 12,38 % – гіперплазія, у 17,86 % – поліп ендометрія. У пацієнок, які зазнали контузії під час бойових дій, встановлено зниження васкуляризації жовтого тіла з достовірним підвищенням індексу резистентності кровотоку у жовтому тілі в 1,27 раза та зниженням максимальної систолічної швидкості в 1,19 раза, в осіб основної групи порівняно з жінками групи порівняння – в 1,07 ($p < 0,01$) і в 1,05 ($p < 0,01$) раза відповідно. На 21-й день менструального циклу у жінок, які брали участь у бойових діях та зазнали контузії, встановлено кореляційну залежність між рівнем сироваткового прогестерону та індексом резистентності кровотоку у жовтому тілі – $r = -0,76$, $p < 0,05$, а також максимальною систолічною швидкістю кровотоку – $r = 0,70$, $p < 0,05$.

Висновки. За даними ультразвукового обстеження органів малого таза для жінок репродуктивного віку, які брали участь у бойових діях та зазнали контузії, характерними є ультразвукові зміни структури тканин органів малого таза та їхньої васкуляризації, зокрема, потовщення М-ехо на 21-й день менструального циклу, а в третині випадків – наявність гіперпластичних змін ендометрія.

Ключові слова: репродуктивне здоров'я, жінки-ветеранки, постконтузійний синдром, структура ендометрія.

Features of the sonographic picture in female veterans of reproductive age who suffered injuries during combat actions

A. V. Serbeniuk

The objective: to study the features of the sonographic picture of the pelvic organs in women of reproductive age who took part in combat operations and suffered a concussion.

Materials and methods. Ultrasound examination of the pelvic organs with Doppler study on the 5th and 21st days of the menstrual cycle was performed in 457 women of reproductive age who took part in combat operations and suffered a concussion. 246 patients of these persons with a history of trauma without post-concussion syndrome were included in the comparison group, 211 women with consequences of concussion in the form of post-concussion syndrome – in the main group. The control group included 30 healthy civilian women of reproductive age.

The concentration of progesterone in blood serum was studied in all subjects on the 5th and 21st days of the menstrual cycle. The average age of women was 37.08 ± 4.23 years. The period of stay in the combat zone was 60.26 ± 42.21 months, the time since the traumatic brain injury (concussion) was 18.8 ± 9.2 months.

Results. In patients of the main group without hyperplastic processes of the endometrium the M-echo thickness on the 21st day of the menstrual cycle was 1.12 times less ($p < 0.001$) than in the control group, and 1.15 times less in patients in the comparison group ($p < 0.001$). In 20.71 % of women with a contusion during combat operations, there is an inferior secretory transformation of the endometrium with increased echogenicity only in the peripheral parts of the M-echo with a hypoechoic zone in the center, in 13.81 % of patients there are no secretory changes in the endometrium on echograms, which manifested

by the preservation on the 21st day of its three-layer construction, typical for the preovulatory period, with a hypoechoic functional layer. Intrauterine synechiae are formed in 10.95 % of women who suffered contusions during combat operations, hyperplastic endometrial processes – 30.24 % of women, 12.3 8% of which had hyperplasia, 17.86 % – endometrial polyps. In patients who suffered a contusion during combat operations a decrease in the vascularization of the corpus luteum with a significant increase in the resistance index of blood flow in the corpus luteum by 1.27 times and a decrease in the maximum systolic velocity by 1.19 times was, in the subjects of the main group compared to women of the comparison group – 1.07 ($p<0.01$) and 1.05 ($p<0.01$) times, respectively. On the 21st day of the menstrual cycle in women who took part in combat operations and had concussion, a correlation between the level of serum progesterone and the index of blood flow resistance in the corpus luteum – $r=-0.76$, $p<0.05$, as well as maximum systolic blood flow velocity - $r=0.70$, $p<0.05$ was established.

Conclusions. According to the ultrasound examination of the pelvic organs for women of reproductive age who took part in combat operations and suffered a concussion, ultrasound changes in the structure of the tissues of the pelvic organs and their vascularization are typical, in particular, the thickening of the M-echo on the 21st day of the menstrual cycle, and in a third of cases – the presence of hyperplastic changes of the endometrium.

Keywords: reproductive health, women veterans, post-concussion syndrome, endometrial structure.

Уранці 24 лютого 2022 року росія розпочала повномасштабну війну проти України, яка є продовженням російсько-української війни, розпочатої локально у 2014 році. Ще у жовтні 2021 року збройні сили України (ЗСУ) налічували 31 тис. жінок-військовослужбовиць. Зараз у ЗСУ їх 38 тис., а ще близько 12 тис. – цивільні жінки, що вступили до армії України.

Постійне перебування у стані страху, у ситуації невизначеності майбутнього дуже сильно впливає на емоційний стан жіночої половини населення. Однією з проблем, що існує за наявності військових дій, – це умови перебування, які не пристосовані для збереження здоров'я в цілому та жіночого репродуктивного здоров'я зокрема. Це негативно впливає на репродуктивну функцію та значно знижує відсоток настання бажаної вагітності у подальшому.

Війна виснажує психологічно та фізично. Згідно з останніми офіційними статистичними даними, серед всіх поранень, що отримують під час війни, близько 40% припадає у першу чергу на ураження голови. Під час війни складно назвати точну цифру людей, які зазнавали контузії, зокрема через те, що ця травма великою мірою стосується ураження нервової системи, яке не завжди одразу діагностують.

Контузія може з'явитися від ударної хвилі від вибуху або удару людини об воду чи землю. На сьогодні доведено, що більше 30% контузій має тенденцію до розвитку посттравматичного стресового розладу (ПТСР) – термін, який використовують закордонні автори, або постконтузійного синдрому (ПС) – термін, що використовують в Україні [8,18].

Після початку активної фази війни України з РФ кожен українець, незалежно від статі та віку, опинився у групі ризику розвитку ПТСР. Жінки вдвічі більше схильні до розвитку ПТСР, ніж чоловіки: близько 8% чоловіків і 20% жінок, які пережили травматичні події.

«Післявоєнний синдром» – це повторюваний (більше 1 міс), нав'язливий спогади про травматичну та/або стресову подію. Зазвичай цей розлад виникає протягом 6 міс після події, що стала його причиною. Сьогодні не слід недооцінювати роль постконтузійного стресового розладу у порушенні репродуктивного здоров'я та у виникненні проблем із зачаттям і його негативний вплив на подальшу динаміку лікування у випадках встановлення діагнозу безпліддя [3, 5, 14–18].

Відомий тезис, що від стану репродуктивного здоров'я населення залежить здоров'я майбутніх по-

колінь, є надзвичайно актуальним в умовах сьогодення, оскільки незважаючи на значні зусилля лікарів та владних структур нашої держави існують певні проблеми у вирішенні питань стану репродуктивного здоров'я, зокрема у жінок [1–6]. Важливим критерієм оцінювання репродуктивного здоров'я населення є показники народжуваності, материнської та малюкової захворюваності і смертності [7–11].

Одним з основних факторів, що визначають фертильність жінки, є імплантаційна здатність ендометрія. На фоні стресу та ПТСР у жінки виникають зміни гормонального фону та морфофункціональні зміни ендометрія, що своєю чергою негативно впливають на репродуктивне здоров'я жінок в Україні. Статистично доведено, що саме гіперпластичні зміни ендометрія у 70–80% є причиною безпліддя у жінок репродуктивного віку [19–25].

Мета дослідження: вивчення особливостей сонографічної картини у жінок репродуктивного віку, які брали участь у бойових діях та зазнали контузії.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Дослідження проводилось на базі кафедри акушерства, гінекології і репродуктології та у відділенні планування сім'ї та допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ) з кабінетом ендокринної гінекології та денним стаціонаром Клініки репродуктивних технологій Українського державного інституту репродуктології Національного університету охорони здоров'я (НУОЗ) України імені П.Л. Шупика.

Вивчено особливості сонографічної картини у 457 жінок репродуктивного віку, які брали участь у бойових діях та зазнали контузії і яким на 5-й та 21-й день менструального циклу (МЦ) було проведено комплексне обстеження органів репродуктивної системи, що включало ультразвукове дослідження органів малого таза із доплерометрією. З них 246 пацієнток репродуктивного віку з травмою в анамнезі без ПС увійшли до групи порівняння (П); 211 жінок репродуктивного віку, які мають наслідки контузії у формі ПС, – до основної групи (О). До контрольної групи (К) включено 30 умовно здорових цивільних жінок репродуктивного віку.

Середній вік обстежених жінок становив $37,08\pm 4,23$ року. Термін перебування у зоні бойових дій – $60,26\pm 42,21$ місяця, час з моменту отримання травматичного пошкодження мозку (контузії) – $18,8\pm 9,2$ місяця.

Критеріями відбору жінок, включених у дослідження, були наявність контузії в анамнезі, нереалізовані репродуктивні плани; вік від 20 до 40 років; нормоспермія у чоловіка; відсутність настання вагітності протягом року після досягнення ремісії основного захворювання. Критерієм включення в основну групу був ПС як наслідок перенесеної контузії під час бойових дій. Критерієм включення у групу порівняння була відсутність ПС, але наявність контузії під час бойових дій.

В обстежених пацієнток детально вивчено скарги, гінекологічний, акушерський, соматичний, алергологічний та інфекційний анамнез. Стан зовнішніх і внутрішніх статевих органів оцінювали під час гінекологічного бімануального дослідження та огляду шийки матки у дзеркала. В усіх жінок було проведено повне лабораторне дослідження: загальні аналізи крові, сечі, біохімічний аналіз крові, коагулограма, визначення групи та резусу крові.

Радіоімунологічні методи використовували для визначення вмісту гіпофізарних гормонів у сироватці периферійної крові.

Кров для визначення прогестерону (П) забирали на 5-й та 21-й день МЦ.

Інструментальні методи. Інструментальне обстеження жінок включало УЗД, доплерографію.

Соноскопію та доплерографію проводили за стандартною методикою із застосуванням трансабдомінального і трансвагінального конвексних датчиків з частотою 3,5 та 5 МГц за допомогою ультразвукових апаратів, забезпечених приладами з доплерівським блоком пульсуючої хвилі і функцією кольорового доплерівського каптажу та можливістю подальшого комп'ютерного оброблення доплерограм.

Електронна база первинних даних створена за допомогою програми електронних таблиць Microsoft

Excel 2010. Розрахунки проводили за допомогою програмного пакета Excel (Microsoft Office XP, S/N T24GR-X4YWV-DJJ6Q-92PQ2-4VMG8), окремих модулів функцій Excel, створених у редакторі Visual Basic, а також програмного пакета STATISTICA 6,0 Stat Soft Inc. S/N 31415926535888.

Під час статистичного оброблення даних використано методи варіаційної статистики (середня арифметична, медіана, стандартне відхилення) та характеристики частотного розподілу якісних ознак (n, %). Для порівняльного аналізу кількісних параметрів досліджуваних характеристик застосовували двосторонній t-тест та критерій Манна-Уїтні. Вибір параметричних чи непараметричних критеріїв аналізу базувався на визначенні характеру розподілу даних (за критерієм Шапіро-Уїлка) [11, 13].

Характер взаємозв'язків між досліджуваними параметрами оцінювали за допомогою кореляційно-регресійного аналізу. Усі результати визначали як статистично значущі за граничного рівня похибки не вище 5% ($p < 0,05$).

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

За даними сонографії, розміри матки в обстежених групах жінок, що зазнали контузії під час бойових дій, не відрізнялися (табл. 1).

Товщина М-ехо у групі жінок, що зазнали контузії під час бойових дій, перевищувала таку у групі К на 5-й день МЦ в 1,25 ($p < 0,0001$) і на 21-й день – в 1,06 ($p < 0,02$) раза за рахунок наявності у пацієнток груп О і П гіперпластичних процесів ендометрія – відповідно у 68 (32,24%) і 59 (23,98%) випадках ($p > 0,05$). Тому була проаналізована товщина ендометрія у пацієнток обстежених груп без наявності гіперпластичних процесів (табл. 2).

Таблиця 1

Розміри маток обстежених пацієнток, М±m

Група	Д _{1м} на 5-й день МЦ, см	Д _{2м} на 5-й день МЦ, см	Д _{3м} на 5-й день МЦ, см	М-ехо на 5-й день МЦ, мм	М-ехо на 21-й день МЦ, мм
Жінки з контузією в анамнезі, n=457	5,20±0,02	3,65±0,02	4,89±0,02	5,99±0,11 ^к	14,09±0,15 ^к
О – жінки з контузією в анамнезі та ПС, n=211	5,24±0,03	3,70±0,02	4,91±0,04	6,16±0,15 ^к	13,57±0,22 ^{к,т}
П – жінки з контузією в анамнезі без ПС, n=246	5,16±0,03	3,61±0,03	4,88±0,03	5,82±0,14 ^к	14,62±0,19 ^{к,с}
К – цивільні жінки без контузії в анамнезі, n=30	5,13±0,07	3,58±0,06	4,81±0,05	4,79±0,19	13,24±0,30

Примітки: 1) ^{к,с,т} – статистично вірогідна різниця щодо показників груп К, О, П; $p < 0,05$; 2) статистично вірогідної різниці між групами К, О, П не було; $p > 0,05$.

Таблиця 2

Розміри М-ехо пацієнток без наявності гіперпластичних процесів ендометрія, М±m

Група	М-ехо на 5-й день МЦ, мм	М-ехо на 21-й день МЦ, мм
Жінки з контузією в анамнезі, n=457	4,80±0,06	12,74±0,14
О – жінки з контузією в анамнезі та ПС, n=211	4,86±0,07	11,84±0,13 ^{к,т}
П – жінки з контузією в анамнезі без ПС, n=246	4,74±0,08	13,62±0,21 ^с
К – цивільні жінки без контузії в анамнезі, n=30	4,79±0,19	13,24±0,30

Примітки: 1) ^{к,с,т} – статистично вірогідна різниця щодо показників груп К, О, П; $p < 0,05$; 2) статистично вірогідної різниці між групами О та П не було; $p > 0,05$.

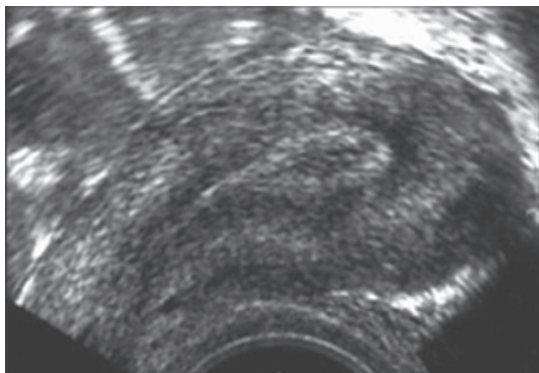


Рис. 1. Сонограма матки пацієнтки, що зазнала контузії під час бойових дій. Неповноцінна секреторна трансформація ендометрія у формі підвищення ехогенності тільки у периферійних відділах М-ехо з гіпоехогенною зоною у центрі у середню секреторну фазу МЦ (21-й день)

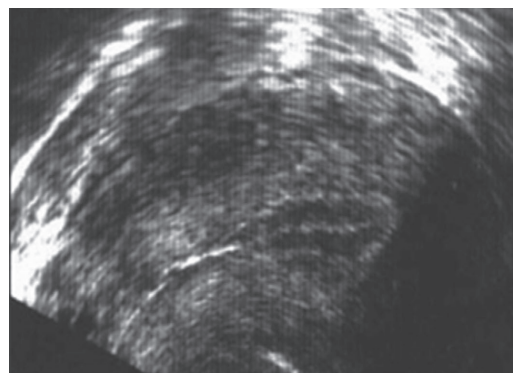


Рис. 2. Сонограма матки пацієнтки, що зазнала контузії під час бойових дій. Відсутність секреторних змін в ендометрії зі збереженням його тришарової будови, типової для передовуляційного періоду, з гіпоехогенним функціональним шаром у середню секреторну фазу МЦ

Як видно з табл. 2, у пацієнок, що зазнали контузії під час бойових дій, без наявності гіперпластичних процесів ендометрія М-ехо на 5-й день МЦ за товщиною не відрізнялося, тоді як на 21-й день МЦ у пацієнок з ПС як наслідок контузії товщина М-ехо була менше за таку у контролі в 1,12 раза ($p < 0,0001$) і в групі без ПС як наслідок контузії – в 1,15 раза ($p < 0,0001$).

У 111 (24,35%) пацієнок, що зазнали контузії під час бойових дій, спостерігалися відхилення в ехоструктурі ендометрія, які характеризувалися неповноцінною секреторною трансформацією ендометрія у формі підвищення ехогенності тільки у периферійних відділах М-ехо з гіпоехогенною зоною у центрі (рис. 1). У 63 (13,71%) пацієнок секреторні зміни ендометрія на ехограмах були відсутні, що проявлялося збереженням його тришарової будови, типової для передовуляційного періоду, з гіпоехогенним функціональним шаром (рис. 2).

У контрольній групі у всіх жінок ендометрій мав підвищену ехогенність, що свідчило про його адекватну секреторну трансформацію.

У 111 (24,35%) пацієнок, що зазнали контузії під час бойових дій, з гістологічно підтвердженим хронічним ендометритом товщина М-ехо на 5-й день МЦ становила $4,58 \pm 0,15$ мм (рис. 3), на 21-й – $12,86 \pm 0,26$ мм і вірогідно не відрізнялася від такої у контролі, хоча у частини пацієнок спостерігалося його потовщення, нерівний контур, нерівномірність лінії змикання переднього та заднього листків ендометрія і гіперехогенна структура у проліферативну фазу МЦ (рис. 4).

Атрофічний ендометрит реєстрували у 7 (1,42%) пацієнок (рис. 5). Для нього було характерним стоншене М-ехо з гіперехогенними включеннями, нерівним контуром, нерівномірним розширенням порожнини матки, відсутністю секреторної трансформації у II фазу МЦ.

У частини хворих з хронічним ендометритом фіксували поодинокі (рис. 6) або множинні (рис. 7) гіперехогенні включення у проекції базального шару.



Рис. 3. Сонограма матки пацієнтки, що зазнала контузії під час бойових дій, з хронічним ендометритом у проліферативну фазу МЦ. Тришарове М-ехо нормальних розмірів з нерівномірною ехогенністю базального шару ендометрія



Рис. 4. Сонограма матки пацієнтки, що зазнала контузії під час бойових дій, із хронічним ендометритом. Потовщене М-ехо з гіперехогенною структурою, нерівним контуром у проліферативну фазу МЦ

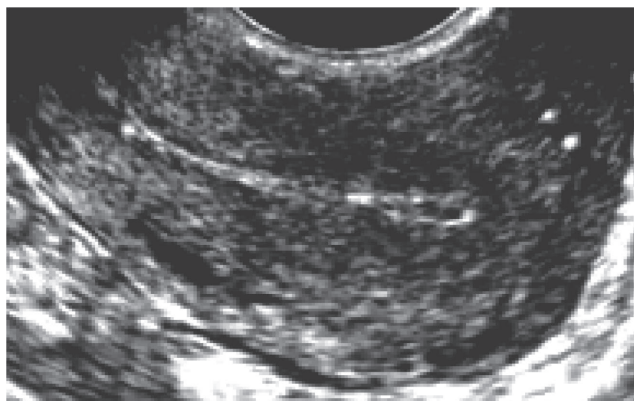


Рис. 5. Сонограма матки пацієнтки, що зазнала контузії під час бойових дій, із хронічним атрофічним ендометритом. Стоншене М-ехо з гіперехогенними включеннями, нерівним контуром, нерівномірним розширенням порожнини матки

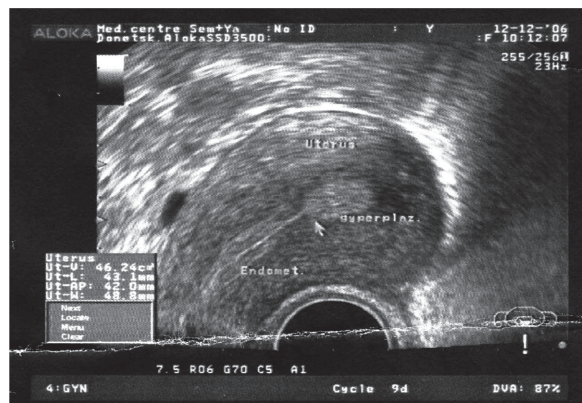


Рис. 8. Сонограма матки пацієнтки, що зазнала контузії під час бойових дій, із гістологічно підтвердженим хронічним ендометритом, гіперехогенними включеннями і синехіями у середній частині, внаслідок чого М-ехо має гантелеподібну форму

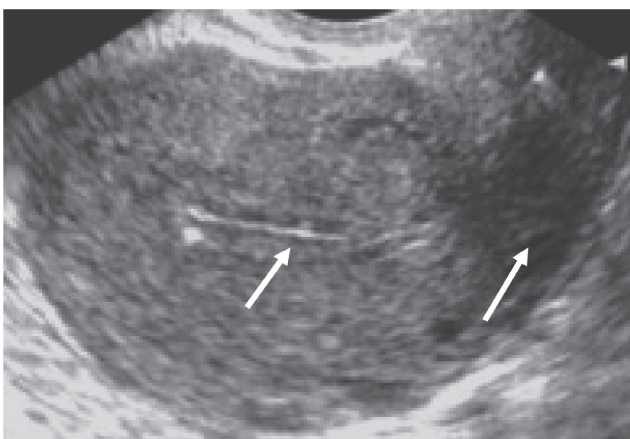


Рис. 6. Сонограма матки пацієнтки, що зазнала контузії під час бойових дій із хронічним ендометритом. Поодинокі гіперехогенні включення у проекції базального шару

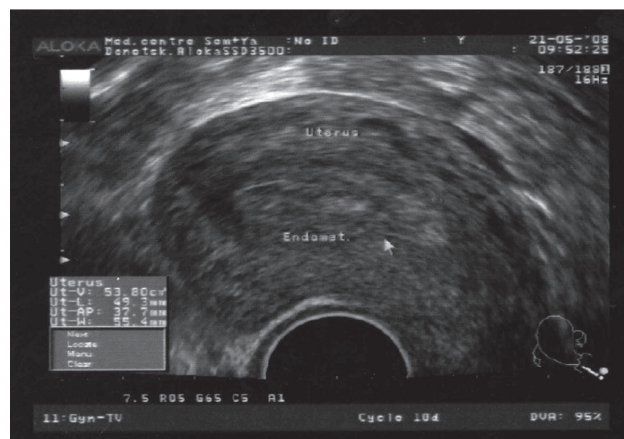


Рис. 9. Сонограма матки пацієнтки, що зазнала контузії під час бойових дій, із гіперплазією ендометрія. Ендометрій тришаровий, неоднорідної структури з множинними гіпо- і гіперехогенними включеннями

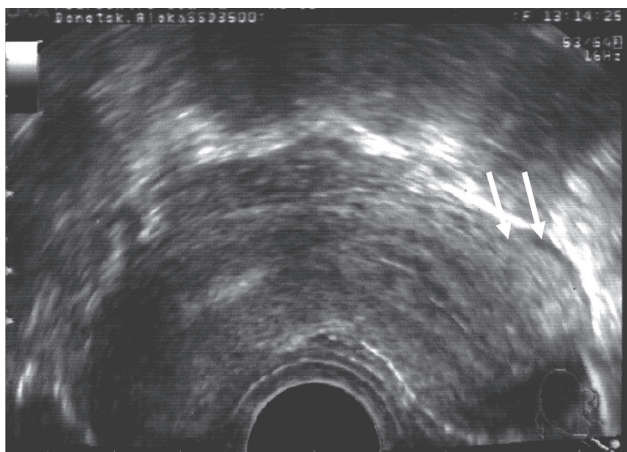


Рис. 7. Сонограма матки пацієнтки, що зазнала контузії під час бойових дій, із хронічним ендометритом. Множинні гіперехогенні включення у проекції базального шару з формуванням ефекту гіперехогенного обідка



Рис. 10. Сонограма матки пацієнтки з ПС. М-ехо розширене до 20 мм, поліподібна гіперплазія ендометрія з формуванням множинних гіперехогенних включень



Рис. 11. Сонограма матки пацієнтки, що зазнала контузії під час бойових дій, із поліпом ендометрія у середній третині на тлі недостатньої секреторної трансформації ендометрія

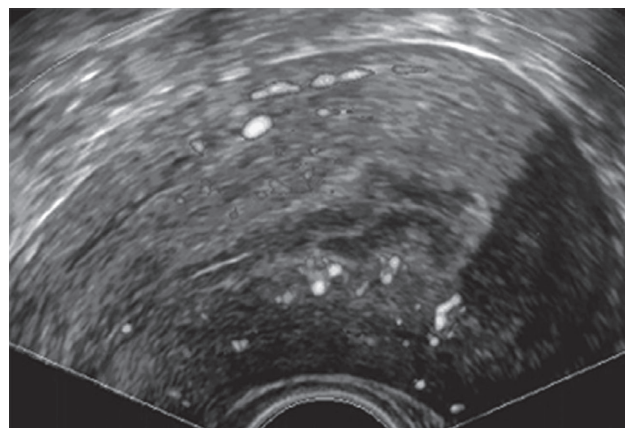


Рис. 13. Допплерограма матки пацієнтки, що зазнала контузії під час бойових дій, з гістологічно підтвердженим хронічним ендометритом. Режим енергетичного картування

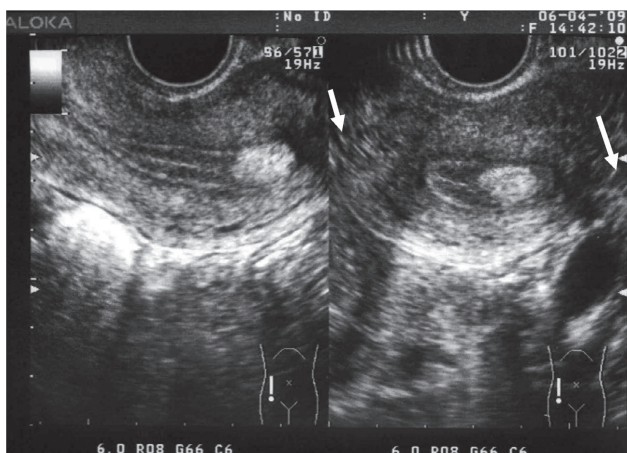


Рис. 12. Сонограма матки пацієнтки, що зазнала контузії під час бойових дій, із гіперехогенним поліпом ендометрія неправильної форми у дні матки

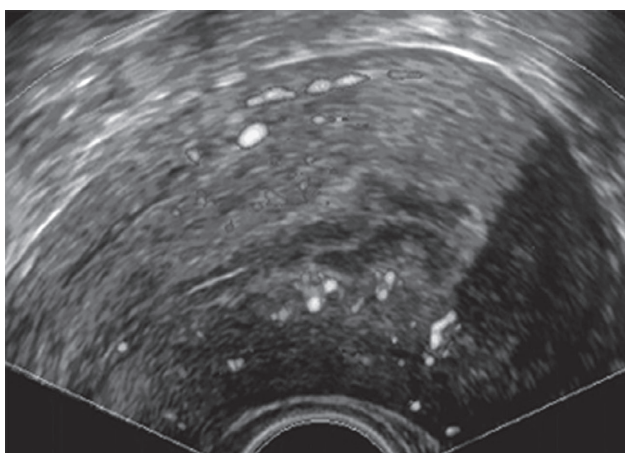


Рис. 14. Допплерограма матки пацієнтки, що зазнала контузії під час бойових дій, з гістологічно підтверженою гіперплазією ендометрія. Режим енергетичного картування

Внутрішньоматкові синехії на тлі хронічного ендометриту сформувалися у 50 (10,87%) пацієнток, що зазнали контузії під час бойових дій і мали різну ехографічну картину, але у більшості випадків деформували маткову порожнину у формі гіперехогенних смуг або зрощень передньої та задньої стінок матки (рис. 8).

Гіперпластичні процеси ендометрія серед обстежених пацієнток, що зазнали контузії під час бойових дій, реєстрували у 137 (30,02%) випадках, на ехограмах вони були представлені як різних розмірів М-ехо неоднорідної структури. У 56 (12,29%) випадках це була гіперплазія ендометрія (рис. 9, 10), у 81 (17,73%) – поліп (рис. 11, 12).

У деяких випадках гіперплазію ендометрія і хронічний ендометрит можна було розрізнити тільки після гістологічного дослідження зразків ендометрія, як на рис. 1, 4, 7, 8.

За даними дослідження специфічних доплерометричних ознак хронічного ендометриту (рис. 13)

гіперпластичних процесів ендометрія у пацієнток, що зазнали контузії під час бойових дій, не виявлено (рис. 14).

У всіх обстежених пацієнток, що зазнали контузії під час бойових дій, яєчники мали середні розміри у межах референсних значень на 5-й день МЦ, але все ж перевищували такі у контролі (табл. 3): довжина правого яєчника – в 1,06 раза ($p < 0,002$), лівого – в 1,08 раза ($p < 0,0005$); товщина правого яєчника – в 1,12 раза ($p < 0,0001$), лівого – в 1,08 раза ($p < 0,04$); ширина правого яєчника – в 1,14 раза ($p < 0,0001$), лівого – в 1,12 раза ($p < 0,0001$).

У жінок з ПС внаслідок перенесеної контузії деякі розміри яєчників вірогідно перевищували такі у пацієнток без ПС: довжина правого яєчника – в 1,03 раза ($p < 0,0004$), лівого – в 1,02 раза ($p < 0,003$); товщина правого яєчника – в 1,05 раза ($p < 0,0005$), лівого – в 1,12 раза ($p < 0,0001$); ширина правого яєчника – в 1,06 раза ($p < 0,01$), лівого – в 1,09 раза ($p < 0,002$).

Розміри яєчників пацієнток обстежених груп на 5-й день МЦ, М±m

Група	D ₁ , см		D ₂ , см		D ₃ , см	
	Правий	Лівий	Правий	Лівий	Правий	Лівий
Жінки з контузією в анамнезі, n=457	3,37±0,02 ^к	3,29±0,01 ^к	1,78±0,02 ^к	1,67±0,02 ^к	1,64±0,01 ^к	1,59±0,01 ^к
О – жінки з контузією в анамнезі та ПС, n=211	3,42±0,02 ^{к,Т}	3,33±0,02 ^{к,Т}	1,87±0,03 ^{к,Т}	1,76±0,04 ^{к,Т}	1,69±0,02 ^{к,Т}	1,65±0,02 ^{к,Т}
П – жінки з контузією в анамнезі без ПС, n=246	3,32±0,02 ^{к,С}	3,25±0,02 ^{к,С}	1,68±0,02 ^{к,С}	1,57±0,02 ^{к,С}	1,59±0,02 ^{к,С}	1,53±0,02 ^{к,С}
К – цивільні жінки без контузії в анамнезі, n=30	3,19±0,05	3,05±0,06	1,59±0,04	1,54±0,05	1,44±0,03	1,42±0,03

Примітки: 1) ^{к,С,Т} – статистично вірогідна різниця щодо показників груп К, О,П; p<0,05; 2) статистично вірогідної різниці між групами О та П не було; p>0,05.

Таблиця 4

Об'єм яєчників на 5-й день МЦ та максимальний діаметр жовтого тіла на 21-й день МЦ у пацієнток обстежених груп, М±m

Група	Об'єм яєчника на 5-й день МЦ, см ³		Максимальний діаметр жовтого тіла на 21-й день МЦ, мм
	Правий	Лівий	
Жінки з контузією в анамнезі, n=457	4,62±0,04 ^к	4,38±0,08 ^к	16,66±0,08 ^к
О – жінки з контузією в анамнезі та ПС, n=211	4,87±0,07 ^{к,Т}	4,86±0,13 ^{к,Т}	16,08±0,09 ^{к,Т}
П – жінки з контузією в анамнезі без ПС, n=246	4,35±0,05 ^{к,С}	3,90±0,06 ^{к,С}	17,24±0,11 ^{к,С}
К – цивільні жінки без контузії в анамнезі, n=30	3,89±0,09	3,34±0,15	18,06±0,08

Примітки: 1) ^{к,С,Т} – статистично вірогідна різниця щодо показників груп К, О,П; p<0,05; 2) статистично вірогідної різниці між групами О та П не було; p>0,05.

Таблиця 5

Деякі показники спектральної доплерометрії кровотоку у жовтому тілі та рівень сироваткового П на 21-й день МЦ у пацієнток обстежених груп, М±m

Група	Індекс резистентності	Максимальна систолічна швидкість, см/с	Рівень сироваткового П, нмоль/л
Жінки з контузією в анамнезі, n=457	0,57±0,00 ^к	11,39±0,07 ^к	38,02±0,68 ^к
О – жінки з контузією в анамнезі та ПС, n=211	0,59±0,01 ^{к,Т}	11,14±0,09 ^{к,Т}	35,40±0,95 ^{к,Т}
П – жінки з контузією в анамнезі без ПС, n=246	0,55±0,01 ^{к,С}	11,65±0,10 ^{к,С}	40,71±0,94 ^{к,С}
К – цивільні жінки без контузії в анамнезі, n=30	0,45±0,01	13,52±0,24	55,01±1,32

Примітки: 1) ^{к,С,Т} – статистично вірогідна різниця щодо показників груп К, О,П; p<0,05; 2) статистично вірогідної різниці між групами О та П не було; p>0,05.

Відповідно об'єми яєчників у пацієнток, що зазнали контузії під час бойових дій, знаходилися за розмірами у межах референсних значень, але перевищували такі у контролі: середній об'єм правого яєчника на 5-й день МЦ – в 1,19 раза (p<0,0001), лівого – в 1,31 раза (p<0,0001) (табл. 4). Об'єм яєчників у жінок з ПС порівняно з пацієнтками без ПС був відповідно більше: правий – в 1,12 раза (p<0,0001) і лівий – в 1,25 (p<0,0001) раза.

Обстежені жінки розрізнялися за розмірами максимального діаметра жовтого тіла на 21-й день МЦ (див. табл. 4). У групі пацієнток, що зазнали контузії під час бойових дій, він у середньому становив 16,65±0,08 мм і був менший за такий у контролі в 1,08 (p<0,0001) рази. У жінок з ПС максимальний діаметр жовтого тіла на 21-й день МЦ дорівнював 16,08±0,09 мм і був менший за такий у пацієнток без ПС (17,23±0,11 мм) в 1,07 (p<0,0001) раза.

У пацієнток, що зазнали контузії під час бойових дій, відзначали зниження васкуляризації жовтого тіла, найбільш виражене у групі з ПС (рис. 15).



Рис. 15. Допплерограма жовтого тіла пацієнтки, що зазнала контузії під час бойових дій, на 21-й день МЦ. Зниження васкуляризації жовтого тіла

Вивчення під час спектральної доплерометрії кривих швидкостей кровотоку в артеріях жовтого тіла виявило підвищення індексу резистентності більше ніж 0,5 та зниження максимальної систолічної швидкості кровотоку порівняно з контрольною групою (табл. 5). Індекс резистентності кровотоку у жовтому тілі у пацієнток, що зазнали контузії під час бойових дій, був вище за такий у контролі в 1,27 раза ($p < 0,0001$), а в групі з ПС перевищував такий у групі без ПС в 1,07 раза ($p < 0,01$).

Максимальна систолічна швидкість кровотоку у пацієнток, що зазнали контузії під час бойових дій, була нижчою за таку у контролі в 1,19 раза ($p < 0,0001$), а у групі з ПС меншою за таку у групі без ПС в 1,05 раза ($p < 0,01$).

При зіставленні отриманих даних встановлена кореляційна залежність між рівнем сироваткового П на 21-й день МЦ та індексом резистентності кровотоку у жовтому тілі на 21-й день МЦ – $r = -0,76$, $p < 0,05$, а також максимальною систолічною швидкістю кровотоку – $r = 0,70$, $p < 0,05$.

За результатами сонографії у пацієнток, що зазнали контузії під час бойових дій, з ПС та без гіперпластичних процесів ендометрія спостерігається товщина М-ехо на 21-й день МЦ менша за таку у контролі в 1,12 раза ($p < 0,0001$) і в групі без ПС – в 1,15 раза ($p < 0,0001$).

У 20,71% пацієнток, що зазнали контузії під час бойових дій, спостерігається неповноцінна секреторна трансформація ендометрія з підвищенням ехогенності тільки у периферійних відділах М-ехо з гіпоехогенною зоною у центрі. У 13,81% пацієнток секреторні зміни ендометрія на ехограмах відсутні, що проявляється збереженням на 21-й день МЦ його тришарової будови, типової для передовуляційного періоду, з гіпоехогенним функціональним шаром.

У 24,52% пацієнток, що зазнали контузії під час бойових дій, з гістологічно підтвердженням хронічним ендометритом реєстрували нерівний контур М-ехо, нерівномірність лінії змикання переднього та заднього листків ендометрія, гіперехогенну структуру у пролі-

феративну фазу МЦ, поодинокі або множинні гіперехогенні включення у проекції базального шару. Атрофічний ендометрит спостерігається у 0,95% пацієнток і характеризується стоншеним М-ехо з гіперехогенними включеннями, нерівним контуром, нерівномірним розширенням порожнини матки, відсутністю секреторної трансформації у II фазу МЦ.

Внутрішньоматкові синехії формуються у 10,95% пацієнток, що зазнали контузії під час бойових дій, і деформують маткову порожнину у формі гіперехогенних смуг або зрощень передньої та задньої стінки матки.

Гіперпластичні процеси ендометрія у пацієнток, що зазнали контузії під час бойових дій, реєструють у 30,24% випадків, з яких у 12,38% – гіперплазію, у 17,86% – поліп ендометрія.

У пацієнток, що зазнали контузії під час бойових дій, яєчники за розмірами перевищують такі у контролі: середній об'єм правого яєчника на 5-й день МЦ – в 1,19 раза ($p < 0,0001$), лівого – в 1,31 раза ($p < 0,0001$). Об'єм яєчників у жінок з ПС порівняно з пацієнтками без ПС більший: правий – в 1,12 раза ($p < 0,0001$) і лівий – в 1,25 раза ($p < 0,0001$).

У групі пацієнток, що зазнали контузії під час бойових дій, максимальний діаметр жовтого тіла на 21-й день МЦ менший за такий у контролі в 1,08 ($p < 0,0001$) раза, у жінок з ПС порівняно з пацієнтками без ПС – в 1,07 ($p < 0,0001$) раза.

ВИСНОВКИ

У пацієнток, що зазнали контузії під час бойових дій, відзначено зниження васкуляризації жовтого тіла з підвищенням індексу резистентності кровотоку у жовтому тілі в 1,27 раза ($p < 0,0001$) і зниженням максимальної систолічної швидкості в 1,19 раза ($p < 0,0001$), у пацієнток з ПС порівняно з жінками без ПС – відповідно в 1,07 ($p < 0,01$) раза та в 1,05 ($p < 0,01$) раза.

Існує кореляційна залежність між рівнем сироваткового П на 21-й день МЦ та індексом резистентності кровотоку у жовтому тілі на 21-й день МЦ – $r = -0,76$, $p < 0,05$, а також максимальною систолічною швидкістю кровотоку – $r = 0,70$, $p < 0,05$.

Відомості про автора

Сербенюк Анастасія Валеріївна – канд. мед. наук, акушер-гінеколог, Клініка репродуктивних технологій, Український державний інститут репродуктології, Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, м. Київ; тел.: (050) 555-41-44. *E-mail: Anastasia.serbenyuk@gmail.com*
ORCID: 0000-0002-7212-2678

Information about author

Serbeniuk Anastasia V. – MD, PhD, Obstetrician-Gynecologist, Clinic of Reproductive Technologies, Ukrainian State Institute of Reproductology, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv; tel.: (050) 555-41-44. *E-mail: Anastasia.serbenyuk@gmail.com*
ORCID: 0000-0002-7212-2678

ПОСИЛАННЯ

- Dakhno FV, Kaminsky W, editors. Additional reproductive technologies without the need for a trial: an introductory guide for hearing care physicians. (f-tiv) postdiploma. illumine. Kyiv; 2011. 320 p.
- Donskoy BV. Immune factors in reproduction. Forecasting the success of the reproductive process. Medical aspects of women's health. 2014;(4):53-9.
- Kaminsky W, Pryadko NG. Medicosocial and legislative aspects of medical abortion in Ukraine. *Reprod endocrine*. 2014;(3):30-5.
- Chaika VK, Chaika AV, Nosenko EN, et al. Endometrial receptivity in infertile patients. Donetsk: Knowledge, Donetsk branch; 2011. 243 p.
- American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: DSM-5 [Internet]. United States America: American Psychiatric Association; 2013. doi: 10.1176/appi.books.9780890425596. Available from: <https://dsm.psychiatryonline.org/doi/book/10.1176/appi.books.9780890425596>.
- Astahov VM, Batsyleva OV, Puz IV. Psihodiagnostika v reproduktyvnoy meditsini. Vinnitsa: OOO Nilan-LTD; 2016. 380 p.
- Bourgain C, Devroey P. Histologic and functional aspects of the endometrium.

- trium in the implantatory phase. *Gynecol Obstet Invest.* 2007;64(3):131-3. doi: 10.1159/000101735.
8. Chen J, Yu J. Sex Differences in Genetic and Environmental Influences on Adolescent Depressive Symptoms: A Meta-Analytic Review. *Depress Res Treat.* 2015;2015:476238. doi: 10.1155/2015/476238.
9. Daskalakis NP, Lehrner A, Yehuda R. Endocrine aspects of post-traumatic stress disorder and implications for diagnosis and treatment. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2013;42:503-13. doi: 10.1016/j.ecl.2013.05.004.
10. Galatzer-Levy IR, Steenkamp MM, Brown AD, Qian M, Inslicht S, Henn-Haase C, et al. Cortisol response to an experimental stress paradigm prospectively predicts long-term distress and resilience trajectories in response to active police service. *J Psychiatr Res.* 2014;56:36-42. doi: 10.1016/j.jpsychires.2014.04.020.
11. Granot I, Gnainsky Y, Dekel N. Endometrial inflammation and effect on implantation improvement and pregnancy outcome. *Reprod.* 2012;144(6):661-8. doi: 10.1530/REP-12-0217.
12. Karam EG, Friedman Matthew J, Hill ED, Kessler RC, McLaughlin KA, Petukhova M, et al. Cumulative traumas and risk thresholds: 12-month PTSD in the World Mental Health (WMH) surveys. *Depress Anxiety.* 2014;31(2):130-42. doi: 10.1002/da.22169.
13. Li TC. Evidencebased management of the couple with recurrent implantation failure. *ESHRE.* 2012;21:88.
14. Neumeister A, Seidel J, Ragen BJ, Pietrzak RH. Translational evidence for a role of endocannabinoids in the etiology and treatment of posttraumatic stress disorder. *Psychoneuroendocrinol.* 2015;51:577-84. doi: 10.1016/j.psyneuen.2014.10.012.
15. O'Donovan A, Slavich GM, Epel ES, Neylan TC. Exaggerated neurobiological sensitivity to threat as a mechanism linking anxiety with increased risk for diseases of aging. *Neurosci. Biobehav Rev.* 2013;37(1):96-108. doi: 10.1016/j.neubiorev.2012.10.013.
16. Parsons RG, Ressler KJ. Implications of memory modulation for post-traumatic stress and fear disorders. *Nat Neurosci.* 2013;16:146-53. doi: 10.1038/nn.3296.
17. Rauch SA, King AP, Abelson J, Tuerk PW, Smith E, Rothbaum BO, et al. Biological and symptom changes in posttraumatic stress disorder treatment: a randomized clinical trial. *Depress Anxiety.* 2015;32(3):204-12. doi: 10.1002/da.22331.
18. Trzaskowski M, Mehta D, Peyrot WJ, Hawkes D, Davies D, Howard DM, et al. Quantifying between-cohort and between-sex genetic heterogeneity in major depressive disorder. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2019;180(6):439-47. doi: 10.1002/ajmg.b.32713.
19. Duits P, Cath DC, Lissek S, Hox JJ, Hamm AO, Engelhard IM, et al. Updated meta-analysis of classical fear conditioning in the anxiety disorders. *Depress Anxiety.* 2015;32(4):239-53. doi: 10.1002/da.22353.
20. Vermetten E, Baker D, Yehuda R. New findings from prospective studies. *Psychoneuroendocrinol.* 2015;51:441-3. doi: 10.1016/j.psyneuen.2014.11.017.
21. Walsh K, Nugent Nicole R, Kotte A, Amstadter AB, Wang S, Guille C, et al. Cortisol at the emergency room rape visit as a predictor of PTSD and depression symptoms over time. *Psychoneuroendocrinol.* 2013;38(11):2520-8. doi: 10.1016/j.psyneuen.2013.05.017.
22. Yehuda R, Pratchett LC, Elmes MW, Lehrner A, Daskalakis NP, Koch E, et al. Glucocorticoid-related predictors and correlates of post-traumatic stress disorder treatment response in combat veterans. *Interface Focus.* 2014;4(5):20140048.
23. Yehuda R, Daskalakis NP, Lehrner A, Desarnaud F, Bader HN, Makotkine I, Flory JD, et al. Influences of maternal and paternal PTSD on epigenetic regulation of the glucocorticoid receptor gene in Holocaust survivor offspring. *Am J Psychiatry.* 2014;171:872-80. doi: 10.1176/appi.ajp.2014.13121571.
24. Young SL. Oestrogen and progesterone action on endometrium: a translational approach to understanding endometrial receptivity. *Reprod Biomed Online.* 2013 Nov;27(5):497-505. doi: 10.1016/j.rbmo.2013.06.010.
25. Zaporozhan VM. *Akusherstvo. Akusherstvo ta hinekoloziia: nats. pidruchnyk.* Kyiv: VSV Medytsyna; 2013. 1032 p.

Стаття надійшла до редакції 29.08.2022. – Дата першого рішення 02.09.2022. – Стаття подана до друку 07.10.2022

Ендометріоз. Чи можлива спонтанна вагітність при ендометріозі яєчників?

О.Я. Слободяник¹, А.С. Дем'яненко², О.Ю. Костенко¹, І.В. Поладич¹, І.В. Гужевська¹

¹Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ

²КНП «Перинатальний центр м. Києва»

Ендометріоз є однією з найактуальніших проблем у сучасній гінекології. Це захворювання часто призводить не лише до структурних та функціональних змін у репродуктивній системі, спричиняючи безпліддя (35–50 %), а й значно погіршує фізичне здоров'я у цілому, працездатність та може впливати на психоемоційний стан жінок. Оскільки дане захворювання спостерігають практично у кожній третій жінки і зберігається тенденція до зростання його частоти – ендометріоз залишається предметом особливого інтересу не лише для науковців, а й для практичних лікарів.

Попри величезну кількість наявної літератури на сьогодні немає жодного протоколу, міжнародного гайдлайну, у якому наведено єдині алгоритми діагностики та лікування ендометріозу з подальшою реалізацією репродуктивної функції. Експерти наголошують лише на індивідуальному підході до комплексного вирішення проблеми щодо віку жінки, локалізації та ступеня поширеності процесу, вираженості симптомів, стану фертильності та необхідності відновлення репродуктивної функції, наявності супутньої гінекологічної та соматичної патології, ефективності раніше проведеного лікування.

У статті наведено клінічний опис випадку спонтанної вагітності при двосторонньому ендометріозі яєчників, який діагностовано до вагітності, із сприятливими наслідками для породіллі та плода. Представлено ультразвуковий опис ендометріодних змін органів малого таза у динаміці вагітності. Авторами був розроблений індивідуальний план ведення пацієнтки відповідно до її молодого віку, високого оваріального резерву, що за наявності прохідності маткових труб та нормальних показників спермограми чоловіка можна розглядати як прогностичні фактори для оцінювання відповідної реакції яєчників при спонтанному зачатті.

У ході проведеного оперативного розродження (кесарева розтину) було виконано одночасно й хірургічне лікування ендометріозу яєчників. Пацієнтка з новонародженим були виписані під нагляд лікаря жіночої консультації у задовільному стані.

Ключові слова: ендометріоз яєчників, спонтанна вагітність, хірургічне лікування ендометріозу, кесарів розтин.

Endometriosis. Is spontaneous pregnancy possible with ovarian endometriosis?

O.Ya. Slobodianyuk, A.S. Demyanenko, O.Yu. Kostenko, I.V. Poladych, I.V. Guzhevskaya

Endometriosis is one of the most relevant problems in modern gynecology. This pathology often leads not only to structural and functional changes in the reproductive system and cause infertility (35-50 %), but also generally significantly worsens physical health, the work capacity and can affect the psycho-emotional state of women. As endometriosis is diagnosed in almost every third of women and there is a trend for its rate increase, it remains a subject of special interest not only for scientists, but also for practical doctors.

Despite of a lot of literature data, currently, there is no protocol, international guideline, which provides uniform algorithms for the diagnosis and treatment of endometriosis with subsequent realization of reproductive function. The experts pay attention to an individual approach for the comprehensive solution of the problem regarding the age of the woman, the localization and extent of the process, the severity of symptoms, the state of fertility and the necessity to restore reproductive function, the presence of concomitant gynecological and somatic pathology, and the effectiveness of previous treatment.

The article provides a clinical description of a case of spontaneous pregnancy with bilateral endometriosis of the ovaries, which was diagnosed before pregnancy, with favorable maternal and fetal outcomes. An ultrasound description of endometrioid changes in the pelvic organs during the pregnancy is presented. The authors developed an individual management plan for the patient in accordance with her young age, high ovarian reserve, which in the presence of patency of the fallopian tubes and normal indicators of the man's spermogram can be considered as prognostic factors for evaluating the appropriate reaction of the ovaries in case of spontaneous conception.

During the operative delivery (caesarean section), the surgical treatment of endometriosis of the ovaries was performed at the same time. The patient and the newborn were discharged from the hospital under the supervision of a gynecologist in a satisfactory condition.

Keywords: ovarian endometriosis, spontaneous pregnancy, surgical treatment of endometriosis, cesarean section.

Ендометріоз – патологічний процес, за якого за межами порожнини матки відбувається доброякісне розростання тканини, за морфологічними і функціональними властивостями подібної до ендометрія [1–4].

Частота – від 1 % до 50 % серед жінок репродуктивного віку (3-є місце після запальних захворювань і міоми матки) [5–7].

Ендометріоз, як і раніше, залишається загадкою для дослідників, тому що його етіологія і патогенез остаточно не встановлені.

При ендометріозі тканину, яка в нормі розташована в ендометрії матки і схожа на ендометрій, виявляють поза маткою. Ця тканина має менструальні властивості, може менструувати, але не назовні, а відповідно до локалізації патологічного процесу вглиб тканин, або створити утворення, яке називають ендометріома, яке склеює труби та спричинює сильні болісні відчуття.

Ендометріоз дуже підступна хвороба, багатоліка, неоднозначна [8–11, 14, 16–18].

Лікування ендометріозу має бути суворо індивідуальним. Не можна провести одну і ту саму операцію у різних пацієнток, хворих на ендометріоз, навіть якщо у них збігаються симптоми та перебіг патологічних процесів [12, 13, 15].

Найчастіше дане захворювання розвивається у яєчниках. До сьогодні точної причини захворювання не встановлено. У дослідників є лише кілька теорій, однак жодна з них ще не підтверджена науковими дослідженнями.

Найбільш популярною стала теорія метастазування патогенезу ендометріозу, яка стверджує, що кров потрапляє на яєчник під час менструації через маткові труби. Однак ця теорія не пояснює, чому розвивається ендометріоз яєчників, позаяк кров через маткові труби може потрапляти і у жінок без ендометріозу – у 70–80 % випадків і лише у 10 % розвивається ендометріоз. Отже, це можливий фактор ризику, але не обов'язковий.

Є й інші теорії, наприклад ембріональна. Вогнища циліндричного епітелію потрапляють на інші тканини у процесі ембріогенезу і в період початку статевого дозрівання починають формувати ендометріоз. Захворюванню багато років, але єдиної пояснювальної теорії його розвитку немає.

Ендометріодна тканина специфічна та має свої особливості. Є моменти, що відрізняють тканини при ендометріозі від здорової тканини ендометрія:

- 1) при ендометріозі завжди діагностують виражену запальну реакцію;
- 2) при ендометріозі змінюється чутливість рецепторів ендометрія до естрогенів та гестагенів.

При ендометріозі виникає надмірна рецепція ендометрія до естрогенів – у сто сорок разів вища кількість цих рецепторів у здоровій тканині матки [19]. При цьому захворюванні виникає величезний вміст прозапальних речовин (інтерлейкінів 1,6; фактора некрозу пухлини, металопротеаз і т. п.) [20]. Ці головні процеси, тобто порушення рецепції до гормонів і постійний запальний процес, і зумовлюють ступінь тяжкості хронічного захворювання.

Які основні скарги?

Синдром хронічного тазового болю (постійний або періодичний ниючий біль внизу живота, що посилюється перед менструацією і під час статевого акту). При цьому лікар, проводячи УЗД, або гінеколог не знаходять причин болю.

На другому місці за зверненням до лікаря є скарги на безплідність. Безплідність діагностують не у всіх жінок (за статистикою – у кожної другої). У 40–56 % жінок з ендометріозом виявляють безплідність [21–25]. Отже, якщо поставити питання: «При ендометріозі є безплідність?», то відповідь – «Так». Якщо поставити питання: «Чи може жінка завагітніти самостійно на тлі ендометріозу?», то відповідь буде – «Так».

Ендометріоз – це хронічне захворювання, і призначаючи та визначаючи тактику лікування та збереження вагітності, лікар повинен сформувати довгостроковий план ведення такої пацієнтки. Як ілюстрацію наводимо даний клінічний випадок.

Мета роботи: опис клінічного випадку спонтанної вагітності на фоні ендометріозу яєчників та його хірургічного лікування під час кесарева розтину.

Для оцінювання оваріального резерву на 2–3-й день менструального циклу:

- визначали рівень статевих гормонів;
- підраховували кількість і оцінювали діаметр антральних фолікулів під час УЗД;
- визначали обсяг яєчників методом трансвагінального УЗД.

Ультрасонографічним методом досліджували органи малого таза. Усім пацієнткам це дослідження виконано у реальному масштабі часу на ультразвуковому апараті HDI 4000 (№4703-0037-01 Rev C 2002 (Philips Ultrasound P.O. Box 3003 Bothell WA98041 - 3003 USA).

Проводили ультразвуковий моніторинг кількості й розмірів фолікулів, а також товщини ендометрія у всіх стимульованих циклах. Предиктором стану фолікулярного резерву була кількість антральних фолікулів до 10 мм у діаметрі, які визначали на УЗД на 2–3-ю добу менструального циклу.

Залежно від їхньої кількості виділяли пацієнток з:

- нормальним фолікулярним резервом – 6–10 фолікулів в обох яєчниках;
- низьким фолікулярним резервом – 5 та менше фолікулів в обох яєчниках;
- мультифолікулярними яєчниками – більше 10 фолікулів в обох яєчниках.

Проводили ультразвуковий моніторинг під час гестації у I, II, III триместрах та у 37 тиж вагітності.

Виконували ехогістеросальпінгоскопію – метод, що передбачає введення у порожнину матки фізіологічного розчину до 40 мл, за проходженням якого через маткові труби спостерігає лікар і контролюється УЗД у реальному часі, оскільки розчин у стані норми відрізняється за прозорістю від тканин, що його оточують.

Застосовували таку методику дослідження гормонального балансу. Венозну кров брали для дослідження у ранкові години (9–10 год), натщесерце. У сироватці крові шляхом кількісного визначення оцінювали гормональні показники імуноферментним методом:

лютеїнізуючого (ЛГ), фолікулостимулювального (ФСГ) гормонів, основного маркера оваріального резерву – антимюллерова гормону (АМГ), естрадіолу, прогестерону.

Визначення концентрації ФСГ, ЛГ, естрадіолу та прогестерону проводили за допомогою наборів тест-систем фірми «Hoffmann – La Roche, Ltd.» (Швейцарія), за допомогою імунохімічної системи ACCESS, яка базується на методиці конкурентного зв'язування імуноферментного аналізу з використанням наборів реагентів фірми Beckman Coulter (США). АМГ – за допомогою тест-системи фірми «Diagnostic Systems Laboratories, Inc.» (США).

Важливий показник оваріального резерву – співвідношення ЛГ/ФСГ. Його визначають на початку менструального циклу, і у нормі він повинен бути 2,5. Нормальні показники АМГ у жінок репродуктивного віку становлять 15–5 нг/мл. Якщо показник АМГ менше 1 нг/мл, тоді можна говорити про низький оваріальний резерв.

Результати спермограми оцінювали відповідно до рекомендацій ВООЗ щодо лабораторного дослідження сперми людини (2010). При цьому критеріями фертильності сперми вважали:

- обсяг еякуляту – 1,5 мл та більше;
- концентрацію сперматозоїдів – 15 млн/мл та більше;
- загальну рухливість сперматозоїдів (А + В) – 40 %, сперматозоїдів з прогресивним рухом – 32 % та більше;
- життєздатність – 58 % та більше;
- морфологічні нормальні форми – 4 % та більше.

Клінічний випадок

Пацієнтка була госпіталізована у КНП «Перинатальний центр м. Києва» для розродження шляхом планового кесарева розтину з діагнозом: Вагітність I, 39 тиж 5 днів. Головне передлежання. Ендометріоз яєчників.

З анамнезу: едометріодні кісти обох яєчників, виявлені у 2019 р., не лікувались. Менструації – з 14 років, цикл – 28–30 днів, тривалість – 5–6 днів, помірні, болісні.

План ведення пацієнтки розроблений відповідно до її віку, залежно від її репродуктивних планів та її оваріального резерву, за наявності прохідності маткових труб, результатів спермограми чоловіка.

Узагальнення клінічних, біохімічних та ультразвукових характеристик дозволило сформулювати уявлення про показники високого оваріального резерву, які можна розглядати як прогностичні фактори для оцінювання відповідної реакції яєчників при спонтанному зачатті.

Лікування ендометріозу не проводили.

Вагітність I, самостійна. Перебіг вагітності – без особливостей.

Під час вагітності:

- при УЗД у I триместрі гестації (11–12 тиж): лівий яєчник розмірами 48*32*38 мм, об'ємом 32 см³, містить гіперехогенну ділянку розміром 18*17 мм. Правий яєчник розмірами 74*46*45 мм,

об'ємом 78 см³, містить ендометріому розміром 41 мм з гіперехогенним компонентом 18*16 мм та ендометріому розміром 49 мм. МПК і ФПК не змінені;

- при УЗД у II триместрі гестації (18–19 тиж): лівий яєчник розмірами 48*32*38 мм, об'ємом 32 см³, містить гіперехогенну ділянку розміром 18*17 мм. Правий яєчник розмірами 74*46*45 мм, об'ємом 78 см³, містить ендометріому розміром 41 мм з гіперехогенним компонентом 18*16 мм та ендометріому розміром 49 мм. МПК і ФПК не змінені;
- при УЗД у III триместрі гестації (30–31 тиж): лівий яєчник розмірами 48*32*38 мм, об'ємом 32 см³, містить гіперехогенну ділянку розміром 57*35 мм. Правий яєчник розмірами 74*46*45 мм, об'ємом 78 см³, містить ендометріому розміром 41 мм з гіперехогенним компонентом 70*40 мм та ендометріому розміром 49 мм. МПК і ФПК не змінені;
- під час УЗД у 37 тиж гестації: у ділянці заднього склепіння матки нижче lin.terminalis наявні ендометріодні кісти. Правий яєчник на термін вагітності 37 тиж. Правий яєчник розмірами 74*46*45 мм, об'ємом 78 см³, містить ендометріому розміром 36,8*32,7 мм. МПК і ФПК не змінені. Лівий яєчник розмірами 48*32*38 мм, об'ємом 32 см³, містить гіперехогенну ділянку розміром 37,3*34,6 мм. МПК і ФПК не змінені (рис. 1 та 2).

Ураховуючи наявність пухлин жіночих статевих органів, що перешкоджають народженню дитини природним шляхом, вирішено провести розродження шляхом кесарева розтину у плановому порядку.

В ендометріодних гетеротопіях відсутня чутливість до прогестерону. Безліч естрогенових рецепторів бло-

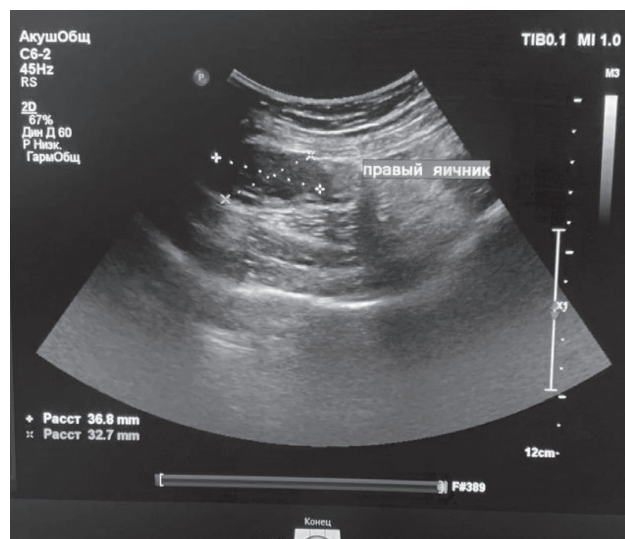


Рис. 1. Правий яєчник під час вагітності 37 тиж. Правий яєчник розмірами 74*46*45 мм, об'ємом 78 см³, містить ендометріому розміром 36,8*32,7 мм. МПК і ФПК не змінені

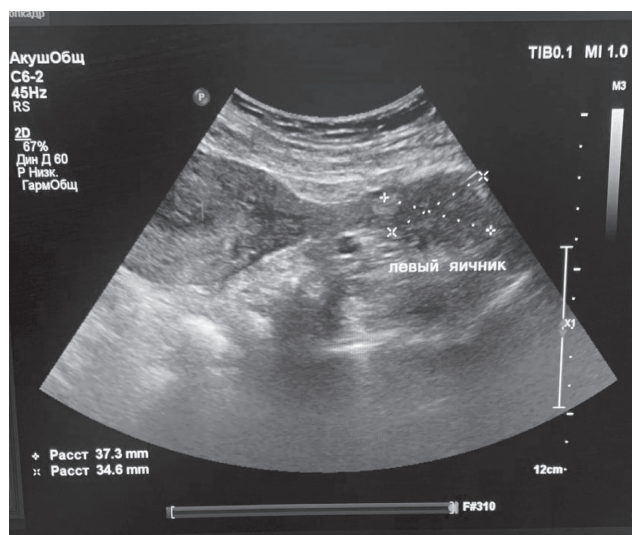


Рис. 2. Лівий яєчник під час вагітності 37 тиж. Лівий яєчник розмірами 48*32*38 мм, об'ємом 32 см³, містить гіперехогенну ділянку розміром 37,3*34,6 мм. МПК і ФПК не змінені



Рис. 3. Видалення ендометріюїдних кіст яєчників під час кесарева розтину

кує промоторну зону прогестеронових рецепторів. Кісти на яєчниках не зазнають самостійного відторгнення і практично протягом всієї вагітності мали сталі розміри. За рахунок підвищення кількості рецепторів естрогенів у гетеротопіях відбувається активація синтезу простагландинів, які формують виражений запальний процес, що стимулює вироблення нових естрогенових рецепторів. Виникає замкнуте коло. Тому вирішено під час кесарева розтину провести видалення двосторонніх кіст яєчників у межах здорової тканини яєчників (рис. 3).

Виконано класичний кесарів розтин у нижньому сегменті матки. Народилася жива доношена дівчинка з масою тіла 3150 г, довжиною 51 см, 9–9 балів за шкалою Апгар. Під час операції виконано резекцію ендометріюїдних кіст 7*3 см зліва та 12*6 см справа, матеріал відправлено на патогістологічне дослідження (ПГД).

Результати ПГД: ендометріюїдні кісти яєчників. Післяопераційний період без особливостей.

Відомості про авторів

Слободяник Олег Янович – канд. мед. наук, доцент, кафедра акушерства і гінекології № 1, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ

ORCID: 0000-0003-0885-3860

Дем'яненко Антон Сергійович – канд. мед. наук, акушер-гінеколог, КНП «Перинатальний центр м. Києва»

Костенко Ольга Юріївна – канд. мед. наук, доцент, кафедра акушерства і гінекології № 1, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ

ORCID: 0000-0003-4384-7861

Поладич Ірина Володимирівна – канд. мед. наук, доцент, кафедра акушерства і гінекології № 1, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ; тел.: (097) 466-88-72. E-mail: iren.poladich@gmail.com

ORCID: 0000-0002-8494-2534

Гушевська Ірина Віталіївна – канд. мед. наук, доцент, кафедра акушерства і гінекології № 1, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ

ORCID: 0000-0003-1704-3499

ВИСНОВКИ

Ендометріоз – серйозна проблема сучасності, яка у багатьох випадках призводить до безплідності у жінок. Вагітність при ендометріозі можлива, важливо лише вибрати спосіб, яким вона буде отримана.

План ведення пацієнтки розроблений відповідно до її молодого віку, високого оваріального резерву, що за наявності прохідності маткових труб та нормальних показників спермограми чоловіка можна розглядати як прогностичні фактори для оцінювання відповідної реакції яєчників при спонтанному зачатті.

Одним із важливих факторів, що сприяють прогресу ендометріозу, є відкладення жілкою реалізації дітородної функції на більш пізній час.

Перспективи подальших досліджень у цьому напрямку передбачають вивчення впливу ендометріозу на перебіг вагітності.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Information about authors

Slobodyanik Oleg Ya. – MD, PhD, Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology No. 1, Bogomolets National Medical University, Kyiv

ORCID: 0000-0003-0885-3860

Demyanenko Anton S. – MD, PhD, Obstetrician-Gynecologist, communal non-commercial enterprise “Perinatal Center of Kyiv”

Kostenko Olga Yu. – MD, PhD, Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology No. 1, Bogomolets National Medical University, Kyiv

ORCID: 0000-0003-4384-7861

Poladich Iryna V. – MD, PhD, Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology No. 1, Bogomolets National Medical University, Kyiv, tel.: (097) 466-88-72. E-mail: iren.poladich@gmail.com

ORCID: 0000-0002-8494-2534

Guzhevska Iryna V. – MD, PhD, Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology No. 1, Bogomolets National Medical University, Kyiv

ORCID: 0000-0003-1704-3499

ПОСИЛАННЯ

- Ernst L, Mintun L, Huang M, Curry E, Su E. Gross patterns of umbilical cord coiling: correlations with placental histology and stillbirth. *Placenta*. 2013;34(7):583-8. doi: 10.1016/j.placenta.2013.04.002.
- Zondervan KT, Becker CM, Missmer SA. Endometriosis. *N Engl J Med*. 2020;382(13):1244-56. doi: 10.1056/NEJMra1810764.
- Agarwal SK, Chapron C, Giudice LC, Laufer MR, Leyland N, Missmer SA, et al. Clinical diagnosis of endometriosis: a call to action. *Am J Obstet Gynecol*. 2019;220(4):354.e1-354.e12. doi: 10.1016/j.ajog.2018.12.039.
- Carter JE. Combined hysteroscopic and laparoscopic findings in patients with chronic pelvic pain. *J Am Assoc Gynecol Laparosc*. 1994;2(1):43-7. doi: 10.1016/s1074-3804(05)80830-8.
- Johnson NP, Hummelshoj L, World Endometriosis Society Montpellier Consortium. Consensus on current management of endometriosis. *Hum Reprod*. 2013;28(6):1552-68. doi: 10.1093/humrep/det050.
- Kumar P, Magon N. Hormones in pregnancy. *Niger Med J*. 2012;53(4):179-83. doi: 10.4103/0300-1652.107549.
- Sourial S, Tempest N, Hapan-gama DK. Theories on the pathogenesis of endometriosis. *Int J Reprod Med*. 2014;2014:179515. doi: 10.1155/2014/179515.
- Leeners B, Damaso F, Ochsenein-Kible N, Farquhar C. The effect of pregnancy on endometriosis facts or fiction? *Hum Reprod Update*. 2018;24(3):290-2. doi: 10.1093/humupd/dmy004.
- D'Agostino C, Surico D, Monga G, Palicelli A. Pregnancy-related decidualization of subcutaneous endometriosis occurring in a post-caesarean section scar: Case study and review of the literature. *Pathol Res Pract*. 2019;215(4):828-31. doi: 10.1016/j.prp.2019.01.024.
- Bishop LA, Gunn J, Jahandideh S, Devine K, Decherney AH, Hill MJ. Endometriosis does not impact live-birth rates in frozen embryo transfers of euploid blastocysts. *Fertil Steril*. 2021;115(2):416-22. doi: 10.1016/j.fertnstert.2020.07.050.
- Breintoft K, Pinnerup R, Henriksen TB, Rytter D, Uldbjerg N, Forman A, et al. Endometriosis and Risk of Adverse Pregnancy Outcome: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med*. 2021;10(4):667. doi: 10.3390/jcm10040667.
- Del Forno S, Mabrouk M, Arena A, Mattioli G, Giaquinto I, Paradisi R, et al. Dienogest or Norethindrone acetate for the treatment of ovarian endometriomas: Can we avoid surgery? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2019;238:120-4. doi: 10.1016/j.ejogrb.2019.04.010.
- Farella M, Chanavaz-Lacheray I, Verspick E, Merlot B, Klapczynski C, Henriet C, et al. Pregnancy outcomes in women with history of surgery for endometriosis. *Fertil Steril*. 2020;113(5):996-1004. doi: 10.1016/j.fertnstert.2019.12.037.
- Lakhno IV, Uzel K. Spontaneous pregnancy, macrosomia and cephalopelvic disproportion in diffuse adenomyosis: a case report. *Arch Balk Med Union*. 2021;56(1):106-09. doi: 10.31688/ABMU.2021.56.1.14.
- Leeners B, Damaso F, Ochsenein-Kible N, Farquhar C. The effect of pregnancy on endometriosis - facts or fiction? *Hum Reprod Update*. 2018;24(3):290-99. doi: 10.1093/humupd/dmy004.
- Namazi M, Moghadam ZB, Zareiyani A, Jafarabadi M. Impact of endometriosis on reproductive health: an integrative review. *J Obstet Gynaecol*. 2021;41(8):1183-91. doi: 10.1080/01443615.2020.1862772.
- Navarro R, Poder L, Sun D, Jha P. Endometriosis in pregnancy Review. *Abdom Radiol (NY)*. 2020;45(6):1741-53. doi: 10.1007/s00261-020-02486-7.
- Pais AS, Flagothier C, Tebache L, Santos TA, Nisolle M. Impact of Surgical Management of Endometrioma on AMH Levels and Pregnancy Rates: A Review of Recent Literature Review. *J Clin Med*. 2021;10(3):414. doi: 10.3390/jcm10030414.
- Peng Ch, Huang Y, Zhou Y. Dydrogesterone in the treatment of endometriosis: evidence mapping and meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet*. 2021;304(1):231-52. doi: 10.1007/s00404-020-05900-z.
- Scala C, Maggio ULR, Barra F, Tantari M, Ferrero S. Impact of Endometriomas and Deep Infiltrating Endometriosis on Pregnancy Outcomes and on First and Second Trimester Markers of Impaired Placentation. *Medicina (Kaunas)*. 2019;55(9):550. doi: 10.3390/medicina55090550.
- Sugiura-Ogasawara M, Ebara T, Matsuki T, Yamada Y, Omori T, Matsumoto Y, et al. Endometriosis and Recurrent Pregnancy Loss as New Risk Factors for Venous Thromboembolism during Pregnancy and Post-Partum: The JECs Birth Cohort. *Thromb Haemost*. 2019;119(4):606-17. doi: 10.1055/s-0039-1677733.
- Supermanian S, Thye WL. Laparoscopic cystectomy in treating women with endometrioma and pregnancy outcome - a case series. *Med J Malaysia*. 2021;76(1):29-34.
- Wu CQ, Albert A, Alfaraj S, Taskin O, Alkusaier GM, Havelock J, et al. Live Birth Rate after Surgical and Expectant Management of Endometriomas after In Vitro Fertilization: A Systematic Review, Meta-Analysis, and Critical Appraisal of Current Guidelines and Previous Meta-Analyses Meta-Analysis. *J Minim Invasive Gynecol*. 2019;26(2):299-311.e3. doi: 10.1016/j.jmig.2018.08.029.
- Zakhari A, Delpero E, McKeown S, Tomlinson G, Bougie O, Murji A. Endometriosis recurrence following post-operative hormonal suppression: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2021;27(1):96-107. doi: 10.1093/humupd/dmaa033.
- Bulun SE, Yilmaz BD, Sison C, Miyazaki K, Bernardi L, Liu S, et al. Endometriosis. *J Endocr Rev*. 2019;40(4):1048-79. doi: 10.1210/er.2018-00242.

Стаття надійшла до редакції 01.08.2022. – Дата першого рішення 04.08.2022. – Стаття подана до друку 16.09.2022

Clinical and psychological ground of principles of prognostication of premature delivery risk

V.G. Siusiuka^{1,3}, V.O. Potapov², A.O. Shevchenko^{1,3}, O.D. Kyryliuk^{1,3}, N.O. Guba⁴, N.O. Mosol⁴

¹Zaporozhye State Medical University

²Dnipro State Medical University

³«Regional Perinatal Center» of the Zaporizhzhia Regional Council

⁴Zaporizhzhia National University

The objective: to assess the diagnostic significance of anamnestic and clinical-psychological factors and develop the prediction criteria for the threat of premature birth (PB).

Materials and methods. An analysis of the data of pregnant women who were tested in the II and early III trimesters (screening is the I stage of the study) was carried out. The pregnant women were conditionally divided into two groups. The main group included 30 women whose further course of pregnancy was complicated by the threat of PB. The comparison group included 222 women without clinical manifestations of threat of PB during the current pregnancy.

During the II stage of the study, the systematization of existing anamnestic and clinical-psychological factors among the examined women was performed. At the III stage, a comparative analysis of the frequency of the symptoms identified at the I stage was carried out in pregnant women in groups with the calculation of diagnostic coefficients (DC) of measures of informativeness (MI) according to formulas.

Diagnostic (prognostic) tables were created for each factor, DC and MI were calculated based on the ratio of frequencies. According to the methodology for calculating the accuracy of the diagnostic decision to achieve a probability level of 95 % ($p=0.05$), the limit \sum_{DC} is a constant = ± 13 , to achieve a probability of 99 % = ± 20 , to achieve a probability of 99.9% = ± 30 . If there is a factor in the column of the scale that is not included in the spectrum of exclusions, put a check mark in the "yes" column of the corresponding row. In the absence of such a check mark is placed in the "no" column of the corresponding row. Regarding the filling of each row, the sum of DC is calculated by adding up the indicated DCs, in the case of reaching the value of \sum_{DC} , a preliminary diagnostic conclusion is made about the probability for threat of PB (at $\sum_{DC} = -13$), which has a confidence level of 95 % ($p=0.05$). If the value of $\sum_{DK} = -20$ is reached, a final diagnostic conclusion is made about the probability of 99 % for threat of PB ($p=0.01$). If the limit of the range is $-13 < \sum_{DC} < +13$, the conclusion is significant because in such case its "p" is > 0.05 .

Results. Based on the values of DC and MI of Kullbak (valid signs), a clinical scale to predict threat of PB with a confidence level of 95 % ($p=0.05$) or 99 % ($p=0.01$) was developed. Among the informative signs (factors) for predicting of threat of PB the following factors were established: spontaneous miscarriage in the anamnesis, high personal and situational anxiety (45 points and above), IV and more pregnancies and artificial abortion in the anamnesis, as well as the level of neuroticism (16 points and above).

Conclusions. It has been established that anamnestic and clinical-psychological factors, namely, miscarriage in the anamnesis, artificial abortion in the anamnesis, IV and more pregnancies, high levels of personal and situational anxiety and neuroticism, are important and effective criteria for predicting the threat of premature birth.

Keywords: pregnancy, anamnesis, psychoemotional state, threat of premature birth, prediction criteria.

Клініко-психологічне обґрунтування принципів прогнозування загрози передчасних пологів В.Г. Сюсюка, В.О. Потапов, А.О. Шевченко, О.Д. Кирилюк, Н.О. Губа, Н.О. Мосол

Мета дослідження: оцінювання діагностичної значущості анамнестичних і клініко-психологічних факторів та розроблення критеріїв прогнозування загрози передчасних пологів (ЗПП).

Матеріали та методи. Було проведено аналіз даних вагітних, які пройшли тестування у II та на початку III триместра (скринінг – I етап дослідження). Вагітні умовно були розподілені на дві групи. В основну групу увійшли 30 жінок, у яких подальший перебіг гестації ускладнився клінікою ЗПП. До групи порівняння включені 222 жінки без клінічних проявів ЗПП у період поточної вагітності.

На II етапі дослідження була проведена систематизація існуючих анамнестичних і клініко-психологічних чинників серед контингенту обстежених жінок. На III етапі виконано компаративний аналіз частоти виникнення ознак, виділених на I етапі, у вагітних у групах з розрахунком діагностичних коефіцієнтів (ДК) мір інформативності (МІ) за формулами. Проведено формування діагностичних (прогностичних) таблиць для кожного фактора, на підставі співвідношення частот були розраховані ДК та МІ. Згідно з методологією розрахунку достовірності діагностичного рішення для досягнення рівня ймовірності 95 % ($p=0.05$), порогова \sum_{DK} є константою = ± 13 , для досягнення ймовірності 99% = ± 20 , для досягнення ймовірності 99,9% = ± 30 . За наявності фактора у бланку шкали, яка не входить до спектра виключених, ставлять відмітку у стовпці «так» відповідного ряду. За відсутності такого відмітку ставлять у графі «ні» відповідного ряду.

Щодо заповнення кожного ряду, проводять підрахунок суми ДК шляхом складання зазначених ДК, у разі досягнення значення $\sum_{\text{ДК}}$ роблять попередній діагностичний висновок про ймовірність ЗПП (при $\sum_{\text{ДК}} = -13$), що має рівень достовірності 95% ($p=0,05$). У разі досягнення значення $\sum_{\text{ДК}} = -20$, роблять остаточний діагностичний висновок про ймовірність ЗПП 99% ($p=0,01$). Якщо межа діапазону $-13 < \sum_{\text{ДК}} < +13$ – висновок не можна вважати достовірним, тому що при цьому його $p > 0,05$.

Результати. На підставі значень ДК та МІ Кульбака (валідних ознак) розроблена клінічна шкала, що дозволяє прогнозувати ЗПП з рівнем достовірності 95% ($p=0,05$) або 99% ($p=0,01$). Серед інформативних ознак (факторів) прогнозування ЗПП встановлені: мимовільний аборт в анамнезі, висока особистісна та ситуативна тривожність (45 балів і вище), IV і більше вагітностей та артифіціальний аборт в анамнезі, а також рівень нейротизму (16 балів і вище).

Висновки. Установлено, що анамнестичні та клініко-психологічні фактори, а саме – мимовільний аборт в анамнезі, артифіціальний аборт в анамнезі, IV та більше вагітностей, високи рівні особистісної та ситуативної тривожності і нейротизму, є важливими та ефективними критеріями для прогнозування загрози передчасних пологів.

Ключові слова: вагітність, анамнез, психоемоційний стан, загроза передчасних пологів, критерії прогнозування.

Preterm birth (PB) constitutes a significant international public health issue, with implications for child and family well-being. The rate of preterm birth is increasing every year [9, 22]. PB is one of the most important aspects of the problem of maternal and child health care, which is the most frequent cause of perinatal morbidity and mortality [3, 12, 13, 16, 20]. The course of an early neonatal period in premature newborns is characterized by a significant percentage of pathological conditions, primarily associated with the immaturity of organs and systems, unfavorable course of pregnancy and complications during premature birth [6]. Premature newborns belong to the group of high risk for the development of somatic, neurological and mental disorders [25].

Recent studies established that mothers of prematurely born children experience significant stress, which correlates with the age of the mother and length of treatment of a newborn in the intensive care unit, severity of child's condition, etc. Violation of parental role is the most significant stress factor and requires counseling of mothers, psychological and emotional support, their involvement in daily care of their baby, physical contact and closeness between mother and child during treatment in an intensive care unit [15]. Appearance of a prematurely born child becomes a catastrophic event and an impetus for parents, creating a situation of stress and helplessness. Parents experience emotional, interpersonal, informational, social stress, which leads to disruption of family functioning in many cases [5].

PB were steadily occupying one of the leading places in the structure of complicated pregnancy during the last two decades [4]. However, the urgency of the problem is determined not only by medical consequences, but also by social significance: population growth decreases, infant mortality increases, women's fertility function deteriorates [12, 13]. The frequency of occurrence of a threat of premature birth (TPB) in a pregnant woman depends on a complex of factors. Most significant are: complicated obstetric and gynecological history, gynecological and extragenital pathology are among them [4, 16]. Main factors in the development of PB include a high percentage of extragenital and gynecological pathology in the anamnesis, as well as early and late reproductive age of pregnant women, low financial security and late enrollment in women's counseling [6].

Premature delivery can occur as a result of physical, as well as psychological and social problems. Absolutely all these factors are related to each other and can mutually influence each other, reinforcing each other [25]. Thus, the threat of termination of pregnancy, due to unclear reasons, is seen in the action of stress factors of various origins. There are certain psychological features that become a prerequisite for termination of pregnancy. A high level of personal anxiety and anxiety-depressive neurotic disorders were noted in women with TPB. This contingent of women is more sensitive to stress and have an initial increased stress level, which leads to chronic psycho-emotional stress and exhaustion of compensatory mechanisms [24].

High levels of psychosocial stress and negative affect before and during pregnancy are contributing factors to shortened gestation and preterm birth [9]. Disturbances in the psycho-emotional sphere are observed in most women with TPB. They are manifested in a change in the relations between stress and relaxation indicators, energy accumulation and its expenditure, a decrease in well-being and activity, an increase in the influence of demobilization factors and level of anxiety, which is arising as a subjective reflection of a disturbed psychological and vegetative balance, serves as the most objective manifestation of psycho-emotional tension [19].

Psychoemotional disorders in women during pregnancy have an impact on its course and increase frequency of obstetric and perinatal pathology, namely miscarriage, hypertensive disorders, fetal growth retardation, etc. [21]. It has been proven that stress increases the risk of PB [7]. In addition, the impact of maternal stress on neurodevelopment, cognitive development, negative emotionality, difficult temperament and mental disorders is shown in numerous epidemiological studies. Prenatal exposure to maternal stress increases the risk of behavioral and mental health problems later in life [23].

Whereas stress exposure later in pregnancy, when the mother has already invested considerable resources in the fetuses, results in programmed offspring of low birthweight: a risk factor for various adulthood diseases. Neuroendocrine and behavioural responses to stress in the offspring are particularly sensitive to foetal programming by prenatal stress, indicated by enhanced hypothalamo-pituitary-adrenal (HPA) axis responses and increased anxiety behaviour, which result from permanent changes in the offspring's brain [2]. Dysregula-

tion of the maternal and offspring HPA axis has been proposed as a mechanism linking in utero stress with offspring behavioural outcomes [11]. Early life stress, including stress or in the prenatal and early postnatal period, is a key factor that can have long-term effects on offspring health [18].

A wide range of somatogenic and psychogenic factors influence the psychoemotional state of women during pregnancy. Assessment of a psycho-emotional state of women in the process of diagnosis and treatment in medical practice of obstetrics and gynecology is an important component of providing comprehensive care, due to the influence of psychological factors on the development, course, response and treatment of diseases and pathological conditions [14]. It is the assessment of perceived stress and the level of stress that are considered as significant prognostic factors of preterm birth [22].

Therefore pre-clinical diagnosis of TPB is of fundamental importance. It will allow appropriate timely preventive measures to be carried out and contribute to the reduction of TPB rate and, accordingly, frequency of perinatal pathology [8]. The use of test methods, as one of the components of a comprehensive examination of pregnant women, will allow to develop a forecasting algorithm, carry out early diagnosis of deviations in the psychological state of pregnant women and their timely correction in order to reduce the risk of miscarriage and perinatal pathology [19].

The objective: to assess the diagnostic value of anamnestic and clinical-psychological factors and to develop criteria for predicting the threat of premature birth.

MATERIALS AND METHODS

An analysis in 277 pregnant women who were tested in the II and early III trimesters (screening – the 1st stage of the study) was conducted in order to assess the diagnostic value of anamnestic and clinical-psychological factors and to develop criteria for predicting the threat of premature birth (TPB). Pregnant women were conditionally divided into two groups. In 30 women, the further course of pregnancy was complicated by the TPB – the main group. The comparison group included 222 women without clinical manifestations of TPB during this pregnancy. The average age of pregnant women in the main group was 27.6 ± 1.7 years and 27.6 ± 0.6 years in the comparison group ($p > 0.05$).

The psycho-emotional state of pregnant women was studied using a complex of psychodiagnostic methods: a semi-structured interview, Eysenck's EPQ questionnaire, as well as the scale of situational (SA) and personal anxiety (PA) Ch.D. Spielberger, which was adapted by Y.L. Khanin [1, 17].

In order to increase the effectiveness of the sample and to exclude from the study the contingent of women who are dominated by pathological psychological reactions in connection with somatic pathology (SP), and not as a result of responding to the peculiarities of the gestational process, at the 1st stage screening of preg-

nant women was carried out using a multi-vector psychodiagnostic protocol of disqualification of abnormal levels of anxiety.

Contrasomatogenic vector, provided for the exclusion of somatopsychic states which present anxiety, as one of the manifestations of a pathological psychological reaction to SP in the structure of the internal picture of the disease. Personal questionnaire of the Bekhterevsky Institute (PQBI) was used as a diagnostic tool to establish the type of attitude towards the disease and other related personal relationships in pregnant women with chronic somatic diseases. The criterion of mental maladjustment was the presence of a pregnant woman's attitude to the disease, the type of which was different from the harmonious one. Its use is of fundamental importance for diagnosing the role of the psychosomatic component in pregnant women with SP.

This is due to the fact that the prevalence of SP in the pregnant population is quite high and, despite the young age, is at least 50% [10]. Thus, it was established that 25 (16.1%) pregnant women with SP had a disharmonious type of attitude towards a somatic illness, and they were excluded from further research.

Testing was carried out both on paper media and with the use of the «ReoCom» Stress diagnostic complex in the «Classic test» mode, which was developed in the laboratory of diagnostic systems of the National Aerospace University «KHAI-MEDYKA» (Kharkov).

At the II stage of the study, the existing anamnestic and clinical-psychological factors among the contingent of examined women were systematized. At the III stage - a comparative analysis of frequency of occurrence of symptoms identified at the first stage in pregnant women in groups was carried out with the calculation of diagnostic coefficients (DC) of measures of informativeness (MI) according to the formulas (Gubler E.V., Genkin A.A., 1973; Gubler E.V., 1976):

$$DC = 101g A_1/A_2; \quad (1)$$

$$MI = 101g A_1/A_2 \cdot 0.5 [A_1 - A_2]; \quad (2)$$

where: *DC* – diagnostic coefficient коефіцієнт; *MI* – measure of Culbak's informativeness; A_1 – frequency of the sign in the main group; A_2 – frequency of the sign in the in the comparison group.

All significant signs were further summarized in the appropriate differential diagnostic table and placed in it in order of decreasing informativeness.

Each pregnant woman was interviewed about the expediency of additional research methods and consent to their implementation was obtained. The research meets the modern requirements of moral and ethical norms regarding the rules of ICH / GCP, the Declaration of Helsinki (1964), the Conference of the Council of Europe on Human Rights and Biomedicine, as well as the provisions of legislative acts of Ukraine.

Variational and statistical processing of the results was carried out using licensed standard packages of multivariate statistical analysis application programs «STATISTICA 13».

Table 1

Diagnostic qualities of the level of anxiety, neuroticism and extraversion-introversion

Sign (presence)	Quantity in groups					p (χ^2)	Frequency ratio (G2/G1)	DC	MI
	Main		Comparison						
	Abs.	%	Abs.	%					
Situational anxiety									
30 degrees and lower	yes	7	23,3	56	25,2	0,822	1,08	0,34	0,00
	no	23	76,7	166	74,8	0,822	0,98	-0,11	0,00
31-44 degrees	yes	15	50	145	65,3	0,101	1,31	1,16	0,09
	no	15	50	77	34,7	0,101	0,69	-1,59	0,12
45 degrees and above	yes	8	26,7	21	9,5	<0,01	0,35	-4,50	0,39
	no	22	73,3	201	90,5	<0,01	1,23	0,92	0,08
Personal anxiety									
30 degrees and lower	yes	0	0	3	1,4	0,521	-	-	-
	no	30	100	219	98,6	0,521	0,99	-0,06	0,00
31-44 degrees	yes	12	40	150	67,6	<0,003	1,69	2,28	0,31
	no	18	60	72	32,4	<0,003	0,54	-2,67	0,37
45 degrees and above	yes	18	60	69	31,1	<0,002	0,52	-2,86	0,41
	no	12	40	153	68,9	<0,002	1,72	2,36	0,34
Neuroticism									
before 12 degrees	yes	13	43,3	132	59,5	0,093	1,37	1,37	0,11
	no	17	56,7	90	40,5	0,093	0,72	-1,45	0,12
13-15 degrees	yes	3	10	48	21,6	0,137	2,16	3,35	0,19
	no	27	90	174	78,4	0,137	0,87	-0,60	0,03
16-19 degrees	yes	9	30	30	13,5	<0,02	0,45	-3,46	0,29
	no	21	70	192	86,5	<0,02	1,24	0,92	0,08
20 degrees and above	yes	5	16,7	12	5,4	<0,02	0,32	-4,89	0,28
	no	25	83,3	210	94,6	<0,02	1,14	0,55	0,03
Extraversion-introversion									
1-13 degrees	yes	14	46,7	108	48,6	0,838	1,04	0,18	0,00
	no	16	53,3	114	51,4	0,838	0,96	-0,16	0,00
14-24 degrees	yes	16	53,3	114	51,4	0,838	0,96	-0,16	0,00
	no	14	46,7	108	48,6	0,838	1,04	0,18	0,00

Table 2

Diagnostic qualities of social and biological factors, data of somatic and obstetric and gynecological anamnesis

Sign (presence)	Frequency in groups					p (χ^2)	Frequency ratio (G2/G1)	DC	MI
	Main		Comparison						
	Abs.	%	Abs.	%					
Age									
before 18 years	yes	0	0	3	1,4	0,521	-	-	-
	no	30	100	219	98,6	0,521	0,99	-0,06	0,00
19-34 years	yes	26	86,7	204	91,9	0,341	1,06	0,25	0,01
	no	4	13,3	18	8,1	0,341	0,61	-2,16	0,06
over 35 years	yes	4	13,3	15	6,8	0,200	0,51	-2,95	0,10
	no	26	86,7	207	93,2	0,200	1,08	0,32	0,01
Social worker									
Servants	yes	25	83,3	182	82	0,856	0,98	-0,07	0,00
	no	5	16,7	40	18	0,856	1,08	0,34	0,00
Management post	yes	6	30	24	10,8	0,145	0,54	-2,67	0,12
	no	24	80	198	89,2	0,145	1,11	0,47	0,02

Table 3

Diagnostic qualities of somatic data and obstetric and gynecological anamnesis

Sign (presence)		Frequency in groups				p (χ^2)	Frequency ratio (G2/G1)	DC	MI
		Main		Comparison					
		Abs.	%	Abs.	%				
Burdened somatic anamnesis	так	17	56,7	138	62,2	0,561	1,10	0,40	0,01
	ні	13	43,3	84	37,8	0,561	0,87	-0,59	0,02
Burdened gynecological anamnesis	так	24	80	163	73,4	0,470	0,92	-0,37	0,01
	ні	6	20	59	26,6	0,470	1,33	1,23	0,04

Table 4

Diagnostic properties of the data of somatic and obstetric and gynecological anamnesis

Sign (presence)		Frequency in groups				p (χ^2)	Frequency ratio (G2/G1)	DC	MI
		Main		Comparison					
		Abs	%	Abs.	%				
Uterine leiomyoma	yes	2	6,7	3	1,4	<0,05	0,20	-6,93	0,18
	no	28	93,3	219	98,6	<0,05	1,06	0,24	0,01
Infertility	yes	2	6,7	5	2,3	0,17	0,34	-4,71	0,10
	no	28	93,3	217	97,7	0,17	1,05	0,20	0,00
Artificial abortion	yes	11	36,7	39	17,6	<0,01	0,48	-3,20	0,31
	no	19	63,3	183	82,4	<0,01	1,30	1,14	0,11
Spontaneous abortion in anamnesis	yes	11	36,7	16	7,2	<0,001	0,20	-7,07	1,04
	no	19	63,3	206	92,8	<0,001	1,47	1,66	0,24
Pregnancy (I)	yes	12	40	136	61,3	<0,03	1,53	1,85	0,20
	no	18	60	86	38,7	<0,03	0,65	-1,90	0,20
Pregnancy (II-III)	yes	12	40	75	33,8	0,502	0,84	-0,73	0,02
	no	18	60	147	66,2	0,502	1,10	0,43	0,01
Pregnancy (IV and more)	yes	6	20	11	5,0	<0,002	0,25	-6,06	0,46
	no	24	80	211	95,0	<0,002	1,19	0,75	0,06

Table 5

Prognostic factors of the threat of premature birth with a negative DC (in order of decreasing informativeness)

№	Sign (presence)	DC	MI	
1	Spontaneous abortion in anamnesis	yes	-7,07	1,04
2	Leiomyoma of the uterine body	yes	-6,93	0,18
3	Pregnancy (IV and more)	yes	-6,06	0,46
4	Neuroticism (20 points and above)	yes	-4,89	0,28
5	Situational anxiety (45 points and above)	yes	-4,50	0,39
6	Neuroticism (16-19 points)	yes	-3,46	0,29
7	Artificial abortion	yes	-3,20	0,31
8	Personal anxiety (45 points and above)	yes	-2,86	0,41
9	Personal anxiety (31-44 points)	no	-2,67	0,37
10	Pregnancy (I)	no	-1,90	0,20

RESEARCH RESULTS AND THEIR DISCUSSION

The main risk factors of TPB were identified and their diagnostic properties were established, the values of which were summarized in the corresponding differential diagnostic tables (tables 1-4).

The formation of diagnostic (prognostic) tables was carried out in future. At the same time, DC and MI were calculated for each factor based on the frequencies ratio. The analysis of the reliability of the differences (threshold value of the p-criterion ≤ 0.05) and measures of informativeness of the features made it possible to select from the general array exactly those features that were valid (Table 5 and Table 6).

According to the methodology for calculating reliability of diagnostic decision to achieve a probability level of 95% ($p=0.05$), the threshold ΣDC is a constant $= \pm 13$, to achieve a probability of 99% $= \pm 20$, to achieve a probability of 99.9% $= \pm 30$. So, when $\Sigma DK < -13$; -20 and -30 a set of factors with a probability of 95%; 99% and 99.9%, respectively, indicates the probability of TPB. When $\Sigma DK > +13$; $+20$ and $+30$ – a set of factors with a probability of 95%; 99% and 99.9%, respectively, indicates no risk of TPB. On the basis of the obtained data a differential diagnostic table in which the markers of differentiation were located in order of decreasing ΣMI was constructed (Table 7).

This order of markers in the table is dictated by the requirements of the sequential Wald procedure in

Table 6

Prognostic factors of the threat of premature birth with a positive DK (in order of decreasing informativeness)

№	Sign (presence)		DC	MI
1	Personal anxiety (45 degrees and above)	no	2,36	0,34
2	Personal anxiety (31–44 degrees)	yes	2,28	0,31
3	Pregnancy (I)	yes	1,85	0,20
4	Spontaneous abortion in the anamnesis	no	1,66	0,24
5	Artificial abortion	no	1,14	0,11
6	Situational anxiety (45 degrees and above)	no	0,92	0,08
7	Neuroticism (16–19 points)	no	0,92	0,08
8	Pregnancy (IV and more)	no	0,75	0,06
9	Neuroticism (20 degrees and above)	no	0,55	0,03
10	Leiomyoma of the uterine body	no	0,24	0,17

Table 7

Diagnostic table of factors predicting the threat of premature birth

№	Σ_{MI}	Sign (marker)	Sign range	DC
1	1,28	Spontaneous abortion in the anamnesis	yes	-7,07
			no	1,66
2	0,75	Personal anxiety (45 points and above)	yes	-2,86
			no	2,36
3	0,68	Personal anxiety (31–44 points)	yes	2,28
			no	-2,67
4	0,52	Pregnancy (IV and more)	yes	-6,06
			no	0,75
5	0,47	Situational anxiety (45 points and above)	yes	-4,50
			no	0,92
6	0,42	Artificial abortion	yes	-3,20
			no	1,14
7	0,40	Pregnancy (I)	yes	1,85
			no	-1,90
8	0,37	Neuroticism (16–19 points)	yes	-3,46
			no	0,92
9	0,31	Neuroticism (20 points and above)	yes	-4,89
			no	0,55
10	0,19	Leiomyoma of the uterine body	yes	-6,93
			no	0,24

Note: Σ_{MI} – the total informativeness of both ranges of signs (consists of the informativeness of the presence and absence of this sign).

Table 8

Form for predicting the threat of premature birth

№	Sign (marker)	Yes	No	Σ_{DK}
1	Spontaneous abortion in anamnesis	-7,07	1,66	
2	Personal anxiety (45 points and above)	-2,86	2,36	
3	Personal anxiety (31–44 points)	2,28	-2,67	
4	Pregnancy (IV and more)	-6,06	0,75	
5	Situational anxiety (45 points and above)	-4,50	0,92	
6	Artificial abortion	-3,20	1,14	
7	Pregnancy (I)	1,85	-1,90	
8	Neuroticism (16–19 points)	-3,46	0,92	
9	Neuroticism (20 points and above)	-4,89	0,55	
10	Leiomyoma of the uterine body	-6,93	0,24	

which they are used. Analysis of diagnostically valuable signs (factors) in the order «from the most informative to the least informative» provides the shortest path to a diagnostic conclusion of the required level of reliability.

The obtained signs (factors) were used in the formation of the TPL prediction form (Table 8).

If there is a factor in a form of the scale that is not included in the spectrum of excluded, a mark is placed in the «yes» column of the corresponding row. In the absence of such a mark, «no» is indicated in the column of the corresponding row. Regarding the filling of each row, the sum of DC is calculated by adding up the specified DCs, when the value of ΣDC is reached, a preliminary diagnostic conclusion is made about the probability of the threat of premature birth (at $\Sigma DC = -13$), which has a reliability level of 95% ($p=0.05$). When the value of $\Sigma DK = -20$ is reached, a final diagnostic con-

clusion is made about the probability of a threat of premature birth of 99% ($p=0.01$). If the limit of the range is $-13 < \Sigma DK < +13$ – the conclusion cannot be considered reliable, because its $p > 0.05$.

CONCLUSION

Based on the data of diagnostic coefficients and measures of Kullbak's informativeness (valid signs), the clinical scale, that allows predicting the threat of premature birth with a reliability level of 95% ($p=0.05$) or 99% ($p=0.01$), was developed.

Among the informative signs (factors) for predicting the threat of premature birth, the following are established: spontaneous abortion in the anamnesis, high level of personal and situational anxiety (45 points and above), IV and more pregnancies and artificial abortion in the anamnesis, as well as the level of neuroticism (16 points and above).

Information about authors

Siusiuka Volodymyr G. – MD, PhD, DSc, Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Zaporizhzhia State Medical University. *E-mail: svg.zp.ua@gmail.com*

ORCID: 0000-0002-3183-4556

Potapov Valentyn O. – MD, PhD, DSc, Professor, Head, Department of Obstetrics and Gynecology, Dnipro State Medical University. *E-mail: Ppotapov@i.ua*

ORCID: 0000-0003-3260-4397

Shevchenko Anna O. – MD, PhD, Assistant, Department of Obstetrics and Gynecology, Zaporizhzhia State Medical University. *E-mail: shevchenkoaa0202@gmail.com*

ORCID: 0000-0002-7883-2873

Kyryliuk Oleksandr D. – MD, PhD, Director, Municipal non-profit enterprise «Regional perinatal center», Zaporizhzhia regional council. *E-mail: rdom5@i.ua*

ORCID: 0000-0002-0173-5661

Guba Nataliya O. – PhD, Associate Professor, Head, Department of Psychology, Zaporizhzhia National University. *E-mail: guba.natalya02@gmail.com*

ORCID: 0000-0002-9582-4373

Mosol Nataliya O. – PhD, Associate Professor, Department of Psychology, Zaporizhzhia National University. *E-mail: nmosol.spp@gmail.com*

ORCID: 0000-0001-9355-5192

Відомості про авторів

Сюсюка Володимир Григорович – д-р мед. наук, доцент, кафедра акушерства і гінекології, Запорізький державний медичний університет. *E-mail: svg.zp.ua@gmail.com*

ORCID: 0000-0002-3183-4556

Потопов Валентин Олександрович – д-р мед. наук, проф., завідувач, кафедра акушерства та гінекології, Дніпровський державний медичний університет. *E-mail: Ppotapov@i.ua*

ORCID: 0000-0003-3260-4397

Шевченко Анна Олександрівна – канд. мед. наук, асистент, кафедра акушерства і гінекології, Запорізький державний медичний університет. *E-mail: shevchenkoaa0202@gmail.com*

ORCID: 0000-0002-7883-2873

Кирилюк Олександр Дмитрович – канд. мед. наук, директор, комунальне некомерційне підприємство «Обласний перинатальний центр», Запорізька обласна рада. *E-mail: rdom5@i.ua*

ORCID: 0000-0002-0173-5661

Губа Наталія Олександрівна – канд. психол. наук, доцент, завідувачка, кафедра психології, Запорізький державний медичний університет. *E-mail: guba.natalya02@gmail.com*

ORCID ID: 0000-0002-9582-4373

Мосол Наталія Олександрівна – канд. психол. наук, доцент, кафедра психології, Запорізький державний медичний університет. *E-mail: nmosol.spp@gmail.com*

ORCID: 0000-0001-9355-5192

REFERENCES

1. Astakhov VM, Batsyleva IV, Puz IV. Psychodiagnostic methods individual psychological characteristics of women in obstetric and gynecological clinic. Donetsk: Nord-Press; 2010. 199 p.
2. Brunton PJ. Effects of maternal exposure to social stress during pregnancy: consequences for mother and offspring. *Reprod.* 2013;146(5):75-89. doi: 10.1530/REP-13-0258.
3. Campos-Berga L, Moreno-Giménez A, Vento M, Diago V, Hervás D, Sáenz P, et al. Cumulative life stressors and stress response to threatened preterm labour as birth date predictors. *Arch Gynecol Obstet.* 2022;305(6):1421-9. doi: 10.1007/s00404-021-06251-z.
4. Dyak KV, Ysko AM. Causative factors of premature birth (a new look at the problem). *Neonatal Surg Perinatal Med.* 2017;1(23):62-8.
5. Goncharova NO. Parents of premature children psychological support. *Psychol Personality.* 2021;1(19):45-56. doi: 10.1186/s40359-019-0354-4.
6. Hychka NM. Features of pregnancy, delivery, the condition of the fetus and newborn in women with miscarriage in

- history (Retrospective analysis). *Health Woman*. 2019;139(3):44-8.
7. Lilliecreutz C, Larén J, Sydsjö G, Josefsson A. Effect of maternal stress during pregnancy on the risk for preterm birth. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2016;15(16):5. doi: 10.1186/s12884-015-0775-x.
 8. Maidannyk I, Ropotan A. Rating of perinatal risk of premature labor. Scientific digest of association of obstetrics and gynecologists of Ukraine. 2015;36(2):218-21.
 9. McDonald SW, Kingston D, Bayrampour H, Dolan SM, Tough SC. Cumulative psychosocial stress, coping resources, and preterm birth. *Arch Womens Ment Health*. 2014;17(6):559-68. doi: 10.1007/s00737-014-0436-5.
 10. Medved VI. Extragenital pathology of pregnant women. About the main thing: a lecture for doctors. Kyiv: Hydromax; 2010. 52 p.
 11. Mina TH, Reynolds RM. Mechanisms linking in utero stress to altered offspring behaviour. *Curr Top Behav Neurosci*. 2014;18:93-122. doi: 10.1007/7854_2014_291.
 12. Mosendz OV. Causes and clinical picture of very early preterm birth. *Reproductive Health Woman*. 2021;6(51):44-9.
 13. Mosendz OV. Clinical and anamnesical aspects of very early preterm birth. *Perinatal Reproductol: from research to practice*. 2021;3:35-42.
 14. Mukharovska IR, Markova MV. Medical-psychological passport as an algorithm for assessing psychological status of patients in the practice of obstetrics and gynecology. *Medical Psychol*. 2020;(1-2):3-13.
 15. Pavlyshyn HA, Sarapuk IM, Saturdayska UV, Skubenko NV, Zaitseva TYu. Maternal stress assessment in the neonatal intensive care unit. *Neonatal, Surg Perinatal Med*. 2022;43(1):14-20.
 16. Pecheriaha SV, Yasnikovska SM, Yaroshuk MYu. Risk factors for the threat of premature birth. In: *The XIX International Scientific and Practical Conference Modern problems in science*; 17-20 May 2022; Vancouver. Vancouver; 2022, p. 373-5.
 17. Potapov VO, Chugunov W, Siusiuka VG, Guba NO, Kotlova YuV. Study of the psychological state of pregnant women taking into account the psychosomatic component: a study guide. Dnipro; Zaporizhzhia: Karat; 2017. 126 p.
 18. Reynolds RM, Labad J, Buss C, Ghaemmaghami P, Räikkönen K. Transmitting biological effects of stress in utero: implications for mother and offspring. *Psychoneuroendocrinol*. 2013;38(9):1843-9. doi: 10.1016/j.psyneuen.2013.05.018.
 19. Shevchenko AA, Krut YuYa. Psychoemotional aspects of pregnant women with a threatened preterm birth. *Health Woman*. 2018;10(136):51-5.
 20. Shevchenko A, Syusyuka V, Krut Y, Kyryliuk A, Deynichenko O, Onopchenko S. Preterm labor in modern obstetrics. *Sci Eur (Praha, Czech Republic)*. 2022;91(1):45-51.
 21. Syusyuka V, Shevchenko A, Kyryliuk A, Sergiyenko M, Kolokot N. Violation of the psycho-emotional state during pregnancy as a factor influencing obstetric and perinatal complications. *Trends and prospects of scientific thought in medicine: collective monograph*. Inter Sci Group. Boston: Primedia eLaunch; 2022, p. 383.
 22. Tanpradit K, Kaewkiattikun K. The Effect of Perceived Stress During Pregnancy on Preterm Birth. *Int J Womens Health*. 2020;12:287-93. doi: 10.2147/IJWH.S239138.
 23. Van den Berghab BRH, Van den Heuvelc MI, Lahti M, Braeken M, De Rooij SR, Entringer S, et al. Prenatal developmental origins of behavior and mental health: The influence of maternal stress in pregnancy. *Neurosci Biobehav Rev*. 2020;117:26-64. doi: 10.1016/j.neubiorev.2017.07.003.
 24. Ventskovskaya IB, Maydannik EF. Features of psychoemotional status of pregnant with threat of preterm delivery. *Family Med*. 2013;6(50):18-20.
 25. Zhuk SI, Schurevska OD, Viter VP. Psychological aspects of miscarriage (literature review). *Neonatal, surg perinatal med*. 2011;(2):132-6.

Стаття надійшла до редакції 03.08.2022. – Дата першого рішення 10.08.2022. – Стаття подана до друку 21.09.2022

Оцінка ефективності корекції дисбіозу піхви з використанням вагінального пребіотичного комплексу у жінок із чинниками ризику спонтанних передчасних пологів

В.І. Пирогова, О.В. Лаба

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

Дисбіотичні зміни у мікробній екосистемі нижніх статевих шляхів є факторами ризику спонтанних абортів, спонтанних передчасних пологів, внутрішньоамніотичної інфекції, післяпологового ендометриту та несприятливих перинатальних наслідків. Однак погляди на доцільність антимікробної терапії у жінок з бактеріальним вагінозом та передчасними пологами в анамнезі суперечливі, а дискусії та пошуки ефективного методу лікування продовжуються.

Лікування дисбіозів мікробіоти піхви потребує комплексного підходу, спрямованого не тільки на усунення патогенів, але й на відновлення нормального стану вагінального біотопу.

Мета дослідження: оцінювання ефективності корекції дисбіотичних порушень мікробіоти піхви у жінок із чинниками ризику передчасних пологів у разі застосування пребіотичної топічної терапії.

Матеріали та методи. У досліджувану когорту включено 105 жінок з чинниками ризику передчасних пологів. До I групи увійшли 38 жінок на етапі планування вагітності, до II групи – 39 вагітних, до III групи – 28 вагітних з моменту звернення до жіночої консультації для спостереження за перебігом вагітності. До контрольної групи включено 20 умовно здорових вагітних в аналогічні терміни гестації.

Пацієнтки I та II груп за виявлення бактеріального вагінозу (БВ), вульвовагінального кандидозу або аеробного вагініту отримували етіотропну топічну терапію відповідно до рекомендацій Центру контролю за захворюваністю та профілактикою та Міжнародної спілки з боротьби з інфекціями, що передаються статевим шляхом.

У разі діагностування БВ призначали кліндаміцин крем (2 %) один раз на добу протягом 7 днів; аеробного вагініту – вагінальні таблетки, що містять деквалінію хлорид 10 мг, протягом 6 днів; кандидозного вагініту – фентиконазол 600 мг в одній вагінальній капсулі одноразово з наступним топічним застосуванням пребіотичного комплексу, який містить олігосахарид, гіалуронат натрію, ксиліт, вітаміни, лактозу, протягом 10 днів. Для підтримання балансу рН і нормоценозу піхви у подальшому призначали одну вагінальну капсулу пребіотичного комплексу на тиждень до 22-го тижня гестації. Вагітні III групи за наявності аналогічних показань отримували тільки класичну протимікробну терапію антибіотиками та/або протигрибковими препаратами.

Оцінювання стану мікробіоти піхви проводили під час включення до дослідження та у 17–19 тиж гестації з визначенням рН вмісту піхви та використанням молекулярно-біологічних, бактеріоскопічних методів.

Результати. Ефективність терапії БВ та змішаного вагініту у всіх групах була високою, частота виявлення БВ після лікування зменшилась з 28,9 % до 2,6 % у I групі і з 32,1 % до 3,6 % – у III групі.

У I і II групах, які отримували комплексне лікування з включенням пребіотичного комплексу, достовірно зросла частка пацієнток із нормоценозом піхви (з 39,5 % до 89,5 % у I групі; з 35,9 % до 89,7 % у II групі), вдвічі зменшилась частка проміжного стану мікробіоти піхви (з 13,2 % до 7,9 % у I групі та з 15,4 % до 7,7 % у II групі). У пацієнток III групи частота нормоценозу зросла незначно (з 32,1 % до 39,3 %), однак значуще збільшилась частка вагітних із проміжним станом мікробіоти піхви (з 14,3 % до 46,4 %), що є загрозливим щодо рецидивів дисбіотичних процесів.

Висновки. Топічне застосування пребіотичного комплексу, який містить олігосахарид, гіалуронат натрію, ксиліт, вітаміни та лактозу, є ефективним в управлінні симптоматикою та патогенним навантаженням при неускладненій вагінальній інфекції, що проявляється зниженням поширеності проміжних станів мікробіоти, сталим зростанням нормоценозу. Комплексна терапія антибіотиками/протигрибковими засобами з використанням вагінального пребіотичного комплексу забезпечує ефективне відновлення вагінальної флори до стану нормоценозу порівняно з лікуванням тільки антибіотиками/протигрибковими засобами.

Ключові слова: передчасні пологи, мікробіота піхви, бактеріальний вагіноз, аеробний вагініт, пребіотичний вагінальний комплекс.

Evaluation of the effectiveness of correction of vagina dysbiosis with the use of vaginal prebiotic complex in women with risk factors of spontaneous premature birth

V.I. Pyrohova, O.V. Laba

Dysbiotic changes in microbial ecosystem of the female lower genital tract are risk factors for spontaneous abortions, spontaneous preterm births, intra-amniotic infection, postpartum endometritis, and adverse perinatal outcomes. However, the opinions about the expediency of antimicrobial therapy in women with bacterial vaginosis and a history of preterm birth are controversial, and discussions and the search for an effective method of treatment are still continuing.

Treatment of dysbiosis of the vaginal microbiota requires a complex approach for not only the pathogen elimination, but also for the restoring of the normal vaginal biotope.

The objective: to evaluate the effectiveness of correction of dysbiotic disorders of the vaginal microbiota in women with risk factors for premature birth using the prebiotic topical therapy.

Materials and methods. The studied cohort included 105 women with risk factors for premature birth. I group included 38 women at the stage of pregnancy planning, II group – 39 pregnant women, III group – 28 pregnant women from the moment of their first visit to the female consultation for pregnancy monitor. The control group included 20 conditionally healthy pregnant women at the same gestational age.

The patients of the I and II groups after diagnosis of bacterial vaginosis (BV), vulvovaginal candidiasis, or aerobic vaginitis received etiotropic topical therapy in accordance with the recommendations of the Centers for Disease Control and Prevention and International Union against sexually transmitted infections.

Bacterial vaginosis was treated by clindamycin cream (2 %) once a day for 7 days; aerobic vaginitis – vaginal tablets which contain 10 mg of dequalinium chloride for 6 days; candida vaginitis – fenticonazole 600 mg in one vaginal capsule once followed by topical application of a prebiotic complex (oligosaccharide, sodium hyaluronate, xylitol, vitamins, lactose) for 10 days. Then pH balance and normocenosis of the vagina were supported by the use of one vaginal capsule of the prebiotic complex per week till the 22nd week of gestation. The pregnant women in the III group with similar pathologies received only classical antimicrobial therapy with antibiotics and/or antifungal drugs.

The assessment of the vaginal microbiota was carried out at the time of the patients inclusion in the study and at the 17–19 weeks of gestation by determination of the vaginal pH and using molecular biological and bacterioscopic methods.

Results. The effectiveness of BV and mixed vaginitis therapy in all groups was high, the frequency of BV detection after treatment decreased from 28.9 % to 2.6 % in the I group and from 32.1 % to 3.6 % – in the III group.

In the I and II groups, in which the patients received complex treatment with the prebiotic complex, the quantity of women with normocenosis of the vagina increased significantly (from 39.5 % to 89.5 % in the I group; from 35.9 % to 89.7 % in the II group), the frequency of the intermediate state of the vaginal microbiota decreased twice (from 13.2 % to 7.9 % in the I group and from 15.4 % to 7.7 % in the II group). In patients of the III group, the incidence of normocenosis increased slightly (from 32.1 % to 39.3 %), but the rate of pregnant women with an intermediate state of vaginal microbiota increased significantly (from 14.3 % to 46.4 %), which is a threat to the recurrence of dysbiotic processes.

Conclusions. The topical use of the prebiotic complex, which contains oligosaccharide, sodium hyaluronate, xylitol, vitamins and lactose, is effective in the management of symptoms and pathogenic load in uncomplicated vaginal infection, which is manifested by a decrease in the prevalence of intermediate states of the microbiota and a steady increase in normocenosis.

The complex therapy with antibiotics/antifungal agents with a vaginal prebiotic complex provides an effective restoration of the vaginal flora to the state of normocenosis compared to treatment with antibiotics/antifungal agents only.

Keywords: premature birth, vaginal microbiota, bacterial vaginosis, aerobic vaginitis, prebiotic vaginal complex.

Передчасні пологи (ПП) в етіопатогенетичному відношенні розглядаються як клінічний синдром, який характеризується поліетіологічністю, різноманітністю клінічної симптоматики [1, 10, 12, 14]. Порушення стану вагінальної мікробіоти розглядають як один із факторів ризику розвитку спонтанних ПП [16].

Доведено взаємозв'язок між ПП і безсимптомною бактеріурією, бактеріальним вагінозом (БВ), не пролікованим до 20 тиж вагітності, виявлено взаємозв'язок між підвищеним титром умовно-патогенних мікроорганізмів у каналі шийки матки та високою частотою ПП, встановлено, що у жінок, які мали дисбіоз піхви у I триместрі, ризик ПП до 35 тиж вагітності підвищується на 75% [18]. Отримані дані також свідчать про високий ризик розвитку ПП за наявності дисбіотичних і запальних змін мікробіоти піхви – ВШ=2,96 (95% ДІ: 1,32–6,64) [4].

Вагінальна екосистема характеризується поліморфною ендеогенною мікрофлорою, зміни якої зумовлюють дисбіотичні та запальні процеси нижнього відділу статевого тракту: БВ, кандидозний, протозойний та неспецифічний (аеробний) вагініти [7].

Порушення рівноваги у мікроекосистемі піхви проявляються якісними і кількісними змінами мікрофлори, причому ці зміни, як правило, вторинні щодо змін у макроорганізмі. Зміни у мікробній екосистемі нижніх статевих шляхів є факторами ризику спонтанних абортів, спонтанних ПП, внутрішньоамніотичної інфекції, післяпологового ендометриту і несприятливих перинатальних наслідків [6, 13, 21]. Персистенція

патогенних і потенційно патогенних мікроорганізмів у піхві та ендометрії зумовлює морфофункціональні порушення репродуктивної системи з формуванням хронічного вогнища запалення [2, 8, 18, 24].

Думки щодо доцільності антимікробної терапії у жінок з БВ та ПП в анамнезі суперечливі [15, 23, 24]. Хоча колонізація статевих шляхів патогенними та умовно-патогенними мікроорганізмами безпосередньо підвищує ризик ПП, за даними Кокранівського огляду (15 досліджень за участю 5888 жінок), антибактеріальна терапія не знижує їхньої частоти у жінок групи низького ризику розвитку ПП [11].

Низка авторів вважає, що антимікробна терапія БВ у вагітних не сприяє зниженню ризику передчасного початку родової діяльності або передчасного розриву плодових оболонок у всіх жінок, у тому числі з групи ризику [26]. Водночас є дані, що лікування, проведене на терміні вагітності менше 20 тиж, може знизити ризик ПП [2, 9].

Хоча дослідження, проведені серед жінок з низьким ризиком ПП, не продемонстрували переваг від лікування БВ, інші дослідження, до яких було залучено жінок з високим ризиком ПП, показали більш обнадійливі результати. Когортні дослідження за участю жінок у терміні вагітності від 13 до 20 тиж з БВ та ПП в анамнезі, які були рандомізовані для перорального вживання метронідазолу або плацебо, встановили значне зменшення числа госпіталізацій з приводу ПП, рівня ПП, народження дітей з низькою масою тіла, а також передчасного розриву плодових оболонок по-

рівняно з групою плацебо [5]. Інші дослідження показали, що у жінок з аеробним вагінітом, БВ і ПП в ананнезі, які отримували перорально метронідазол та еритроміцин, рівень ПП був нижчий, ніж у тих, хто отримував плацебо [13, 19].

Лікування розладів біоценозу піхви потребує комплексного підходу, спрямованого не тільки на усунення патогенів, але й на відновлення нормального стану вагінального біотопу [3]. Незважаючи на численні схеми і підходи, дискусії та пошуки ефективного методу лікування ведуться досі [9, 20].

Європейський Міжнародний союз боротьби з інфекціями, що передаються статевим шляхом (IUSTI), ВООЗ, Експертна рада CDC (США) рекомендують метронідазол як найкращий препарат для лікування трихомоніазу (сила рекомендації – клас 1, якість доказів – клас А); кліндаміцин як найкращий препарат для лікування БВ (сила рекомендації – клас 2, якість доказів – клас С); топічні азоли як найкращі препарати для лікування кандидозу (сила рекомендації – клас 1, якість доказів – клас В) у вагітних [25, 27].

Відновлення вагінального біотопу після антибактеріальної терапії цервіко-вагінальних інфекцій є важливим для збереження протиінфекційного захисту нижнього відділу статевого тракту жінки протягом всієї вагітності [22, 23]. У клінічній практиці для корекції мікробіоценозу піхви використовують в основному дві групи лікарських засобів: пробіотичні препарати та засоби, що підкисляють вагінальний вміст [3].

Пробіотичні препарати містять штами лактобактерій, що адгезуються до клітин епітелію, блокують епітеліальні рецептори для патогенних мікробів, а також продукують молочну кислоту і, тим самим, знижують кислотність вагінального вмісту, пригнічують ріст умовно-патогенної мікрофлори. При використанні засобів, що підкисляють вагінальний вміст (молочна, аскорбінова кислоти), індуковане кисле середовище у піхві пригнічує ріст анаеробних бактерій і дозволяє відновити колонізацію власними видами лактобактерій. Проте на сьогодні при корекції дисбіотичних станів та лікуванні генітальних інфекцій у вагітних відсутні чіткі критерії вибору препарату для відновлення мікробіоценозу піхви. Пошук таких препаратів може стати основою ефективного відновлення колонізаційної резистентності нижнього відділу статевих органів, сприятиме профілактиці рецидивів вагінальних інфекцій, мінімізації їхнього негативного впливу на перебіг вагітності та перинатальні наслідки.

Мета дослідження: оцінювання ефективності корекції дисбіотичних порушень мікробіоти піхви з використанням пробіотичної топічної терапії у жінок із чинниками ризику спонтанних ПП.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

У досліджувану когорту включено 105 жінок за наявності інформованої згоди. До I основної групи увійшли 38 жінок з чинниками ризику ПП на етапі планування вагітності, до II основної групи – 39 вагітних з чинниками ризику ПП з моменту звернення до жіночої консультації для спостереження за перебігом вагітності (10–12 тиж гестації).

Пацієнтки I та II основних груп отримували етіотропну терапію за рекомендаціями CDC та IUSTI та вагінальний пребіотичний комплекс, який містить олігосахарид, гіалуронат натрію, ксиліт, вітаміни, лактозу

Корекцію вагінальної мікробіоти у пацієнток цих основних груп за наявності дисбіотичних змін проводили залежно від виявлених порушень (при БВ – кліндаміцин крем (2%) інтравагінально один раз на добу протягом 7 днів; при аеробному вагініті – вагінальні таблетки, що містять деквалінію хлорид 10 мг протягом 6 днів інтравагінально на ніч; при кандидозному вагініті – фентиконазол 600 мг інтравагінально одноразово) з наступним застосуванням протягом 10 днів вагінальних капсул на основі активного пребіотичного комплексу.

Для підтримки балансу рН і нормоценозу піхви у подальшому призначали одну вагінальну капсулу пребіотичного комплексу на тиждень до 21–22-го тижня гестації.

До III основної групи увійшли 28 вагітних з чинниками ризику ПП з моменту звернення до жіночої консультації для спостереження за перебігом вагітності (10–12 тиж гестації), які у разі виявлення дисбіотичних станів піхви отримували тільки класичну протимікробну терапію антибіотиками та/або протигрибковими препаратами.

До контрольної групи (К) включено 20 умовно здорових вагітних в аналогічному терміні гестації.

Оцінювання стану мікробіоти піхви проводили під час включення у дослідження та у 17–19 тиж гестації. Для оцінювання стану мікробіоти піхви використовували визначення рН вмісту піхви, молекулярно-біологічні, бактеріоскопічні методи, для діагностики передчасного розриву плодових оболонок виконували тест Actium Prom.

Застосовували активний пребіотичний комплекс, вагінальні капсули якого містять олігосахарид – 100 мг, вітамін С – 50 мг, вітамін Е – 20 мг, гіалуронат натрію – 5 мг, ксиліт – 37,5 мг, лактозу – 467,5 мг. Ксиліт (D-ксилітол) є основним компонентом із селективним потрійним механізмом впливу на умовно-патогенні і патогенні збудники (порушує метаболічні процеси, пригнічує реплікацію ДНК патогенів, знижує адгезію патогенів до стінок піхви) без впливу на резидентну мікрофлору. Олігосахариди метаболізуються як специфічна поживна підтримка для широкого спектра штамів лактобацил, що збільшує ймовірність відновлення власної лактофлори [17].

Завдяки своєму складу зазначений вище комплекс знижує та врівноважує рН піхви до фізіологічного значення (рН<4,2). Даний пребіотичний комплекс забезпечує надходження поживних речовин, які стимулюють ріст лактобацил, а вітамін Е і гіалуронова кислота утворюють плівку зі зволожувальними та регенеруючими властивостями, що запобігає збільшенню кількості патогенних бактерій і грибів роду *Candida*.

Ефективність лікування оцінювали за динамікою клінічних проявів, нормалізацією кількості піхвових виділень, результатами бактеріоскопічного та моле-

кулярно-біологічного досліджень (відновлення нормоценозу піхви – кількість анаеробних і аеробних умовно-патогенних мікроорганізмів 10^2 – 10^3 /мл, відсутність «ключових» епітеліальних клітин, домінуюча кількість лактобактерій 10^8 – 10^9 /мл).

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 $28,4 \pm 3,5$ року. Вірогідна різниця за віком, анамнезом життя, соціальним статусом, соматичною патологією між сформованими групами була відсутня ($p > 0,05$).

Комплексне оцінювання стану мікробіоти піхви жінок досліджуваної когорти засвідчило, що нормоценоз піхви найчастіше діагностували у вагітних контрольної групи (табл. 1).

Заслужує на увагу поширеність проміжного стану мікробіоти піхви (13,2 %, 14,9 % і 10,0% у пацієнток I, II-III і контрольної груп відповідно). За наявності порушень імунітетного балансу, прогресування вагітності, при проміжному стані мікробіоти швидко зменшується кількість лактобактерій та створюються умови для розмноження умовно-патогенної флори і розвитку дисбіотичного стану піхви. Ймовірно, таким пацієнткам для попередження дисбіозу піхви слід рекомендувати системне та/або топічне застосування пребіотичної терапії.

Комплексне оцінювання стану мікробіоти піхви пацієнток досліджуваної когорти зафіксувало достатньо велику поширеність БВ (див. табл. 1), при цьому у вагітних II і III клінічних груп БВ виявляли у кожній третій вагітній (32,8 %). Привертало увагу, що тільки половина обстежених пацієнток, у яких діагностовано БВ (11; 51,6 %), скаржилися на надмірні виділення з піхви, печіння, що, вочевидь, зумовило відсутність санації піхви на етапі прегравідарної підготовки.

На прегравідарному етапі (I група) частота виявлення змішаного (аеробного) вагініту (13,2 %) була у 2,9 раза вищою порівняно з вагітними груп ризику III у I триместрі (4,5 %), що першою чергою пояснюється антибактеріальною терапією, яку пацієнтки II і III груп (15; 22,4%) отримували до настання даної вагітності. За наявності аеробного вагініту у мазках з піхви виявляли ознаки запального процесу – більше 50 лейкоцитів у полі зору, велика кількість епітеліальних клітин, значна кількість грам-позитивних і грам-негативних коків і паличок за наявності поодиноких лактобактерій.

Вульвовагінальний кандидоз практично з однаковою частотою діагностували як у групі контролю, як у пацієнток I групи, однак у вагітних II–III груп кандидоз виявляли у 2,5 раза частіше (див. табл. 1). Зіставлення отриманих мікробіологічних даних з анамнезом патології нижніх відділів генітального тракту у вагітних досліджуваної когорти засвідчило, що *Candida non-albicans* переважно виявляють у пацієнток з рецидивами епізодів вульвовагінального кандидозу до вагітності (табл. 2).

Лікування БВ, аеробного вагініту проводили відповідно до рекомендацій CDC та IUSTI. Вагітні отримували лікування після 12-го тижня гестації, невагітні – одразу після проведеного обстеження. При БВ призначали кліндаміцин крем (2%) інтравагінально один раз на добу протягом 7 днів; при аеробному вагініті – вагінальні таблетки, що містять деквалінію хлорид 10 мг, протягом 6 днів інтравагінально на ніч; при кандидозному вагініті – фентиконазол 600 мг інтравагінально одноразово.

Пацієнтки I і II груп після завершення антибактеріальної терапії отримували вагінально пребіотичний комплекс, який містить олігосахарид, гіалуронат натрію, ксиліт, вітаміни, лактозу, для підтримки балансу рН і нормоценозу піхви у подальшому призначали одну вагінальну капсулу пребіотичного комплексу на тиждень до 21–22-го тижня гестації.

Пацієнтки I і II груп з проміжним станом мікробіоти піхви отримували профілактично одну капсулу пребіотичного комплексу вагінально на ніч кожні 3 дні (на курс – 10 капсул) без антибактеріальної терапії.

Вагітні III групи у разі виявлення дисбіотичних станів піхви отримували тільки класичну протимікробну терапію антибіотиками та/або протигрибковими препаратами.

Оцінювання стану мікробіоти піхви, проведене під час другого пренатального скринінгу (17–19 тиж), а у пацієнток I групи після першої менструації після завершення лікування, засвідчила значні переваги комплексного підходу до лікування дисбіозів і запальних станів піхви з використанням пребіотичної терапії (табл. 3).

Ефективність терапії БВ і змішаного вагініту у всіх клінічних групах вважали високою ($p < 0,01$) за відсутності клінічних проявів і мікробіологічного підтвердження змішаного (аеробного) вагініту та БВ. Частота виявлення БВ після лікування зменшилась

Таблиця 1

Стан мікробіоти піхви у жінок досліджуваної когорти з чинниками ризику передчасних пологів, абс. число (%)

Стан мікробіоти	I група (невагітні), n=38	II і III групи (вагітні), n=67	Контрольна група, n=20
Нормоценоз	15 (39,5) $P < 0,05$	23 (34,3) $P_1 < 0,01$	15 (75,0)
Проміжний стан мікробіоти	5 (13,2) $P > 0,05$	10 (14,9) $P > 0,05$	2 (10,0)
БВ	11 (28,9) $P > 0,05$	22 (32,8) $P_1 < 0,05$	2 (10,0)
Аеробний (змішаний) вагініт	5 (13,2) $P_2 > 0,05$	3 (4,5)	–
Вульвовагінальний кандидоз (ВВК)	2 (5,3) $P_2 > 0,05$	9 (13,4)	1 (5,0)

Примітки: P – достовірність відмінностей між I групою і контрольною групою; P_1 – достовірність відмінностей між II–III групами і контрольною групою; P_2 – достовірність відмінностей між I групою та II і III групами.

Таблиця 2

Якісний склад мікробіоти піхви у жінок досліджуваної когорти до проведення лікування, абс. число (%)

Складники мікробіоти піхви	I група (невагітні), n=38	II і III групи (вагітні), n=67	Контрольна група, n=20
Lactobacillus ≥ 10 ⁶⁻⁸ ГЕ/мл	15 (39,5) P<0,05	23 (34,3) P ₁ <0,01	15 (75,0)
Lactobacillus ≥ 10 ⁵⁻⁶ КУО/мл	5 (13,2) P<0,05	10 (14,9) P ₁ <0,05	3 (15,0)
Lactobacillus < 10 ⁴ КУО/мл	18 (47,3)	34 (50,8)	2 (10,0)
Staphylococcus spp. ≥10 ⁴ ГЕ/мл	–	7 (10,0)	–
Streptococcus spp. ≥10 ⁴ ГЕ/мл	–	8 (11,4)	–
Enterobacteriaceae ≥10 ⁴ ГЕ/мл	–	8 (11,4)	–
Gardnerella vaginalis ≥10 ⁴ ГЕ/мл	11 (28,9) P>0,05	22 (32,8) P ₁ <0,05	2 (10,0)
Ureaplasma urealyticum ≥10 ⁴ ГЕ/мл	5 (13,2)	8 (11,9)	–
Ureaplasma parvum ≥10 ⁴ ГЕ/мл	2 (5,3)	5 (7,5)	–
Mycoplasma hominis ≥10 ⁴ ГЕ/мл	4 (10,5)	5 (7,5)	–
Atopobium vaginae ≥10 ⁴ ГЕ/мл	11 (28,9) P<0,05	21 (31,3) P ₁ <0,05	1 (5,0)
Candida albicans ≥10 ³ ГЕ/мл	1 (2,6)	7 (10,4)	1 (5,0)
Candida non-albicans ≥10 ³ ГЕ/мл	1 (2,6)	2 (2,9)	–

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

до одного випадку у I групі (2,6%) і III групі (3,6%) за відсутності його у II групі.

У групах пацієнток, які отримували пребіотичний комплекс, вірогідно зросла частка пацієнток з нормоценозом піхви (з 39,5 % до 89,5 % у I групі; з 35,9 % до 89,7 % у II групі, p<0,01); вдвічі зменшилась, хоча і статистично невірогідно, частка проміжного стану мікробіоти піхви (з 13,2 % до 7,9 % у I групі та з 15,4 % до 7,7 % у II групі, p>0,05) (див. табл. 3).

Інша клінічна та мікробіологічна картина спостерігалась у пацієнток III групи. Частота випадків нормоценозу зросла незначно (з 32,1 % до 39,3 %; p>0,05), однак вірогідно збільшилась частка вагітних з проміжним станом мікробіоти піхви (з 14,3 % до 46,4 %; p<0,01), що є загрозливим щодо рецидивів дисбіотичних процесів (див. табл. 3).

Аналіз клінічної симптоматики після завершення лікування у динаміці спостереження засвідчив, що пацієнтки I і II груп не висловлювали жодних скарг на подразнення, печіння, надмірні виділення навіть через 5–6 тиж після завершення вживання пребіотичного комплексу. Вагітні III групи відзначали періодичну появу надмірних виділень, що було приводом у 8 випадках для проведення тесту на передчасний розрив плодових оболонок (Actim Prom), який виявився позитивним у 2 (15,4 %) з 13 вагітних з проміжним станом мікробіоти піхви.

Отже, ураховуючи, що одним із факторів ризику спонтанних ПП є запальні та дисбіотичні процеси піхви, запропонований лікувально-профілактичний підхід з використанням пребіотичного комплексу, який містить ксиліт, з селективним потрійним механізмом впливу на умовно-патогенні і патогенні мікроорганізми без впливу на лактобацилярну резидентну мікрофлору піхви може сприяти зниженню частоти передчасного завершення вагітності і частоти акушерських і перинатальних ускладнень.

Таблиця 3

Оцінка стану мікробіоти піхви у жінок досліджуваної когорти після проведеної терапії, абс. число (%)

Стан мікробіоти	I група, n=38		II група, n=39		III група, n=28	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
Нормоценоз	15 (39,5)	34 (89,5) P<0,01	14 (35,9)	35 (89,7) P<0,01	9 (32,1)	11 (39,3) P>0,05 P ₁ <0,01
Проміжний стан	5 (13,2)	3 (7,9) P>0,05	6 (15,4)	3 (7,7) P>0,05	4 (14,3)	13 (46,4) P<0,05 P ₁ <0,01
БВ	11 (28,9)	1 (2,6) P<0,01	13 (33,8)	–	9 (32,1)	1 (3,6) P<0,01
Аеробний (змішаний) вагініт	5 (13,2)	–	2 (5,1)	–	1 (3,6)	–
ВВК	2 (5,3)	–	4 (10,3)	1 (2,6) P>0,05	5 (17,9)	3 (10,7) P>0,05 P ₁ <0,05

Примітки: P – достовірність відмінностей показників до і після лікування у групах; P₁ – достовірність відмінностей показників після лікування між II і III групами.

ВИСНОВКИ

1. Топічне застосування пребіотичного комплексу з вмістом ксиліту є ефективним в управлінні симптоматикою та патогенним навантаженням при неускладненій вагінальній інфекції, що проявляється зменшенням поширеності проміжних станів мікробіоти, сталим зростанням нормоценозу.

2. Комплексна терапія антибіотиками/проти-грибковими засобами з використанням вагінального пребіотичного комплексу забезпечує ефективне відновлення вагінальної флори до стану нормоценозу порівняно зі звичайним лікуванням антибіотиками/протигрибковими засобами.

Відомості про авторів

Пирогова Віра Іванівна – д-р мед. наук, проф., завідувачка, кафедра акушерства, гінекології та перинатології, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького; тел.: (050) 581-94-48. *E-mail* vira.pyrohova@gmail.com
ORCID: 0000-0002-1205-6365

Лаба Оксана Володимирівна – асистент, кафедра акушерства, гінекології та перинатології, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького; тел.: (097) 306-13-87. *E-mail*: labaoksanav@ukr.net
ORCID 0000-0002-1237-796X

Information about the authors

Pyrohova Vira I. – MD, PhD, DSc, Professor, Head, Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Faculty of Postgraduate Education, Danylo Halatskyi Lviv National Medical University; tel.: (050) 581-94-48. *E-mail*: vira.pyrohova@gmail.com
ORCID: 0000-0002-1205-6365

Laba Oksana V. – MD, Assistant of Professor, Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Faculty of Postgraduate Education, Danylo Halatskyi Lviv National Medical University; tel.: (097) 306-13-87. *E-mail*: labaoksanav@ukr.net
ORCID 0000-0002-1237-796X

ПОСИЛАННЯ

- Dyak KV, Yuzko OM. Prynnyni faktory peredchasykh polohiv (novyy pohlyad na problemu). Neonatol, Khirurgiya Perynatal Med. 2017;1(23):62-8.
- Kravchenko OV. Suchasni pidkhydy do korektsiyi mikrobiozu pikhyvy na etapi prekontseptsyynoyi pidhotovky. Reprod Endokrynol. 2017;6:26-8.
- Konkov DH. Osoblyvosti klinichnoho zastosuvannya probiotykyv v akusherskyi praktysi. Zdorove Zhen-shchyny. 2020;3:42-7. doi: 10.15574/HW.2020.149.42.
- Laba OV, Pyrohova VI, Okhabska II. Doslidzhennya stanu mikrobioty pikhyvy u zhynok iz ryzykom i zahrozoyu peredchasykh polohiv. Reprod Zdorovya Zhinky. 2022;5(60):39-44. doi: 10.30841/2708-8731.5.2022.26547.
- Nitsovych IR, Semenyak AV. Osoblyvosti perebihu ta likuvannya bakterialnoho vahynozu u vahitnykh. Neonatol, Khirurgiya Perynatal Med. 2016;6(3):61-4. doi: 10.24061/2413-4260.VI.3.21.2016.10.
- Nochvina OA. Rol mikrobiotsenozu pikhyvy v henezi nevyynoshuvannya vahitnosti. Reprod Endokrynol. 2019;45(1):22-7.
- Yankovskyy DS, Shyrokobokov VP, Antypyn YUH, et al. Mykrobyom y zdorove zhenshchyny (obzor lyteratury). Reprod Endokrynol. 2015;4 (24):13-26.
- Alinezhad S, Bakhshandehnosrat S, Baniaghil AS, Livani S, Bazouri M, et al. The Role of Genital Mycoplasmas in Preterm Labor. J Reprod Infert. 2022;23(2):114-9. doi: 10.18502/jri.v23i2.8996.
- Amir M, Brown JA, Rager SL, Sanidad KZ, Ananthanarayanan A, Zeng MY. Maternal Microbiome and Infections in Pregnancy. Microorganisms. 2020;8(12):1996. doi: 10.3390/microorganisms8121996.
- Arora CP, Kacerovsky M, Zinner B, Ertl T, Ceausu I, Rusnak I, Shurpyak S, Sandhu M, Hobel CJ, Dumescic DA, Vari SG. Disparities and relative risk ratio of preterm birth in six Central and Eastern European centers. Croat Med J. 2015;56(2):119127. doi: 10.3325/cmj.2015.56.119.
- Barisic T, Mandic V, Tomic V, Zovko A, Novakovic G. Antibiotic prophylaxis for premature rupture of membranes and perinatal outcome. J Matern Fetal Neonatal Med. 2017;30(5):580-4. doi: 10.1080/14767058.2016.1178228.
- Benoist G. Prediction of preterm delivery in symptomatic women (preterm labor). J Gynecologie, Obstet Biol Reprod. 2016;45(10):1346-63. doi: 10.1016/j.jgyn.2016.09.025.
- 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.
- 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.
- 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.
- Fettweis J, Serrano MG, Brooks JP, Edwards DJ, Giered PH, Parikh HI, et al. The vaginal microbiome and preterm birth. Natur Med. 2019;25:1012-21. doi: 10.1038/s41591-019-0450-2.
- Gnzle MG, Follador R. Metabolism of oligosaccharides and starch in lactobacilli: a review. Front Microbiol. 2012;3(340):1-15. doi: 10.3389/fmicb.2012.00340.
- Gilman-Sachs A, Dambaeva S, Salazar Garcia MD, Hussein Y, Kwak-Kim J, Beamann K. Inflammation induced preterm labor and birth. J Reprod Immunol. 2018;129:53-8. doi: 10.1016/j.jri.2018.06.029.
- Kaambo E, Africa CWJ. The Threat of Aerobic Vaginitis to Pregnancy and Neonatal Morbidity. African J Reprod Health. 2017;32(2):109-18.
- 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.
- Payne MS, Newnham JP, Doherty DA, Furfaro LL, Pental NL, Loh DE, Keelan JA. 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.
- 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.
- 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.
- Romero R, Hassan SS, Gajer P, Tarca AL, Fadrosh DW, Biedaet 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.
- Sherrard J, Wilson J, Donders G, Mendling W, Jensen JS. European (IUSTI/WHO) International Union against sexually transmitted infections (IUSTI), World Health Organization (WHO) guideline on the management of vaginal discharge. Intern J STD & AIDS. 2018;29(13):1258-72. doi: 10.1177/0956462418785451.
- 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.
- Workowski K, Bachmann LH, Chan PA, Johnston CM, Muzny CA, Park I, et al. Sexually transmitted infections treatment guidelines, 2021. MMWR. Recomm Reports. 2021;70(4):1-187.

Стаття надійшла до редакції 22.08.2022. – Дата першого рішення 26.08.2022. – Стаття подана до друку 03.10.2022

Вплив гестаційної артеріальної гіпертензії на ультраструктурну будову плаценти

А.Я. Сенчук¹, В.І. Чермак¹, І.І. Чермак², Т.П. Андрійчук¹

¹Київський медичний університет

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

Мета дослідження: вивчення патологічних змін та компенсаторно-приспосувальних реакцій у структурних і ультраструктурних компонентах плацентарного бар'єра у вагітних із гестаційною артеріальною гіпертензією, які отримували препарати магнію.

Матеріали та методи. Обстежено 100 пацієнок з гестаційною артеріальною гіпертензією. Наявність дефіциту магнію у цих жінок визначали за результатами розроблених нами анкет.

Проведено патоморфологічне і електронно-мікроскопічне дослідження 32 плацент пацієнок із гестаційною гіпертензією. З них 12 були від вагітних, які отримували запропонований нами спосіб ведення вагітності, що включав препарати магнію (І група), та 11 плацент від пацієнок із групи ризику розвитку преєклампсії, які спостерігались із застосуванням загальноприйнятих підходів до ведення вагітності у жінок групи ризику виникнення преєклампсії (ІІ група). Контролем слугували результати патоморфологічного і електронно-мікроскопічного дослідження 9 плацент від здорових жінок (група контролю).

Результати. Плаценти породіль із гестаційною гіпертензією мають структурні особливості, що проявляється мозаїчністю змін плацентарного бар'єра у формі нерівномірного розладу кровообігу з наявністю крововиливів і стазів (на ультраструктурному рівні) у фетальних мікросудинах ворсинок, зменшення функціональної площі (зближення ворсинок) плаценти, наявності склерозу строми ворсинок, вогнищ патологічної незрілості, збільшення кількості солей кальцію (мінеральна дистрофія) на фоні компенсаторних реакцій.

Під час електронно-мікроскопічного дослідження плацент у І групі виявлено підвищення компенсаторно-приспосувальних реакцій плаценти – стоншення плацентарного бар'єра, активація клітин цитотрофобласта у плацентарному бар'єрі, збільшення у термінальних ворсинах кількості синцитіокапілярних мембран поряд із активацією органіки синцитіотрофобласта, збільшення кількості зв'язаних рибосом, поява ортодоксальної конфігурації мітохондрій, збільшення кількості капілярних мембран і стоншення синцитію, зменшення кількості складж-феноменів у мікросудинах, що приводить до збільшення можливості проникнення поживних речовин від матері до плода, та ін.

Висновки. Застосування запропонованої терапії, до якої залучено препарати магнію, діосміну та інші, приводить до значного зниження частоти виявлення патологічних змін у структурних і ультраструктурних компонентах плацентарного бар'єра і підвищення компенсаторно-приспосувальних реакцій плаценти, які можна вважати результатом позитивного впливу запропонованої терапії на ультраструктурні елементи плацентарної тканини у жінок із групи ризику розвитку преєклампсії.

Ключові слова: вагітність, гестаційна гіпертензія, преєклампсія, ультраструктура плаценти.

The effect of gestational hypertension on the ultrastructural structure of the placenta

A.Ya. Senchuk, V.I. Chermak, I.I. Chermak, T.P. Andriichuk

The objective: to study pathological changes and compensatory-adaptive reactions in the structural and ultrastructural components of the placental barrier in pregnant women with gestational arterial hypertension, who received magnesium preparations.

Materials and methods. 100 patients with gestational hypertension were examined. The presence of magnesium deficiency in these women was determined by the results of our questionnaires.

Pathomorphological and electronic microscopic examination of 32 placentas of patients with gestational hypertension was carried out. 12 placentas of them were from pregnant women who received the proposed management of pregnancy, which included magnesium drugs (I group), and 11 placentas – from patients with risk of preeclampsia, who were observed with the use of standard approaches of pregnancy for women with the risk of preeclampsia (II group). Control group included the results of pathomorphological and electronic microscopic study of 9 placentas from healthy women.

Results. Placentas of women with gestational hypertension have structural features, which is manifested by the mosaic change of placental barrier in the form of uneven circulatory disorders with hemorrhages and stasis (at the ultrastructural level) in the fetal microvessels of the villi, reducing the placental functional area (rapprochement of the villi), presence of stromal sclerosis villi, foci of pathological immaturity, increase in calcium salts (mineral dystrophy) on the background of compensatory reactions.

Electronic microscopic study of the placentas in the I group revealed an increase in the compensatory-adaptive reactions of the placenta – thinning of the placental barrier, activation of cytotrophoblast cells in the placental barrier, increase the

number of syncytiocapillary membranes in terminal villi with syncytiotrophoblast organic activation, increase in the number of ribosomes, the appearance of orthodox configuration of mitochondria, increasing the number of capillary membranes and thinning of syncytia, reducing the number of sludge phenomena in microvessels, which leads to an increase in the possibility of nutrient transfer from mother to fetus, etc.

Conclusions. The use of the proposed therapy, which involves magnesium, diosmin and others substances, leads to a significant decrease in the frequency of detection of pathological changes in structural and ultrastructural components of the placental barrier and increased compensatory-adaptive reactions which can be considered the result of the positive impact of the proposed therapy on the placental ultrastructural elements in women with risk of preeclampsia.

Keywords: pregnancy, gestational hypertension, preeclampsia, ultrastructure of the placenta.

До групи ризику розвитку преєклампсії слід зараховувати пацієнок із гестаційною артеріальною гіпертензією, що виникає після 20 тиж вагітності і не супроводжується протеїнурією [1, 2]. Фізіологічно гіпертензію під час вагітності слід розглядати як пристосувальну реакцію організму матері, спрямовану на забезпечення достатнього кровопостачання тканин організму і, зокрема, забезпечення достатнього матково-плацентарного кровообігу [3].

Водночас часте і стійке підвищення артеріального тиску, що ускладнює вагітність, може бути причиною плацентарної дисфункції, преєклампсії, передчасних пологів, затримки розвитку плода, перинатальної патології та смертності. Преєклампсія розвивається у 20–90% вагітних із артеріальною гіпертензією і має зловідомий перебіг, який проявляється раннім початком (після 26–28 тиж вагітності) і може призвести до виникнення порушень мозкового кровообігу, тяжкої ретинопатії і відшарування сітківки, гострої ниркової недостатності, набряку легень, тромбо-геморагічного синдрому, передчасного відшарування плаценти, дистресу плода та ін. [4–7].

У пацієнок із гестаційною артеріальною гіпертензією, на відміну від здорових жінок, зі збільшенням терміну вагітності прогресують зміни показників центральної гемодинаміки. Так, хвилинний об'єм серця зменшується, сягаючи найнижчих цифр на 28–32-у тижні вагітності. Значне зниження хвилинного об'єму серця призводить до зменшення кровопостачання плаценти. Поєднане зниження хвилинного об'єму серця і підвищення загального периферійного спротиву судин спричиняють розвиток порушень мікроциркуляції, дисбаланс нейромедіаторів і гіпоксію плаценти. Усе це створює передумови для розвитку преєклампсії [8–11].

Результати даних досліджень і дані наукової літератури свідчать про те, що провідне місце в етіопатогенезі преєклампсії належить дефіциту магнію [12–15]. Під час вагітності спостерігається значне підвищення потреби у магнії (на 20–30%), лабораторно підтверджений нормальний рівень магнію у сироватці крові вагітних не виключає наявності внутрішньоклітинного дефіциту і у 2/3 випадків супроводжується клінічними проявами дефіциту магнію. Недостатність магнію призводить до збільшення концентрації альдостерону, затримки рідини в організмі, набряків. Виникає відносна гіперестрогенемія, яка призводить до гіперпродукування печінкою ангіотензину, що підвищує рівень альдостерону у крові та підвищує артеріальний тиск [16–19].

Ураховуючи складність патогенетичних механізмів розвитку преєклампсії, труднощі у здійсненні профі-

лактики і терапії, неефективність лікування тяжких форм преєклампсії, актуальним є напрацювання профілактичних заходів. Ефективним шляхом профілактики преєклампсії є своєчасне виявлення вагітних із факторами ризику і субклінічними формами преєклампсії. Своєчасна і адекватна корекція виявлених змін дасть змогу запобігти розвитку преєклампсії і в такий спосіб убезпечити від перинатальних і материнських ускладнень [20–22].

Мета дослідження: вивчення ультраструктурних особливостей плацент у породіль з групи ризику розвитку преєклампсії методом електронної мікроскопії та визначення наявності дефіциту магнію у цих жінок за допомогою розроблених нами анкет.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Обстежено 100 пацієнок з гестаційною артеріальною гіпертензією. Наявність дефіциту магнію визначали за результатами вивчення розробленої нами анкети для дослідження дефіциту магнію у вагітних, яка містила дані про наявність у пацієнтки ознак соматичної патології, патології нервової системи, ускладненого перебігу даної вагітності, обтяженого акушерсько-гінекологічного анамнезу, про особливості харчування, спосіб життя і загальне самопочуття тощо [23, 24]. Анкету розроблено з використанням матеріалів анкет, запропонованих О.А. Громовою та О.А. Лімановою (РСЦ Інституту мікроелементів ЮНЕСКО, 2014).

Результати тесту оцінювали у балах. Відповідно пацієнок розподілили на групи щодо дефіциту магнію:

31–138 балів – значний дефіцит магнію, що потребує екстреної магнезіотерапії, корекції способу життя та харчування;

11–30 балів – помірний дефіцит, що потребує призначення препаратів магнію, корекції способу життя та харчування;

5–10 балів – межевий дефіцит магнію, потребує корекції дієти та способу життя.

Магнієву монопрофілактику преєклампсії здійснювали такими препаратами:

- 1) магнію оксид легкий 342 мг і магнію карбонат легкий 670 мг, що відповідає 365 мг іонів Mg^{++} , – по 1 шипучій таблетці на добу переривчастими курсами – у 10–12, 22–26, 30–32 тиж вагітності;
- 2) мікрогранульований порошок магнію оксиду 535 мг, що відповідає 300 мг іонів Mg^{++} , і магнію оксиду легкого 403,0–435,2 мг, що відповідає 243 мг іонів Mg^{++} . Препарати призначали з 10 тиж гестації протягом усієї вагітності по 1 таблетці 1 раз на добу.

Ефективність використання переривчастими курсами першого препарату відповідала ефективності безперервного застосування двох других препаратів протягом вагітності. Ці засоби мають найменшу масу сполуки магнію, тому легко і швидко всмоктуються.

З метою вивчення ультраструктурних особливостей плацент у породіль з групи ризику розвитку преєклампсії досліджено 32 плаценти. З них 12 були від вагітних, які отримували запропонований нами спосіб ведення вагітності (I група), та 11 плацент від пацієнок з групи ризику розвитку преєклампсії (II група), які спостерігались із застосуванням загальноприйнятих підходів до ведення вагітності у жінок групи ризику виникнення преєклампсії. Контролем слугували результати патоморфологічного і електронно-мікроскопічного досліджень 9 плацент від здорових жінок (група контролю).

Методика приготування матеріалу: тканину плаценти розміщували у 2,5% розчині глутарового альдегіду з наступною фіксацією у 2% розчині оксиду осмію. Після зневоднювання у спиртах і ацетоні матеріал заливали епоксидною смолою. З блоків на ультрамікромомі «Ultracut» готували ультратонкі зрізи. Серійні ультратонкі зрізи контрастували ураніоацетоном і гідроперекисом свинцю. Ультратонкі зрізи досліджували під електронним мікроскопом «EMMA-4» [25].

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

За результатами проведеного тестування зі 100 обстежених пацієнок із групи з гестаційною артеріальною гіпертензією 76 (76,0%) були зараховані до групи значного дефіциту магнію, що потребує екстреної магнєзіотерапії, корекції способу життя та харчування (від 31 до 138 балів), а 24 вагітні потрапили до групи з помірним дефіцитом, що потребує призначення препаратів магнію, корекції способу життя та харчування (11–30 балів).

Описані морфологічні зміни у плацентах пацієнок з преєклампсією [26] підтверджуються результатами ультраструктурних досліджень. У більшості спостережень у пацієнок з групи ризику розвитку преєклампсії, які отримували загальноприйнятну терапію, визначали такі зміни плацентарного бар'єра: сладж-феномени у венозних судинах, набряк, розпушення і потовщення базальної мембрани (рис. 1). Крім цього, зміни базальної мембрани проявлялися накопиченням у ділянках плацентарного бар'єра колагенових волокон. Поряд із цим у цитоплазмі синцитію виявляли деструкцію мітохондрій (рис. 2).

Виразена колагенізація і склероз строми ворсин, яка спостерігалася під час світлооптичного дослідження плацент у пацієнок із преєклампсією, підтверджується даними електронно-мікроскопічного дослідження, за якого виявлена значна кількість колагенових волокон, розташованих іноді хаотично (рис. 3).

У більшості спостережень у плацентах пацієнок, які отримували загальноприйнятну терапію (II група), визначається наявність мієліноподібних структур, деструкція крист мітохондрій, місцями з розривом зо-

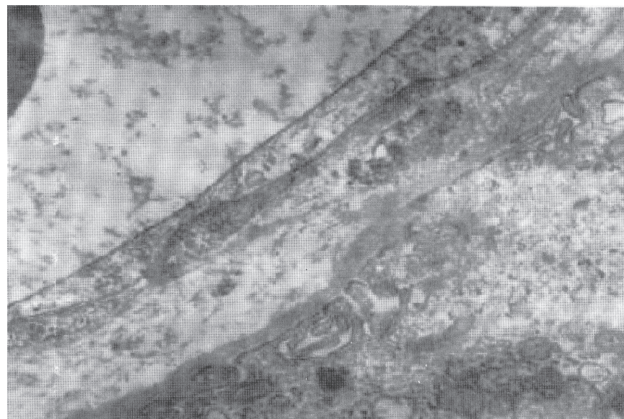


Рис. 1. Електроннограма плаценти пацієнтки з II групи. Потовщення плацентарного бар'єра, набряк і розпушення базальної мембрани. $\times 12\ 000$

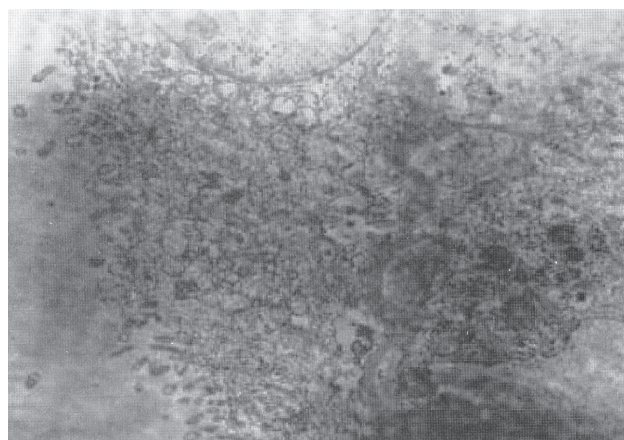


Рис. 2. Електроннограма плаценти пацієнтки з II групи. Ділянки колагенових волокон поруч із базальною мембраною. Деструкція мітохондрій синцитію ворсин. $\times 8000$

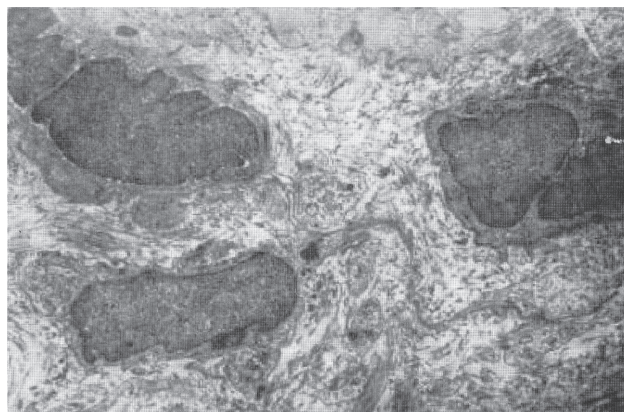


Рис. 3. Електроннограма плаценти пацієнтки з II групи. Виразений колагеноз і склероз строми з хаотичним розташуванням колагенових волокон. $\times 6000$

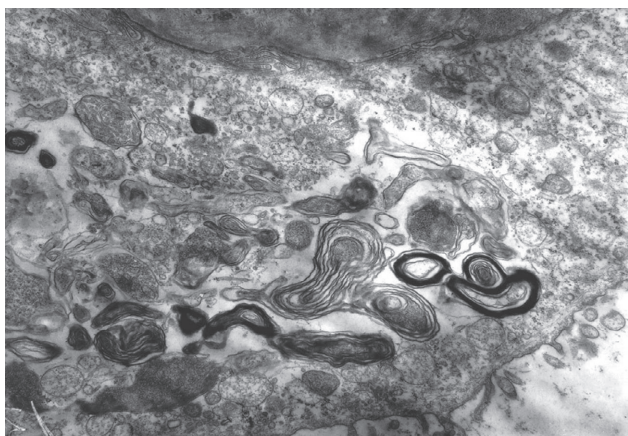


Рис. 4. Електронограма плаценти пацієнтки з II групи. Наявність мієліноподібних структур, деструкція крист мітохондрій, місцями з розривом зовнішніх мембран. $\times 10\ 000$

внішньої мембрани синцитіального покриву ворсин (рис. 4).

У синцитії ворсинок були виявлені мітохондрії з ущільненим матриксом (рис. 5) та частковою реакцією крист, а також вираженою гіперплазією і розширенням ультраструктури ендоплазматичного ретикулуму та значним зменшенням кількості мікрворсинок на поверхні синцитіотрофобласта (рис. 6). У місцях зменшення кількості мікрворсинок постійно визначається збільшення кількості піноцитозних везикул і стоншення синцитіального шару ворсин.

Отже, плацентарна дисфункція у разі прееклампсії має свої структурні особливості і проявляється мозаїчністю змін плацентарного бар'єра у формі нерівномірного розладу кровообігу з наявністю крововиливів і стазів (на ультраструктурному рівні) у фетальних мікросудинах ворсинок, зменшення функціональної площі (зближення ворсинок) плаценти, наявністю склерозу строми ворсинок, вогнищ патологічної незрілості, збільшення кількості солей кальцію (мінеральна дистрофія) на тлі компенсаторних реакцій.

Під час електронно-мікроскопічного дослідження плацент у I групі пацієнок, які отримували запропоновану нами терапію, спостерігали такі зміни: активація клітин цитотрофобласта (рис. 7) у плацентарному бар'єрі, збільшення у термінальних ворсинах кількості синцитіокапілярних мембран (рис. 8) поряд із активацією органіки синцитіотрофобласта. Переважно визначали збільшення кількості зв'язаних рибосом і появу ортодоксальної конфігурації мітохондрій (рис. 9).

Також, за результатами даного дослідження, слід підкреслити, що для покращення плацентарно-плодового обміну включаються компенсаторні процеси, які виявляються як на світлооптичному рівні (збільшення кількості «синцитіальних» вузликів, дрібних ворсинок), так і на ультраструктурному рівні у формі гіперплазії ендоплазматичного ретикулуму, який бере участь у процесах детоксикації, покращення проникності, збільшення кількості синцитіокапілярних мемб-

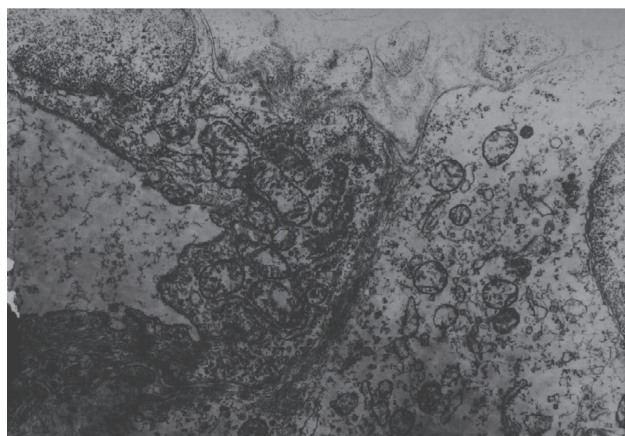


Рис. 5. Електронограма плаценти пацієнтки з II групи. Мітохондрії з ущільненим матриксом. $\times 12\ 000$



Рис. 6. Електронограма плаценти пацієнтки з II групи. Виражена гіперплазія і розширення ультраструктури ендоплазматичного ретикулуму та значне зменшення кількості мікрворсинок на поверхні синцитіотрофобласта. $\times 12\ 000$

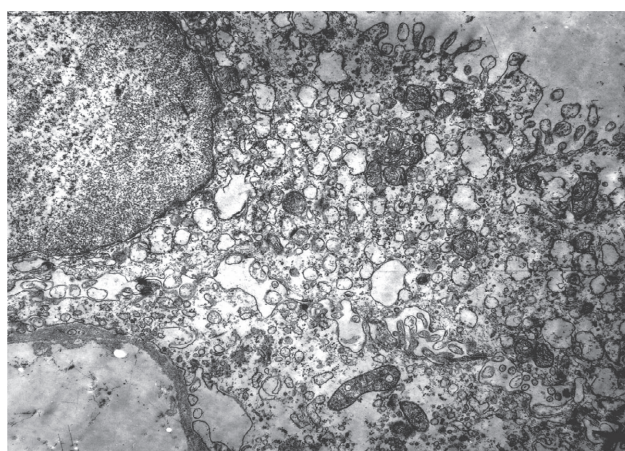


Рис. 7. Електронограма плаценти пацієнтки з I групи у терміні вагітності 39 тиж. Активація клітин цитотрофобласта у плацентарному бар'єрі. $\times 8000$

ран зі стоншенням синцитіального шару і активації органел, особливо пластичного характеру (рибосом). Це значно покращує обмін між матір'ю та плодом.

Про активацію ядерних і рибосомальних структур свідчить наявність ядер із дифузно розташованим хроматином і іноді ядер із конденсацією хроматину. На таких ділянках визначали гіперплазію гранулярного ендоплазматичного ретикулуму. У мітохондріях виявлено збільшення кількості крист (рис. 10).

У місцях зниження кількості мікроворсинок постійно визначається збільшення кількості піноцитозних везикул і стоншення синцитіального шару ворсин. Активація органел, яка проявляється збільшенням кількості рибосом, полісом, свідчить про покращення плацентарно-плодового обміну.

Визначене збільшення кількості піноцитозних міхурців, які розташовані нерівномірно у синцитії ворсинок, що мають стосунок до селективного транспорту білків матері до ендоплазматичної сітки цитоплазми синцитіотрофобласта, свідчить про те, що тут спостерігається компенсація порушеного плацентарно-плодового обміну у результаті патології у матері (пreeклампсія) з розвитком компенсованої хронічної плацентарної дисфункції.

Порівняльний аналіз отриманих результатів електронно-мікроскопічних досліджень плацент від пацієнток групи ризику розвитку пreeклампсії, які отримували запропоновану нами (I група) і загальноприйнятую (II група) терапію, дозволив зробити відповідні висновки.

ВИСНОВКИ

1. Плаценти породіль із гестаційною гіпертензією мають свої структурні особливості, що проявляються мозаїчністю змін плацентарного бар'єра у формі нерівномірного розладу кровообігу з наявністю крововиливів і стазів (на ультраструктурному рівні) у фетальних мікросудинах ворсинок, зменшення функціональної площі (зближення ворсинок) плаценти, наявності склерозу строми ворсинок, вогнищ патологічної незрілості, збільшення кількості солей кальцію (мінеральна дистрофія) на фоні компенсаторних реакцій.

2. Застосування запропонованої нами терапії із залученням препаратів магнію, діосміну та ін., приводить до значного зниження частоти виявлення патологічних змін у структурних і ультраструктурних компонентах плацентарного бар'єра і підвищення компенсаторно-приспосувальних реакцій плаценти: стоншення плацентарного бар'єра, поява клітин цитотрофобласта, активація органіки синцитіотрофобласта, збільшення кількості синцитіокапілярних мембран і стоншення синцитію, зменшення кількості складж-феноменів у мікросудинах, що приводить до збільшення можливості проникнення поживних речовин від матері до плода.

3. Визначені адаптаційно-приспосувальні зміни можна вважати результатом позитивного впливу запропонованої нами терапії на ультраструктурні елементи плацентарної тканини у жінок із групи ризику розвитку пreeклампсії.

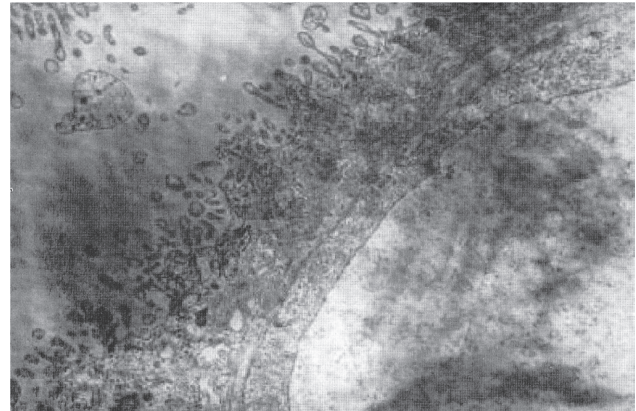


Рис. 8. Електроннограма плаценти пацієнтки з I групи у терміні вагітності 39 тиж. Синцитіокапілярна мембрана (її стоншення, без'ядерна ділянка, активація органел). $\times 8000$

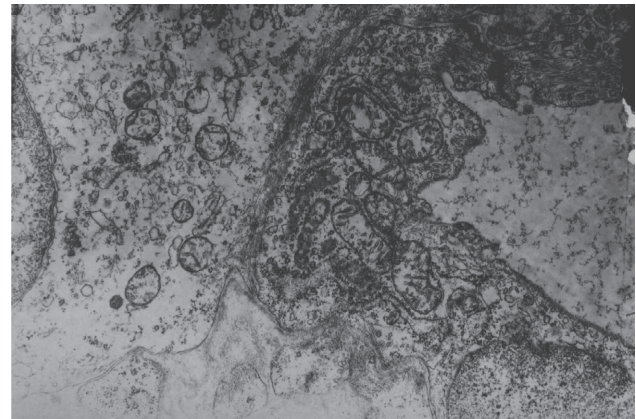


Рис. 9. Електроннограма плаценти пацієнтки з I групи у терміні вагітності 39 тиж. Активація ендотеліальних клітин зі збільшенням кількості зв'язаних рибосом, мітохондрії в ортодоксальній конфігурації. $\times 12\ 000$

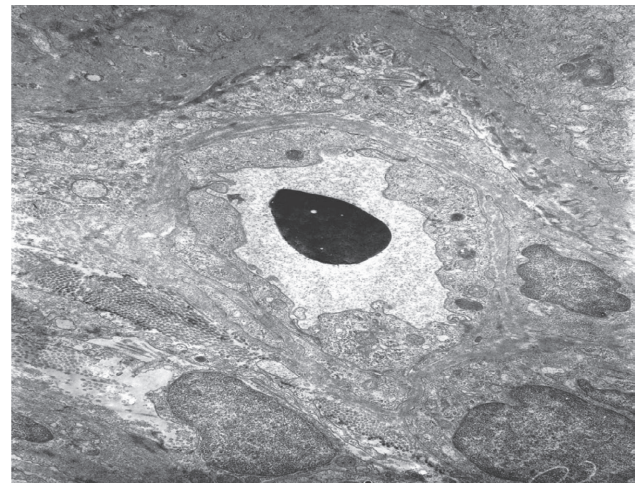


Рис. 10. Електроннограма плаценти пацієнтки з I групи у терміні вагітності 38 тиж. Ядро з дифузно розташованим хроматином, гіперплазія гранул ендоплазматичного ретикулуму. Збільшення кількості вільних рибосом. Мітохондрії зі збільшеною кількістю крист. $\times 12\ 000$

Відомості про авторів

Сенчук Анатолій Якович – д-р мед. наук, проф., кафедра акушерства та гінекології, ПВНЗ «Київський медичний університет»; тел.: (044) 567-29-29, (050) 530-31-67. *E-mail: 0509453723@ukr.net*

ORSID: 0000-0002-1093-2886

Чермак Ігор Іванович – д-р мед. наук, проф., кафедра акушерства та гінекології, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ; тел.: (044) 234-92-76

ORSID: 0000-0003-3029-5578

Чермак Володимир Ігоревич – аспірант, кафедра акушерства та гінекології, ПВНЗ «Київський медичний університет»; тел.: (044) 67-29-29, (067) 715-42-22

ORSID: 0000-0003-0773-2880

Андрійчук Тетяна Петрівна – аспірантка, кафедра акушерства та гінекології, ПВНЗ «Київський медичний університет»; тел.: (044) 67-29-29, (067) 530-31-67. *E-mail: 0503524669@ukr.net*

ORSID: 0000-0003-4031-6360

Information about the authors

Senchuk Anatoliy Ya. – MD, PhD, DSc, Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Kyiv Medical University; tel.: (044) 567-29-29, (050) 530-31-67. *E-mail: 0509453723@ukr.net*

ORSID: 0000-0002-1093-2886

Chermak Ihor I. – MD, PhD, DSc, Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, National Medical University named after O.O. Bogomolets, Kyiv; tel.: (044) 234-92-76

ORSID: 0000-0003-3029-5578

Chermak Volodymyr I. – MD, PhD student, Department of Obstetrics and Gynecology, Kyiv Medical University; tel.: (044) 67-29-29, (067) 715-42-22

ORSID: 0000-0003-0773-2880

Andriichuk Tatiana P. – MD, PhD student, Department of Obstetrics and Gynecology, Kyiv Medical University; tel.: (044) 67-29-29, (067) 530-31-67. *E-mail: 0503524669@ukr.net*

ORSID: 0000-0003-4031-6360

ПОСИЛАННЯ

- Avramenko TV, Mellina IM. Hipertonichna khvoroba u vahitnykh. *Metodychni rekomendatsiyi dlya akusheriv-hinekologiv, simeynykh likariv, terapeutiv, kardiologiv. Medychni aspekty zdorovya zhinky.* 2021;138(3):11-28.
- Kvinan DT, Spong KI, Dzh. Lokvud CH. Beremennost vysokogo riska: protokoly, osnovannyye na dokazatelnoy meditsine. Moskva: GEOTAR-Media; 2018. 560 s.
- Bykov AS, Martirosyan SV, Ababkov SG, Belomestnov SR. Eklampsiya: izvestna i neizvestnaya. *Taktika vedeniya patsiyentok s eklampsiyey: chty my mozhem segodnya?* Moskva: Redaktsiya zhurnala StatusPraesens, 2021;(5):45-50, 94-102.
- Hryshchenko OV, Lakhno IV, Pak SO, Shevchenko OI, Storchak HV, Dudko VL. Riven uskladnen vahitnosti, polohiv i puerperiyu u zhink z preeklampsiyeyu. *Zbirnyk naukovykh prats Asotsiatsiyi akusheriv-hinekologiv Ukrainy.* 2017;(39)1:37-41.4.
- Deynichenko OV, Krut YUYA, Kyrylyuk OD, Bohuslavskaya NYU, Shevchenko AO. Osoblyvosti krovotoku u matkovykh arteriyakh: faktoriv anhiogenezu, hormonal'noho profilu ta yikhni vyzymozvyazky u vahitnykh z arterial'noy hipertenziyeyu. *Reproduktyvne zdorovya zhinky.* 2021;(9-10):1-3.
- Ventskivs koho BM. Ekstremalni stany v akusherstvi ta hinekologiyi (dovidnyk). Kyiv: RA-Harmoniya; 2017. 166 s.
- Bitsadze VO, Makatsariya AD, Strizhakova AN, Chervenaka FA, redaktori. Zhizneugrozhayushchiye sostoyaniya v akusherstve i perinatologii. Moskva: OOO Meditsinskoye informatsionnoye agentstvo; 2019. 627 s.
- Lakhno IV. Suchasni mozhlyvosti prohnouzuvannya ta profilaktyky preeklampsiyi. *Med aspekty zdorovya zhinky* 2021;(137)2:17-9.
- Senchuk AYA, Hinzburh VH, Chermak II. Nevidkladni stany v akusherskiy praktytis: praktychne kerivnytsvo. Kyiv: Feniks; 2019. 336 s.
- Zhabchenko IA. Mahniy v akusherskiy praktytis: vidomi fakty ta novi mozhlyvosti. *Med aspekty zdorovya zhinky.* 2019;(122-123)1-2:32-8.
- Bird IM, Boeldt DS, Krupp J, Grummer MA, Yi FX, Magness RR. Pregnancy, programming and preeclampsia: gap junctions at the nexus of pregnancy-induced adaptation of endothelial function and endothelial adaptive failure in PE. *Curr Vasc Pharmacol.* 2013;11(5):712-29. doi: 10.2174/1570161111311050009.
- Boeldt DS, Bird IM. Vascular adaptation in pregnancy and endothelial dysfunction in preeclampsia. *J Endocrinol.* 2017; 232(1):27-44. doi: 10.1530/JOE-16-0340.
- Senchuka AYA. Mahniy. Biologichna rol i zastosuvannya v akusherstvi ta hinekologiyi: navchalnyy posibnyk. Kyiv: Feniks; 2018. 104 s.
- Reznichenko HI, Bessarabov YUM, Potebnya VYU, Kovalenko KI. Efektyvnist preparatu Biolektra Mahnezium Direkt pry likuvalno-profilaktychnykh zakhodakh u vahitnykh z preeklampsiyeyu. *Zdorove zhenshchyny.* 2015;(102)6:12-6.
- Hryshchenko OV, Lakhno IV, Pak SO, Shevchenko OI, Storchak HV, Dudko VL. Vplyv tradytsiynoho likuvannya na pokaznyky hemodynamiky u zhink z preeklampsiyeyu. *Zb. nauk. prats Asotsiatsiyi akusheriv-hinekologiv Ukrainy.* 2017;(39):31-6.
- Bullarbo M, dman N, Nestler A, Nielsen T, Kolisek M, Vormann J, et al. Magnesium supplementation to prevent high blood pressure in pregnancy: a randomised placebo control trial. *Arch Gynecol Obstet.* 2013;288(6):1269-74. doi: 10.1007/s00404-013-2900-2.
- Grober U, Schmidt J, Kisters K. Magnesium in Prevention and Therapy. *Nutrients.* 2015;7(9):8199-226. doi: 10.3390/nu7095388.
- Mihu D, Razvan C, Malutan A, Mihaela C. Evaluation of maternal systemic inflammatory response in preeclampsia. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2015;54(2):160-6. doi: 10.1016/j.tjog.2014.03.006.
- Shechter M, Saad T, Shechter A, Koren-Morag N, Silver BB, Matetzky S. Comparison of magnesium status using X-ray dispersion analysis following magnesium oxid and magnesium citrate treatment of healthy subjects. *Magn Res.* 2012;25(1):28-39.
- Lipatov IS. Vozmozhnosti nemedikamentoznoy i medikamentoznoy terapii platsentarnoy nedostatochnosti. *Voprosy ginekolog, akusherstva i perinatol.* 2019;18(1):53-62.
- Radzinskogo VE, Orazmuradova AA, redaktori. Beremennost rannikh srokov. Ot pregravidarnoy podgotovki k zdorovoy gestatsii: 3-u izd., pererab. i dop. Moskva: Redaktsiya zhurnala StatusPraesens; 2018. 800 s.
- Beysinger KL, Baklin BA, Gembling DR. Prakticheskaya akusherskaya anesteziologiya: 2-ye izd. Moskva: OOO Med inform agentsvo; 2020. 942 s.
- Senchuk AYA, Dranka IA, Chermak VI. Suchasni pidkhody do mahniyevoyi profilaktyky preeklampsiyi. V: Mater vseukr nauk.-prakt. Konf. Aktual'ni pytannya akusherstva, hinekologiyi ta reproduktyvnoy medytsyny; 2017 Lyst 01; Zaporizhzhya. Zaporizhzhya; 2017, p. 91-2.
- Senchuk AYA, Chermak VI, Dranka IA. Defitsyt mahniyu pid chas vahitnosti: diahnozyka i profilaktyka uskladnen. *Science and life: proceedings of articles the international sci-etific conference Czech Republic, Karlovy Vary; 2017 Dec 22; Kyiv- Czech Republic. Kyiv- Czech Republic: Skleneniy Mustek; 2017, p. 228-34.*
- Zadorozhnaya TD, Brusilovskiy AI, Davidenko OA. Morfometricheskiye i gistologicheskkiye issledovaniya platsenty: metod rek. Kiyev; 1985. 22 s.
- Chermak VI, Chermak II. Ikeotonye CO, Senchuk AYA. Features of the morphological structure of the placenta in pregnant women with preeclampsia. *Biomed Update.* 2021;(2):10-5. doi: 10.52739/bio-up.2.2021.10-15.

Стаття надійшла до редакції 01.08.2022. – Дата першого рішення 05.08.2022. – Стаття подана до друку 02.09.2022

Порівняльна оцінка впливу моно- та біполярної енергії за проведення гістерорезектоскопії

О.В. Голяновський¹, О.А. Волошин¹, А.В. Новосад²

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

²Універсальна клініка «Оберіг», м. Київ

Мета дослідження: оцінювання післяопераційних ускладнень, тривалості оперативного втручання та перебування у стаціонарі хворих після гістероскопічної операції з використанням монополярних або біполярних електродів.

Матеріали та методи. Вісімдесят гінекологічних пацієток, яким проведено гістероскопічне втручання, були розподілені на дві групи по 40 жінок. Хворим I групи (основна) виконано гістероскопічне втручання з використанням біполярного електрода, II групи (порівняння) – із застосуванням монополярного електрода.

Проведено реєстрацію операційних ускладнень – кровотеча, перфорація, надлишок рідини та гіпонатріємія. Також враховано час операції та перебування у гінекологічному стаціонарі.

Результати. Статистично значущих відмінностей між двома групами щодо характеристик пацієток, результатів ультразвукового дослідження, рівнів натрію у сироватці крові до і після хірургічного втручання, перфорації матки та інтраопераційної кровотечі не встановлено.

Перенавантаження рідиною було значно вищим у пацієток II групи ($p < 0,03$). Післяопераційна гіпонатріємія була значно вираженою також у II групі ($p < 0,05$). Середній час операції був значно менший у жінок I групи порівняно з II групою ($p = 0,01$), а перебування у стаціонарі було достовірно меншим для хворих, яким виконано гістероскопічне втручання з використанням біполярної енергії порівняно з групою застосування монополярної енергії ($p = 0,04$).

Висновки. Проведення гістерорезектоскопії з використанням біполярних електродів супроводжується достовірним зменшенням гіпонатріємії, тривалості хірургічного втручання та перебування гінекологічних хворих у стаціонарі після операції. Отже, даний метод є безпечним і ефективним порівняно з використанням монополярних електродів.

Ключові слова: гістероскопія, оперативна гістероскопія, біполярна хірургія, монополярна хірургія, фертильність.

Comparative characteristics of the effect of mono and bipolar energy during hysteroresectoscopy

O.V. Golyanovskiy, O.A. Voloshin, A.V. Novosad

The objective: to evaluate of postoperative complications, duration of surgical intervention and hospital stay of patients after hysteroscopic surgery using monopolar or bipolar electrodes.

Materials and methods. Eighty gynecological patients who had hysteroscopic surgery were divided into two groups of 40 women each. Patients of the I (main) group had hysteroscopic procedures using a bipolar electrode, the persons in the II (comparison) group – a monopolar electrode.

The registration of operative complications was carried out – bleeding, perforation, excess fluid and hyponatremia. The time of operation and stay in a gynecological hospital were also taken into account.

Results. There were no statistically significant differences between the two groups regarding patient's characteristics, ultrasound findings, serum sodium levels before and after surgery, uterine perforation, and intraoperative bleeding.

Fluid overload was significantly higher in patients of the II group ($p < 0.03$). Postoperative hyponatremia was also significantly pronounced in the II group ($p < 0.05$). The average operation time was significantly shorter in women of the I group compared to the II group ($p = 0.01$), and the hospital stay was significantly shorter for patients after hysteroscopic intervention using bipolar energy compared to the group in which monopolar energy was used ($p = 0.04$).

Conclusions. Hysteroresectoscopy with the use of bipolar electrodes is accompanied by a significant decrease in cases of hyponatremia, reduction of the duration of surgical intervention and the stay of gynecological patients in the hospital after surgery. Therefore, this method is safe and effective compared to the use of monopolar electrodes.

Keywords: hysteroscopy, operative hysteroscopy, bipolar surgery, monopolar surgery, fertility.

Гістероскопічний метод в останнє десятиліття є найбільш ефективним і безпечним для діагностики і терапії гінекологічної патології. Крім того, гістерорезектоскопія має такі переваги порівняно з традиційними гінекологічними хірургічними втручаннями, як швидке одужання, раннє повернення до нормальної діяльності та скорочення перебування пацієток у гінекологічному стаціонарі [10].

Монополярний електрод був першим електродом, розробленим для резектоскопії, який вимагав неелектролітних розчинів, які б своєю чергою можуть спричинити зміни рівня електролітів у сироватці крові [1]. Мінігістероскопи з біполярними електродами на тлі використання фізіологічного розчину знижують ризик електричних опіків і порушень електролітного балансу [5].

Перегородка матки може бути причиною повторних викиднів і безпліддя. Гістероскопічна септопластика стала простою, безпечною та ефективною процедурою профілактики абортів і з високою ймовірністю сприяє підвищенню фертильності [4]. Ефективність монополярного або біполярного резектоскопа для проведення хірургічної гістероскопії однакова для обох видів енергії. Але дослідження продовжуються з метою виявлення переваг надійності, ефективності та мінімізації ускладнень використання певного виду енергії [3]. Дане дослідження було проведено для оцінювання ефективності виконання гістерорезектоскопічних операцій з використанням монополярних та біполярних електродів.

Мета дослідження: оцінювання післяопераційних ускладнень, тривалості оперативного втручання та перебування у стаціонарі хворих після гістероскопічної операції з використанням монополярних або біполярних електродів.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Це проспективне нерандомізоване порівняльне клінічне дослідження, у яке було включено 80 жінок з гінекологічною патологією і розміром матки менше 12 тиж і довжиною порожнини матки менше 10 см та різними типами внутрішньоматкових утворень (субмукозні лейоміоми типів 0, 1 і 2 діаметром менше 4 см, поліпи та перегородки матки), проводили з січня 2019 р. до березня 2021 р. До критеріїв виключення були віднесені пацієнтки з протипоказаннями до гістероскопічної операції та внутрішньоматковими спайками.

Для вимірювання передньозаднього діаметра, фундально-істмічної довжини, діаметра міоми та поліпів, довжини перегородки матки та товщини ендометрія використовували передопераційне обстеження з детальним збором анамнезу, фізикальним обстеженням та 2D-трансвагінальним ультразвуковим дослідженням. Виконували аналіз крові: креатинін сироватки крові, коагуляційний профіль, рівень глюкози у крові, печінкові проби та рівень натрію у сироватці крові.

Пацієнтки були розподілені на дві групи:

I група – основна (40 жінок з використанням біполярного електрода гістерорезектоскопа Karl Storz),

II група – порівняння (40 жінок із застосуванням монополярного електрода гістерорезектоскопа Karl Storz).

Операції проводили під загальним наркозом після розкриття шийки матки до розміру за Гегаром № 9–9,5 з використанням гістеромату Karl Storz та контролем внутрішньоматкового тиску і тиску подачі рідини. Уся рідина з вихідної трубки була зібрана і різниця між нею та використаною рідиною була записана як дефіцит. Зразки видалених тканин відправляли на патологістологічне дослідження.

Інтраопераційні ускладнення, такі, як перфорація, сильна кровотеча, були зареєстровані. Середню зміну рівня натрію у сироватці крові від вихідного рівня на початку процедури і до визначення рівня відразу після процедури в обох групах вважали основним результатом. Іншими результатами був середній час операції (тривалість проведення резекції реєстрували від часу

уведення резектоскопа у матку до моменту його вилучення) і тривалість перебування у гінекологічному стаціонарі.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Загалом 80 жінок мали гінекологічну патологію, яка потребувала проведення гістероскопічної операції з резектоскопією, та були розподілені на дві групи.

Жінки обох груп за основними показниками, включаючи вік, початок менархе, менструальну і репродуктивну функції, соматичну і гінекологічну захворюваність, були репрезентативними. Показання до проведення гістерорезектоскопії також були подібними в обох групах: аномальні маткові кровотечі, підслизова лейоміома матки, поліп ендометрія, перегородка матки та фіброзний поліп ($p > 0,05$). Існували значні відмінності між групами за показниками безпліддя і менорагії; $p < 0,001$ (табл. 1).

Не було статистично значущих відмінностей у результатах всіх ультразвукових обстежень в обох групах; $p > 0,05$ (табл. 2).

Не було суттєвих відмінностей між обома групами щодо інтраопераційної кровотечі та перфорації, тоді як ця різниця була статистично значущою ($p = 0,03$) щодо переважання рідиною (16% – у II групі та 2,7% – у I групі з використанням біполярного електрода).

Крім того, не було відмінностей у рівнях сироваткового натрію до хірургічного втручання в обох групах.

Таблиця 1

Клінічна характеристика жінок у групах дослідження

Характеристика	Група II, n ₁ -40	Група I, n ₂ -40	p-значення
Вік, роки			
Середнє значення ± стандартне відхилення	39,13±13,87	41,03±15,52	0,72
Медіана (діапазон)	35 (21–66)	38 (17–75)	
Пологи, n (%)			
0–1	8 (20)	19 (47,5)	0,54
2	13 (32,5)	5 (12,5)	
≥3	19 (47,5)	16 (40)	
Безпліддя, n (%)			
Первинне	3 (7,5)	11 (27,5)	0,01
Вторинне	1 (2,5)	4 (10)	0,04
Повторні втрати вагітності	6 (15)	4 (10)	0,21
Менорагія	19 (47,5)	5 (12,5)	0,001
Менометрорагія	3 (7,5)	6 (15)	0,19
Постменопаузальна кровотеча	7 (17,5)	10 (25)	0,12
Субмукозна міома	4 (10)	3 (7,5)	0,38
Поліп ендометрія	18 (45)	20 (50)	0,21
Внутрішньоматкова перетинка	8 (20)	10 (25)	0,23
Фіброзний поліп	10 (25)	40 (15)	0,15

Дані ультразвукового дослідження в обох групах

Показник УЗД Середнє±стандартне відхилення	Група II, n ₁ -40	Група I, n ₂ -40	р-значення
Передньозадній розмір, см	5,32±0,25	4,92±0,68	0,07
Довжина, см	6,48±0,41	6,48±0,65	0,9
Товщина ендометрія, мм	12,76±6,71	13,99±8,21	0,3
Розмір лейоміоми, см	2,82±0,98	2,81±0,89	0,7
Поліп ендометрія, см	1,93±0,57	1,72±0,75	0,7

Таблиця 3

Результати дослідження рівнів натрію у сироватці крові в обох групах

Параметри		Група II, n ₁ -40	Група I, n ₂ -40	р-значення
Натрій у сироватці крові, ммоль/л Середнє±стандартне відхилення	Передопераційний	138,11±0,91	138,05±1,55	0,97
	Післяопераційний	134,84±1,54	137,39±1,83	0,05
	Зміни у рівнях	4,77±0,831	0,66±0,31	0,01
Час операції, хв	Середнє±стандартне відхилення	31,93±12,92	17,15±13,92	0,01
	Медіана (діапазон)	45 (15–60)	55 (5–60)	
Тривалість госпіталізації, год	Середнє±стандартне відхилення	11,20±6,645	4,68±3,749	0,04
	Медіана (діапазон)	30 (6–36)	23 (1–24)	

пах ($p > 0,05$), тоді як післяопераційні рівні значно відрізнялися між двома групами ($p < 0,05$), і зміни рівнів сироваткового натрію у монополярній групі порівняно із біполярною групою значно відрізнялися; $p = 0,01$ (табл. 3).

Середній час операції був менший у I групі порівняно з групою, у якій застосовували монополярні електроди, і ця різниця була статистично значущою і достовірною ($p = 0,01$), а час перебування у стаціонарі було меншим у жінок I групи з використанням біполярної енергії порівняно з жінками з уніполярної групи; $p = 0,04$ (див. табл. 3).

Біполярна електрохірургія – це інноваційна методика, яка вперше була використана у традиційній відкритій, а дещо пізніше – у лапароскопічній хірургії. Багато дослідників почали розглядати безпеку та ефективність біполярної електрохірургії у гістероскопічній хірургії, тому у даному дослідженні було намагання порівняти традиційні монополярну електрохірургію з біполярною у деяких типах гістероскопічних оперативних втручань.

У цьому дослідженні основні характеристики у жінок з гінекологічною патологією в обох групах були подібними, а групи дослідження були репрезентативними.

Ультразвукові показники гінекологічної патології, інтраопераційної кровотечі та випадків перфорації матки в обох групах достовірно не відрізнялися, що узгоджується і підтверджується даними зарубіжних авторів, у тому числі дослідженнями Berg та співавторів [1].

Перевантаження рідиною було більш виражене у пацієнток, включених до II групи, порівняно з пацієнтками із групи використання біполярної енергії. До

цього висновку також дійшли P. Litta (2014) та інші, які обговорювали гістероскопічну міомектомію та повідомили, що інтраопераційні ускладнення відсутні у I групі з використанням біполярних електродів, але розмір вибірки був сумнівний, оскільки біполярна група складалася лише з 60 пацієнток, що відрізняється від монополярної групи, у яку було залучено 216 жінок [7].

Дане дослідження продемонструвало, що використання глюкози 5% як середовища для наповнення порожнини матки підвищує ризик зниження рівня натрію у сироватці крові, оскільки передопераційні рівні натрію у сироватці крові в обох групах були подібними, а післяопераційні рівні були значно знижені у II групі порівняно з передопераційним рівнем у тій самій групі. Але у той самий час у I групі цей показник суттєво не змінився після операції, що відповідає результатам інших досліджень [1, 2, 9].

Велика кількість літературних джерел повідомляє про значне зниження рівнів сироваткового натрію наприкінці операції у групі з використанням монополярної енергії порівняно з іншою групою з використанням біполярної енергії – і це зниження було значним. Навпаки, H.M. Youssef (2013) повідомив, що не було статистично значущої різниці між обома групами щодо операційних ускладнень; це дослідження стосувалося лише хірургії маткової перегородки, розмір вибірки становив 84 пацієнтки [26].

Що стосується тривалості хірургічного втручання, то у даному дослідженні середній час проведення гістерорезектоскопії був значно менший у I групі з використанням біполярної енергії електродів порівняно з II групою із застосуванням монополярної енергії елек-

тродів. Це узгоджується з єгипетським дослідженням, яке виявило подібні результати [26].

В іншому дослідженні автори дійшли висновку, що тривалість гістерорезектоскопії була значно більшою у групі з використанням монополярної енергії порівняно із застосуванням біполярної у II групі [7].

Проте А. Verg та співавтори повідомили, що тривалість операції була набагато меншою, ніж у даному дослідженні, а середній час для монополярної групи був коротший, ніж необхідний для біполярної групи [1].

Середня тривалість перебування у стаціонарі була достовірно меншою у жінок з I групи порівняно з пацієнтками II групи (застосування монополярної енергії електродів). Різниця в обох групах може бути пов'язана з більш частим ускладненням, пов'язаним із застосуванням у I групі монополярної енергії електродів, яке спричинило, головним чином, переванта-

ження порожнини матки рідиною (глюкоза 5%), яку використовували як середовище для проведення гістероскопії. Цей висновок підтверджено дослідженням Н.М. Youssef (2013) [26], що дещо суперечить даним інших клінічних досліджень [1, 6].

ВИСНОВКИ

Виконане дослідження, яке стосується проведення хірургічної гістероскопії, достовірно підтвердило високу ефективність використання біполярних електродів з фізіологічним розчином 0,9%, що пов'язано зі значним зменшенням гіпонатріємії, тривалості гістерорезектоскопії та перебування у гінекологічному стаціонарі у даної групи жінок з гінекологічною патологією. Отже, це безпечний і ефективний метод проведення гістерорезектоскопії порівняно з використанням монополярних електродів з розчином 5% глюкози.

Відомості про авторів

Голяновський Олег Володимирович – проф., кафедра акушерства і гінекології № 1, Національний університет 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

Волошин Олександр Анатолійович – доцент, кафедра акушерства та гінекології № 1, Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, м. Київ; тел.: (044) 489-35-64. *E-mail: obstet.gynec.1@gmail.com*
ORCID: 0000-0002-6586-5449

Новосад Анна Вікторівна – канд. мед. наук, акушер-гінеколог, МЦ «Універсальна клініка «Оберіг», м. Київ; тел.: (044) 521-30-03. *E-mail: anyutik.v@gmail.com*

Information about authors

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

Voloshyn Oleksandr A. – MD, PhD, Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology No. 1, Shupik National Healthcare University of Ukraine, Kyiv; tel.: (044) 489-35-64. *E-mail: obstet.gynec.1@gmail.com*
ORCID: 0000-0002-6586-5449

Novosad Anna V. – MD, PhD, Obstetrician-Gynecologist, Medical Center «Universal Clinic «Oberig», Kyiv; tel.: (044) 521-30-03. *E-mail: anyutik.v@gmail.com*

ПОСИЛАННЯ

- Berg A, Sandvik L, Langebrenke A, Istre O. A randomized trial comparing monopolar electrodes using glycine 1.5% with two different types of bipolar electrodes (TCRIS, Versapoint) using saline, in hysteroscopic surgery. *Fertil Steril.* 2009;91:1273-78. doi: 10.1016/j.fertnstert.2008.01.083.
- Bofill RM, Lethaby A, Grigore M, Garry R, Marjoribanks J. Endometrial resection and ablation techniques for heavy menstrual bleeding. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;(8):CD001501. doi: 10.1002/14651858.CD001501.pub4.
- Checa MA, Bellver J, Bosch E, Espin s JJ, Fabregues F, Fontes J, et al. Hysteroscopic septum resection and reproductive medicine: A SWOT analysis. *Reprod BioMed Online.* 2018;37(6):709-715. doi: 10.1016/j.rbmo.2018.09.013.
- Colacurci N, De Franciscis P, Mollo A, Litta P, Perino A, Cobellis L, et al. Small-diameter hysteroscopy with Versapoint versus resectoscopy with a unipolar knife for the treatment of septate uterus: a prospective randomized study. *J Minim Invasive Gynaecol.* 2007;14(5):622-27. doi: 10.1016/j.jmig.2007.04.010.
- Colak S, Aslan MG. Histeroskopik Cerrahide Göz içi Basincinin Değerlendirilmesi. *Sakarya Med J.* 2020;10(4):549-55. doi: 10.31832/smj.79.1461.
- Connor Mary E, Justin CT. Diagnostic and Operative Hysteroscopy. United Kingdom: Cambridge University Press; 2020. 258 p.
- Dubuisson J, Golfier F, Raudrant D. Hysteroscopic myomectomy using bipolar energy: a gold standard? *J Gynaecol Obstet Biol Reprod (Paris).* 2011;40(4):291-96. doi: 10.1016/j.jgyn.2011.01.011.
- Favilli A, Mazzon I, Grasso M, Horvath S, Bini V, Di Renzo GC, et al. Intraoperative Effect of Preoperative Gonadotropin-Releasing Hormone Analogue Administration in Women Undergoing Cold Loop Hysteroscopic Myomectomy: A Randomized Controlled Trial. *J Minim Invasive Gynecol.* 2018;25(4):706-14. doi: 10.1016/j.jmig.2017.11.011.
- Garbin O. Septate uteri: must we treat all of them? *Gynaecol Obstet Fertil.* 2010;38(9):553-6. doi: 10.1016/j.gyobfe.2010.07.013.
- Garuti G, Luerti M. Hysteroscopic bipolar surgery: a valuable progress or a technique under investigation? *Curr Opin Obstet Gynaecol.* 2009;21(4):329-34. doi: 10.1097/GCO.0b013e32832e07ac.
- Guida M, Pellicano M, Zullo F, Acunzo G. Outpatient operative hysteroscopy with bipolar electrode: a prospective multicentre randomized study between local anaesthesia and conscious sedation. *Human Reproduction.* 2003;18(4):840-43. doi: 10.1093/humrep/deg075.
- Ikemoto Y, Nagai S, Tejima K, Saito J. Postsurgical Intrauterine Adhesions after Hysteroscopic Myomectomy Using the Myoma Pseudocapsule Preservation Technique Evaluated by Second-look Hysteroscopy: A Retrospective Comparative Study. *J Minim Invasive Gynecol.* 2022;29(8):998-1002. doi: 10.1016/j.jmig.2022.05.004.
- Litta P, Leggieri C, Conte L, Dalla TA, Multinu F, Angioni S. Monopolar versus bipolar device: safety, feasibility, limits and perioperative complications in performing hysteroscopic myomectomy. *Clin Exp Obstet Gynaecol.* 2014;41(3):335-38.
- Munro MG. Hysteroscopic Myomectomy of FIGO Type 2 Leiomyomas Under Local Anesthesia: Bipolar Radiofrequency Needle-Based Release Followed By Electromechanical Morcellation. *J Minim Invasive Gynecol.* 2016;23(1):12-3. doi: 10.1016/j.jmig.2015.08.002.
- Mazzon I, Favilli A, Grasso M, Horvath S, Di Renzo GC, Gerli S. Is Cold Loop Hysteroscopic Myomectomy a Safe and Effective Technique for the Treatment of Submucous Myomas With Intramural Development? A Series of 1434 Surgical Procedures. *J Minim Invasive Gynecol.* 2015;22(5):792-8. doi: 10.1016/j.jmig.2015.03.004.
- Propst MA, Liberman RF, Harlow BL, Ginsburg ES. Complications of hysteroscopic surgery: predicting patients at risk.

- Obstet Gynaecol. 2000;96(4):517-20. doi: 10.1016/s0029-7844(00)00958-3.
17. Roy KK, Kansal Y, Subbaiah M, Kumar S, Sharma JB, Singh N. Hysteroscopic septal resection using unipolar resectoscope versus bipolar resectoscope: Prospective, randomized study. J Obstet Gynaecol Res. 2014;5(3):104-10. doi: 10.1111/jog.12646.
18. Stamatellos I, Koutsougeras G, Karamanidis D, Stamatopoulos P, Timpanidis I, Bontis J. Results after hysteroscopic management of premenopausal patients with dysfunctional uterine bleeding or intrauterine lesions. Clin Exp Obstet Gynaecol. 2007;34(1):35-8.
19. Tinelli A, Pacheca LA, Haimovich S. Atlas of Hysteroscopy. Berlin: Springer; 2020. 161 p.
20. Tinelli A, Pacheca LA, Haimovich S. Hysteroscopy. Berlin: Springer, 2017. 149 p.
21. Ting W-H, Lin H-H, Hsiao S-M. Manual versus Pump Infusion of Distending Media for Hysteroscopic Procedures: A Randomized Controlled Trial. Sci Rep. 2019;9(1):14943. doi: 10.1038/s41598-019-51252-3.
22. Ting W-H, Lin H-H, Wu M-P, Tu F-C, Peng F-S, Hsiao S-M. Safety and efficacy of manual syringe infusion of distending media for hysteroscopic procedures: a case-control study. Eur J Obst Gynecol Reprod Biol. 2015;191:112-5. doi: 10.1016/j.ajogrb.2015.06.003.
23. Vilos GA, Vilos AG, Abu-Rafea B. Death from Acute Hyponatremia Following Uneventful Abdominal Hysterectomy: Lessons from a Case Report. W J Gynecol Women's Health. 2019;2:WJGWH-MS.ID.000541.
24. Yeung GW, Vilos GA, Vilos AG, Oraif A, Abduljabar H. Long-term clinical outcomes of repeat hysteroscopic endometrial ablation after failed hysteroscopic endometrial ablation. Gynecol Surg. 2015;12:315-22. doi: 10.1007/s10397-015-0907-3.
25. Yin X, Cheng J, Ansari SH et al. Hysteroscopic tissue removal systems for the treatment of intrauterine pathology: a systematic review and meta-analysis. Facts Views Vis Obgyn. 2018;10(4):207-13.
26. Youssef HM. Uterine septum dissection using mini-hysteroscopy with 5 Fr bipolar electrode versus monopolar resectoscopy with a unipolar knife: a randomized controlled study. Fertil Steril J. 2013;3(100):S394.
27. Zayed M, Fouda UM, Zayed SM, Elsetohy KA, Hashem AT. Hysteroscopic Myomectomy of Large Submucous Myomas in a 1-Step Procedure Using Multiple Slicing Sessions Technique. J Minim Invasive Gynecol. 2015;22(7):1196-202. doi: 10.1016/j.jmig.2015.06.008.

Стаття надійшла до редакції 04.08.2022. – Дата першого рішення 11.08.2022. – Стаття подана до друку 22.09.2022

Аспекти реабілітації репродуктивної функції жінок після ургентних гінекологічних операційних втручань

Ю.Р. Дякунчак

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

Мета дослідження: оцінювання гормонального гомеостазу та оваріального резерву у жінок репродуктивного віку, які перенесли ургентні гінекологічні операції з приводу симптомокомплексу «гострого живота».

Матеріали та методи. У досліджувану когорту включено 90 жінок віком від 19 до 40 років. До основної групи увійшли 60 жінок, які були оперовані ургентно з приводу позаматкової вагітності (23 особи), апоплексії яєчника (18 пацієнток), ускладненого новоутворення яєчника (19 хворих), а на етапі реабілітації відмовилися від запропонованої гормональної терапії; до контрольної групи – 30 жінок репродуктивного віку без соматичної і гінекологічної патології.

Проведено комплексне дослідження стану репродуктивної системи: ультразвукове (трансвагінальне) обстеження органів малого таза з підрахунком кількості антральних фолікулів, визначення у сироватці крові рівнів естрадіолу, фолікулостимулювального гормону, лютеїнізуючого гормону, пролактину, тиреотропного гормону, індексу вільного тестостерону, антимюллерова гормону (АМГ), рівня 25(ОН)D. Обстеження проводили через 3 і 6 міс після операційного втручання.

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

Результати. Середній вік пацієнток становив $26,4 \pm 3,5$ року. До даного операційного втручання у 21 % пацієнток основної групи діагностували передменструальний синдром, дисменорею, аномальні маткові кровотечі, запальні захворювання органів малого таза, новоутворення яєчника. У післяопераційний період переважаними порушеннями менструального циклу (МЦ) було збільшення його тривалості (56,7 % пацієнток). У 63,3 % хворих після ургентних гінекологічних операцій спостерігається нормогонадотропна дисфункція яєчників, яка характеризується ановуляцією, недостатністю лютеїнової фази на тлі порушень оваріального кровотоку. За відсутності гормональної корекції відновлення нормального двофазного МЦ через 6 міс фіксували у 34,2 % обстежених хворих. У 18,3 % пацієнток з овуляторним МЦ недостатність лютеїнової фази характеризується зниженням концентрації прогестерону у сироватці крові на 18–20-й день МЦ та невідповідністю структури ендометрія. Транзиторну гіперпролактинемію виявлено у 15,0 % пацієнток.

Операційна травма яєчника у частини пацієнток призводить до зниження оваріального резерву. Показники АМГ у 61,1 % пацієнток із впливом хірургічних енергій на уражений яєчник були вірогідно зниженими ($0,67 \pm 0,4$ нг/мл) порівняно із контролем ($2,1 \pm 0,3$ нг/мл; $p < 0,01$) до 6-го місяця після операції. Подібна динаміка була відсутня у пацієнток, оперованих з приводу порушеної трубної вагітності. Відновлення двофазного МЦ протягом шестимісячного спостереження встановлено лише у 47,4 % пацієнток з перекрутом ніжки новоутворення яєчника.

У результаті відсутності реабілітаційної комплексної терапії повторні операції з приводу порушеної трубної вагітності констатовано у 13,5 % пацієнток, рецидив апоплексії та/або новоутворення яєчника – у 25,8 % жінок

Висновки. Гостра гінекологічна патологія, яка вимагає негайного операційного втручання, у 21 % пацієнток виникає на тлі існуючих порушень функціонування репродуктивної системи. У 63,3 % жінок після ургентних гінекологічних операцій спостерігається нормогонадотропна дисфункція яєчників, яка характеризувалась ановуляцією, недостатністю лютеїнової фази на тлі порушень оваріального кровотоку. Відсутність реабілітаційної комплексної терапії зумовлює рецидиви гострої гінекологічної патології у 13,5–25,8 % оперованих жінок.

Ключові слова: репродуктивна функція, гостра гінекологічна патологія, реабілітація, гормональний гомеостаз, оваріальний резерв.

Aspects of the rehabilitation of the reproductive function of women after urgent gynecological surgery

Yu.R. Dyakunchak

The objective: to assess the hormonal homeostasis and ovarian reserve in women of reproductive age after urgent gynecological operations due to the symptom complex of “acute abdomen”.

Materials and methods. The studied cohort included 90 women 19–40 years old. The main group included 60 women after emergency surgery for ectopic pregnancy (23 patients), ovarian apoplexy (18 patients), complicated ovarian tumor (19 patients), and at the rehabilitation stage they refused to receive the proposed hormonal therapy; control group – 30 women of reproductive age without somatic and gynecological pathology.

A complex study of the reproductive system was carried out: ultrasound (transvaginal) examination of the pelvic organs with the calculation of the number of antral follicles, determination of the levels of estradiol, follicle-stimulating hormone, luteinizing hormone, prolactin, thyroid-stimulating hormone, free testosterone index, anti-Müllerian hormone (AMH), and 25(OH)D level in blood serum. The examinations were carried out 3 and 6 months after surgery.

Statistical processing of the results was performed using the Microsoft Excel 7.0 and "Statistica 6.0" standard programs.

Results. The average age of the patients was 26.4 ± 3.5 years. Before the current surgical intervention, 21 % of patients in the main group were diagnosed premenstrual syndrome, dysmenorrhea, abnormal uterine bleeding, pelvic inflammatory disease, and ovarian tumors. In the postoperative period, the most often menstrual cycle (MC) disorder was an increase in its duration (56.7 % of patients). 63.3 % of patients after urgent gynecological operations had normogonadotropic dysfunction of the ovaries, which is characterized by anovulation, insufficiency of the luteal phase and the ovarian blood flow disorders. The restoration of normal two phases of MC after 6 months was found in 34.2 % of the patients who did not have the hormonal correction. In 18.3 % of patients with ovulatory MC, the insufficiency of the luteal phase is characterized by a decrease of progesterone concentration in the blood serum on the 18–20th day of MC and a discrepancy in the endometrium structure. Transient hyperprolactinemia was found in 15.0 % of patients.

The surgical injury of the ovary in some patients leads to a decrease in the ovarian reserve. AMH indicators in 61.1 % of patients with the effect of surgical energies on the affected ovary were significantly reduced (0.67 ± 0.4 ng/ml) compared to controls (2.1 ± 0.3 ng/ml; $p < 0.01$) until the 6th month after the operation. Similar dynamics were absent in patients operated on for a ruptured tubal pregnancy. The recovery of the two phases of MC during a six-month observation was established in only 47.4 % of patients with torsion of an ovarian tumor.

As a result of the lack of complex rehabilitation therapy, the repeated operations due to the ruptured tubal pregnancy happened in 13.5 % of patients, recurrence of apoplexy and/or ovarian tumors – in 25.8 % of women.

Conclusions. Acute gynecological pathology, which requires immediate surgery, occurs in 21 % of patients with the disorders of the reproductive system. In 63.3 % of women after urgent gynecological operations, normogonadotropic dysfunction of the ovaries was observed, which was characterized by anovulation, insufficiency of the luteal phase and ovarian blood flow disorders. The absence of rehabilitation complex therapy causes recurrence of acute gynecological pathology in 13.5–25.8 % of operated women.

Keywords: reproductive function, acute gynecological pathology, rehabilitation, hormonal homeostasis, ovarian reserve.

У генезі порушень репродуктивного здоров'я жінок привертає увагу зростаюча роль «гострих гінекологічних захворювань», які, як правило, характеризуються наявністю симптомокомплексу «гострого живота» і вимагають невідкладного хірургічного лікування [4, 9, 12, 15, 17]. Переважну частину ургентних гінекологічних операцій проводять у пацієнок фертильного віку, що вимагає розроблення індивідуалізованої реабілітаційної терапії з огляду на неоднорідність симптомокомплексу «гострого живота» [15, 20, 21].

Умовно виділяють три групи гінекологічних захворювань:

- пов'язані із внутрішньочеревною кровотечею (позаматкова вагітність, апоплексія яєчника, розрив кісти яєчника);
- пов'язані з порушенням кровопостачання в органі та його некрозом (перекрут ніжки новоутворення яєчника);
- запальні захворювання органів малого таза із залученням тазової очеревини [16, 23, 26].

Під час розроблення реабілітаційних заходів після ургентних операційних втручань слід брати до уваги, що переважна кількість пацієнок має в анамнезі гінекологічну патологію (раннє менархе, порушення менструального циклу (МЦ), запальні захворювання статевих органів, ретенційні утворення яєчників, перенесені порожнинні оперативні втручання), штучні аборти, відмову від контрацепції та недостатнє амбулаторне диспансерне лікування і спостереження [1, 7, 13]. Численні клінічні дослідження свідчать про негативний вплив гострої гінекологічної патології на репродуктивне здоров'я та реалізацію репродуктивної функції, що вимагає проведення адекватної відновної терапії [2, 3, 5, 18, 19, 22].

Мета дослідження: оцінювання гормонального гомеостазу та оваріального резерву у жінок репро-

дуктивного віку, які перенесли ургентні гінекологічні операції з приводу симптомокомплексу «гострого живота».

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

У досліджувану когорту включено 90 жінок віком від 19 до 40 років. До основної групи увійшли 60 жінок, які були оперовані ургентно з приводу позаматкової вагітності (23 особи), апоплексії яєчника (18 пацієнок), ускладненого новоутворення яєчника (19 хворих), а на етапі реабілітації відмовилися від запропонованої гормональної терапії. До контрольної групи увійшли 30 жінок репродуктивного віку без соматичної і гінекологічної патології.

Ультразвукове (трансвагінальне) дослідження (УЗД) органів малого таза, щитоподібної залози і грудних залоз проводили за допомогою ультразвукової діагностичної системи HDI 5000 Sono CT (Philips Ultrasound, США) за стандартною методикою у режимі реального часу на 5–6-й і 18–20-й день МЦ.

Дослідження гормонального балансу виконували на підставі визначення у сироватці крові на 3–5-й день МЦ рівнів естрадіолу (Е), фолікулоstimулювального гормону (ФСГ), лютеїнізуючого гормону (ЛГ), пролактину (Пл), тиреотропного гормону (ТТГ), антитіл до тиропероксидази (АТПО), розрахунку індексу вільного тестостерону (T_v); на 18–20-й день МЦ – рівнів прогестерону (П) імунохімічним методом з електрохемілюмінесцентною детекцією (ECLIA) (аналізатор Cobas 6000, тест-системи Roche Diagnostics, Швейцарія).

Оцінювання оваріального резерву здійснювали за визначенням рівня антимюллерова гормону (АМГ) у сироватці крові методом ІФА (ELISA, IBL, Німеччина) та підрахунком кількості антральних фолікулів (КАФ) [14]. Рівень 25(OH)D у сироватці крові визна-

чали імунохімічним методом з хемілюмінесцентною детекцією (СМІА) на аналізаторі Architect i2000 (тест-система АBBOT Diagnostics, США).

Обстеження проводили через 1, 3 і 6 міс після операційного втручання.

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

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Середній вік пацієнток становив $26,4 \pm 3,5$ року. Вірогідна різниця між сформованими групами за анамнезом життя, соціальним статусом, соматичною патологією, віком ($27,2 \pm 2,5$ і $26,7 \pm 1,6$ року відповідно по групах; $p > 0,05$) була відсутня.

До даного операційного втручання у пацієнток основної групи спостерігались передменструальний синдром (9; 15,0 %), дисменорея (17; 28,3 %), аномальні маткові кровотечі (14; 23,3 %). Запальні захворювання органів малого таза перенесли 14 (23,3 %) жінок основної групи. Новоутворення яєчника до операційного втручання було діагностовано у 9 (15,0 %) пацієнток основної групи.

У післяопераційний період переважаючим порушенням МЦ було збільшення його тривалості ($41,4 \pm 4,5$ доби) у 34 (56,7 %) пацієнток, у 8 (13,3 %) жінок затримка менструації після операції становила $3,4 \pm 1,5$ місяця. Отримані дані свідчать, що у 38 (63,3 %) пацієнток після ургентних гінекологічних операцій спостерігається нормогонадотропна дисфункція яєчників, яка характеризується ановуляцією, недостатністю лютеїнової фази на тлі порушень оваріального кровотоку. За відсутності гормональної корекції відновлення нормального двофазного МЦ через 6 міс спостерігалось тільки у 13 (34,2 %) обстежених хворих.

В 11 (18,3 %) пацієнток з овуляторним МЦ недостатність лютеїнової фази характеризувалась зниженням концентрації П у сироватці крові ($4,14 \pm 0,95$ нг/мл при $18,6 \pm 2,12$ нг/мл) на 18–20-й день МЦ та невідповідністю структури ендометрія. Транзиторна гіперпролактинемія ($31,6 \pm 1,2$ нг/м) була виявлена у 9 (15,0 %) пацієнток основної групи, яка утримувалась до 3-го місяця після операції.

Операційна травма яєчника призводить до розвитку розладів іннервації та кровопостачання органа, що у частини пацієнток незалежно від типу операційного втручання зумовлює зниження оваріального резерву [24]. Так, показники АМГ в 11 (61,1 %) пацієнток з впливом хірургічних енергій на уражений яєчник були вірогідно зниженими ($0,67 \pm 0,4$ нг/мл) порівняно із контролем ($2,1 \pm 0,3$ нг/мл) ($p < 0,01$) до 6-го місяця після операції. Подібна динаміка була відсутня у пацієнток, оперованих з приводу порушеної трубної вагітності.

Відновлення нормального МЦ та репродуктивної функції є важливим фактором післяопераційної реабілітації пацієнток з перекрутом ніжки пухлини або пухлиноподібного новоутворення яєчника. Однак від-

новлення двофазного МЦ протягом шестимісячного спостереження встановлено лише у 9 (47,4 %) осіб з цієї верстви пацієнток.

Усе більш широке застосування сучасних органозберігальних хірургічних методик при ургентних гінекологічних операційних втручаннях не зменшує актуальності визначення обсягу, тривалості та доцільності саме гормональної реабілітації репродуктивної функції після операції та попередження рецидивів гострих гінекологічних захворювань [6, 8, 10, 11, 25].

Однак проведені дослідження свідчать, що відсутність реабілітаційної комплексної терапії зумовлює повторні операції з приводу порушеної трубної вагітності майже у 13,5 % пацієнток, рецидив апоплексії та/або новоутворення яєчника спостерігається у 25,8 % жінок, що узгоджується з даними інших дослідників.

Отже, незважаючи на численні дослідження, питання застосування ефективних реабілітаційних заходів у жінок, які перенесли екстремне оперативне втручання з приводу гострих гінекологічних захворювань, у реальній клінічній практиці залишається відкритим. Це підтверджує необхідність поглибленого аналізу особливостей надання медичної допомоги пацієнткам із гострими гінекологічними захворюваннями на післяопераційному етапі.

Ураховуючи неоднорідність симптомокомплексу гострої гінекологічної патології під час розроблення реабілітаційних заходів, слід брати до уваги наявність загальних патогенетичних детермінант порушення репродуктивного здоров'я, оскільки в основі невдач при відновленні репродуктивної функції лежать як загальні закономірності, так і специфічні для кожного захворювання.

ВИСНОВКИ

1. Гостра гінекологічна патологія, яка вимагає негайного операційного втручання, у 21 % пацієнток виникає на тлі існуючих порушень функціонування репродуктивної системи (передменструальний синдром, дисменорея, аномальні маткові кровотечі, запальні захворювання органів малого таза, новоутворення яєчника).

2. У післяопераційний період за відсутності гормональної корекції у 56,7 % пацієнток спостерігається збільшення тривалості менструального циклу, а у 13,3 % жінок затримка менструації становить $3,4 \pm 1,5$ міс.

3. У 63,3 % пацієнток після ургентних гінекологічних операцій виявлено нормогонадотропну дисфункцію яєчників, яка характеризувалась ановуляцією, недостатністю лютеїнової фази на тлі порушень оваріального кровотоку.

4. Відсутність реабілітаційної комплексної терапії зумовлює рецидиви гострої гінекологічної патології у 13,5–25,8 % оперованих жінок, що підкреслює актуальність впровадження ефективних реабілітаційних заходів для верстви жінок, які перенесли екстремне оперативне втручання з приводу гострих гінекологічних захворювань.

Відомості про автора

Дякунчак Юлія Романівна – асистент, кафедра акушерства, гінекології та перинатології, факультет післядипломної освіти, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького; тел.: (063) 250-47-07. E-mail yuliyady82@gmail.com
ORCID: 0000-0001-8474-4696

Information about the author

Dyakunchak Yulia R. – MD, Assistant of Professor, 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

ПОСИЛАННЯ

- Vdovychenko YUP, Voloshyn OA. Diagnostics and prophylaxis of complications during laparoscopic hysterectomy. *Zdorove Zhenshchyny*. 2015;4(100):72-5.
- Ishchak OM, Vdovychenko YUP. Vplyv apopleksiyi yayechnyka na reproduktyvne zdorovya zhinok. *Aktual Pytannya Peditr, Akusherstva Hinekolog*. 2018;(2):48-51. doi: 10.11603/24116-4944.2018.2.9215.
- Pyrohova VI, Ferents M. Fertylnist ovarialnyy rezerv. *Zdorove Zhenshchyny*. 2018;8(134):10-3. doi: 10.15574/HW.2018.134.10.
- 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.
- Alammari R, Lightfoot M, Hur HC. Impact of Cystectomy on Ovarian Reserve: Review of the Literature. *J Minim Invasive Gynecol*. 2017;24(2):247-57. doi: 10.1016/j.jmig.2016.12.010.
- Amanvermez R, Tosun M. An Update on Ovarian Aging and Ovarian Reserve Tests. *Int J Fertil Steril*. 2016;9(4):411-5. doi: 10.22074/ijfs.2015.4591.
- Atef M, Darwish, Mahmoud Zhakera, A Alaa. Youssef. Fertility after Laparoscopic management of gynecologic emergencies: The experiences of a developing country. *Gynecol Surg*. 2007;4(2):20. doi: 10.1007/s10397-006-0247-4.
- Atri M. Ectopic pregnancy versus corpus luteum cyst revisited: best Doppler predictors. *J Ultrasound Med*. 2006;22(11):1181-4. doi: 10.7863/jum.2003.22.11.1181.
- Aulestia SN, Cantele H, Leyba JL, Navarrete Manuel, Llopla SN, et al. Laparoscopic diagnosis and treatment in gynecologic emergencies. *JSL*. 2003;7(3):239-42.
- Barut MU, Agacayak E, Bozkurt M. [et al.] There is a Positive Correlation Between Socioeconomic Status and Ovarian Reserve in Women of Reproductive Age. *Med Sci Monit*. 2016;22:4386-92. doi: 10.12659/msm.897620.
- Bentzen JG, Forman JL, Lidsgaard PAO, Larsen EC, Friis-Hansen L, et al. Ovarian reserve parameters: a comparison between users and non-users of hormonal contraception. *Reprod Biomed Online*. 2012;25(6):612-9. doi: 10.1016/j.rbmo.2012.09.001.
- Biggs WS, Marks ST. Diagnosis and Management of Adnexal Masses. *Am Fam Physician*. 2016;93(8):676-81.
- Diallo MH, Diallo FB, Keita M, Balde DB, et al. Gynecological and Obstetrical Emergencies at the University Clinic of Gynecology-Obstetrics of the National Hospital Donka Guinea. *Open J Obstet Gynecology*. 2021;11:1862-74. doi: 10.4236/ojog.2021.1112173.
- Findlay J, Hutt KJ, Hickey M, et al. What is the «ovarian reserve»? *Fertil Steril*. 2015;103(3):628-30.
- Gans SL, Pols MA, Stoker J, Boermeester MA, 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 Habek J. Syndrome of acute abdomen in gynaecology and obstetrics. *Acta Med Croatica*. 2006;60(3):227-35.
- Hanoon PP, Dahal P, Rai R, Budhathoki SS. Surgical emergencies in obstetrics and gynaecology in a tertiary care hospital JNMA. *J Nepal Med Assoc*. 2013;52(189):213-6.
- Huang YH, Liou J D, Hsieh CL, et al. Long-term follow-up of patients surgically treated for ruptured ovarian cysts. *J Obstet Gynecol*. 2011;50(3):306-11. doi: 10.1016/j.tjog.2010.05.002.
- Huang YH, Liou JD, Hsieh CL, Shiau CS, Lo LM, Chang MY. Long-term follow-up of patients surgically treated for ruptured ovarian endometriotic cysts. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2011;50(3):306-11. doi: 10.1016/j.tjog.2010.05.002.
- Jearwattananok K, Yamada S, Suntonlinsiri 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.
- Liu JH, Zanotti KM. Management of the adnexal mass. *Obstet Gynaecol*. 2011;117(6):1413-28. doi: 10.1097/AOG.0b013e31821c62b6.
- Mohamed ML, Nough AA, El-Beheri MM, Shymaa A E-A Mansour. Effect on ovarian reserve of laparoscopic bipolar electrocoagulation versus laparotomy hemostatic sutures during unilateral ovarian cystectomy. *Int J Gynaecol Obstet*. 2011;114(1):69-72. doi: 10.1016/j.ijgo.2011.01.010.
- 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.
- Sahin C, Akdemir A, Ergenoglu AM, Ozzgurel B, Yeniel AO, Taskiran D, et al. Which Should Be the Preferred Technique During Laparoscopic Ovarian Cystectomy. *Reprod Sci*. 2017;24(3):393-9. doi: 10.1177/1933719116657195.
- Seehusen DA, Earwood S. Oral contraceptives are not an effective treatment for ovarian cysts. *Am Family Physician*. 2014;90(9):623.
- 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.

Стаття надійшла до редакції 31.08.2022. – Дата першого рішення 07.09.2022. – Стаття подана до друку 05.10.2022

Особливості кольпоцитологічного стану і біоценозу піхви у жінок менопаузального віку з атрофічним вагінітом

В.О. Бенюк¹, В.М. Гончаренко², І.А. Усевич¹, Н.Г. Корнієць³, В.Ф. Олешко¹, А.А. Момот¹, М.С. Пучко¹

¹Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ

²КЛ “Феофанія”. Центр жіночого здоров'я, м. Київ

³ДЗ “Луганський державний медичний університет”, м. Рівне

Мета дослідження: вивчення та оцінювання кольпоцитологічного стану слизової оболонки та біоценозу піхви у жінок з атрофічним вагінітом (АВ) до застосування терапії CO₂-лазером.

Матеріали та методи. Проведено проспективне клініко-статистичне обстеження 160 пацієток з АВ. Основну групу сформували з 55 жінок менопаузального віку з клінічними проявами АВ, яким призначали лише терапію із застосуванням CO₂-лазера. До групи порівняння увійшли 40 жінок менопаузального віку, яким з метою корекції проявів АВ запропоновано терапію із застосуванням CO₂-лазера у поєднанні з місцевою гормональною терапією – супозиторіями, до складу яких входить 0,5 мг естріолу.

У контрольну групу включено 65 жінок менопаузального віку, яким запропонували терапію з місцевим застосуванням один раз на добу супозиторіїв, до складу яких входить 0,5 мг естріолу.

З метою оцінювання кольпоцитологічного стану слизової оболонки піхви усім жінкам виконували гормональну кольпоцитологію за стандартною методикою.

Для визначення стану піхвового середовища (рН) використовували діагностичні тест-смужки. У разі зсуву рН піхвового вмісту $\geq 4,4$ проводили оцінювання ступеня чистоти піхви та кількості лейкоцитів за допомогою мікроскопічного дослідження. Для визначення наявності бактеріального вагінозу хворим з АВ проводили аміний тест. Мікробіологічні дослідження виконували за допомогою методики «Фемофлор-16».

Результати. У всіх 160 (100,0 %) жінок зареєстровано гіпоестрогенний та атрофічний типи мазків. Запальний тип кольпоцитологічного мазка відзначено у 116 (72,5 %) пацієток, цитолітичний тип – у 14 (8,6 %), змішаний тип піхвових мазків – у 30 (18,6 %) обстежених жінок.

У 126 (78,6 %) жінок значення показника рН зміщувалось у лужний бік і коливалось у межах 4,9–5,6, а середнє значення становило $5,2 \pm 0,31$. Бактеріоскопічний аналіз виділень демонструє, що у 83 (65,9 %) жінок з патологічними значеннями рН виявлено III ступінь чистоти піхвового мазка за Херліном. У кожній третій – 37 (29,4%) – жінки визначали наявність грибів роду *Candida*. Установлено суттєве зниження кількості лактобактерій *Lactobacillus spp.*, достатню кількість яких відзначено у 9 (10,8 %) обстежених жінок. Факультативно-анаеробні мікроорганізми виявлено у 34 (40,6 %) жінок з АВ.

На першому місці серед виявлених мікроорганізмів знаходилась облігатно-анаеробна мікрофлора – *Gardnerella vaginalis* у поєднанні з *Prevotella bivia* та *Porphyromonas spp.*, яку виявляли у 23 (27,7 %) жінок, на другому місці за поширеністю – *Mobiluncus spp.* в асоціації з *Corynebacterium spp.*, які виявляли у 18 (21,7 %), на третьому місці – *Atopobium vaginea*, який діагностували у 10 (12,0%) обстежених жінок.

Якісний аналіз результатів культурального дослідження демонструє високий рівень висіву факультативно-анаеробних та облігатно-анаеробних мікроорганізмів у жінок з АВ, кількісне значення яких сягало $\lg 3,1 - \lg 3,9$ КУО/мл і $\lg 3,4 - \lg 4,7$ КУО/мл відповідно.

Висновки. У жінок з атрофічним вагінітом встановлено стовідсоткове переважаання гіпоестрогенного та атрофічного типів кольпоцитологічних мазків. Частота виявлення запального, цитолітичного та змішаного типів кольпоцитологічних мазків становила 116 (72,5 %) випадків, 14 (8,6 %) випадків і 30 (18,6 %) випадків відповідно. Первинне обстеження рН піхвового вмісту засвідчує зміщення у лужний бік цього показника у 126 (78,6 %) жінок, яке коливалось у межах 4,9–5,6, а середнє значення становило $5,2 \pm 0,31$.

Бактеріоскопічний аналіз виділень демонструє, що у 83 (65,9%) жінок з патологічними значеннями рН виявлено III ступінь чистоти піхвового мазка за Херліном. Фіксували суттєве зменшення кількості лактобактерій *Lactobacillus spp.* ($\lg 2,1 \pm 0,21$ КУО/мл) на тлі підвищення рівня облігатно-анаеробних мікроорганізмів у виділеній мікрофлорі – *Gardnerella vaginalis* в асоціаціях з *Prevotella bivia + Porphyromonas spp* ($\lg 4,7 \pm 0,38$ КУО/мл) у поєднанні з *Mobiluncus spp.* в асоціації з *Corynebacterium spp.* ($\lg 4,0 \pm 0,35$ КУО/мл) та *Atopobium vaginea* ($\lg 3,4 \pm 0,28$ КУО/мл).

Ключові слова: атрофічний вагініт, бактеріоскопічне дослідження, біоценоз піхви, бактеріологічне дослідження, CO₂-лазер.

Features of the colpocytological state and biocenosis of the vagina in menopausal women with atrophic vaginitis

V.O. Benyuk, V.M. Goncharenko, I.A. Usevych, N.G. Korniets, V.F. Oleshko, A.A. Momot, M.S. Puchko

The objective: to study and evaluate the colpocytological state of the mucous membrane and the biocenosis of the vagina in women with atrophic vaginitis (AV) before CO₂ laser therapy.

Materials and methods. A prospective clinical and statistical examination of 160 patients with AV was conducted. The main group was formed from 55 women of menopausal age with clinical manifestations of AV, who were treated only by the therapy with CO₂ laser. The comparison group included 40 women of menopausal age who had for the correction of AB manifestations CO₂ laser therapy in combination with local hormonal therapy – suppositories which contain 0.5 mg of estriol.

The control group included 65 women of menopausal age who were treated with the therapy with the local application of suppositories with 0.5 mg of estriol once a day.

The standard hormonal colpocytology was performed in all the women to assess the colpocytological state of the vaginal mucosa.

Diagnostic test strips were used to determine the condition of the vagine (pH). In the case of a shift in the pH of the vaginal contents ≥ 4.4 , the degree of vaginal purity and the number of leukocytes were studied using a microscopic examination. An amine test was performed to determine the presence of bacterial vaginosis in patients with AB. The microbiological study was performed using the “Femoflor-16” method.

Results. The hypoestrogenic and atrophic types of smears were found in all 160 (100.0 %) women. The inflammatory type of colpocytological smear was determined in 116 (72.5 %) patients, cytolytic type – in 14 (8.6 %), mixed type of vaginal smears – in 30 (18.6 %) persons.

In 126 (78.6 %) women, the pH index shifted to the alkaline side and ranged from 4.9 to 5.6, and the average value was 5.2 ± 0.31 . The bacterioscopic analysis of vaginal discharges indicates that in 83 (65.9 %) women with pathological pH values, the third degree of purity of the vaginal smear according to Herlin was found. In every third of women – 37 (29.4 %) – the presence of *Candida* fungi was determined. A significant decrease in the number of *Lactobacillus* spp. was established, a sufficient number of which was found in 9 (10.8 %) of the examined women. Facultative anaerobic microorganisms were found in 34 (40.6 %) women with AB.

Obligate anaerobic microflora – *Gardnerella vaginalis* in combination with *Prevotella bivia* and *Porphyromonas* spp., which was found in 23 (27.7 %) women, was in the first place among the detected microorganisms; *Mobiluncus* spp. in association with *Corynebacterium* spp. were in the second place in prevalence, and were determined in 18 (21.7 %) persons, in third place – *Atopobium vaginae*, which was diagnosed in 10 (12.0 %) of the examined women.

A qualitative analysis of the culture study results demonstrates a high level of cultivation of facultative anaerobic and obligate anaerobic microorganisms in women with AB, the quantitative value of which reached $\lg 3.1 - \lg 3.9$ CFU/ml and $\lg 3.4 - \lg 4.7$ CFU/ml, respectively.

Conclusions. A one hundred percent predominance of hypoestrogenic and atrophic types of colpocytological smears was established in women with atrophic vaginitis. The frequency of detection of inflammatory, cytolytic and mixed types of colpocytological smears was 116 (72.5 %) cases, 14 (8.6 %) cases and 30 (18.6 %) cases, respectively. The initial examination of the vaginal pH demonstrates a shift in the alkaline side of this indicator in 126 (78.6 %) women, which ranged from 4.9 to 5.6, and the average value was 5.2 ± 0.31 .

Bacterioscopic analysis of vaginal discharges established that in 83 (65.9 %) women with pathological pH values there was the third degree of vaginal purity according to Herlin. A significant decrease in the number of lactobacilli *Lactobacillus* spp. ($\lg 2.1 \pm 0.21$ CFU/ml) on the background of an increase in the level of obligate anaerobic microorganisms in the microflora – *Gardnerella vaginalis* in associations with *Prevotella bivia* + *Porphyromonas* spp. ($\lg 4.7 \pm 0.38$ CFU/ml) in combination with *Mobiluncus* spp. in association with *Corynebacterium* spp. ($\lg 4.0 \pm 0.35$ CFU/ml), and *Atopobium vaginae* ($\lg 3.4 \pm 0.28$ CFU/ml) were determined.

Keywords: atrophic vaginitis, bacterioscopic examination, biocenosis of the vagina, bacteriological examination, CO₂ laser.

Питання діагностики та лікування атрофічного вагініту (АВ) у жінок у період менопаузи є вкрай актуальним у сучасній гінекологічній практиці. У першу чергу це пов'язано зі збільшенням тривалості життя сучасних жінок і відповідно зі збільшенням періоду менопаузи [2, 3, 7, 13]. Відповідно до даних, які наводить Всесвітня організація охорони здоров'я, понад 350 млн жінок на нашій планеті станом на сьогодні знаходяться у віці понад 60 років, а до 2030 року кількість жінок у період менопаузи збільшиться до 1 млрд [2, 4, 7].

АВ – поширене і прогресуюче захворювання, яке негативно впливає на здоров'я і статеве життя у період менопаузи [3, 8, 9]. Даний стан негативно впливає на здоров'я і соціальну активність жінок і може значно погіршувати якість їхнього життя. Найбільш поширеними симптомами АВ є сухість (27%), диспареунія (33–41%), подразнення або свербіж (18,6%), виділення з піхви (11,1%) та їхній неприємний запах. Класичні ознаки АВ включають зменшення об'єму статевих губ і вульви, звуження інтроїтуса і зниження або відсутність зволоження слизової оболонки піхви [2, 3, 4, 21].

Старіння жіночого організму відбувається на тлі поступового зниження функції яєчників, що призводить до естрогендефіцитного стану у жінок у період менопаузи [13]. Однією з найбільш чутливих систем жіночого організму до зниження рівня естрогенів є уrogenітальний тракт [13, 14]. Піхва у період менопаузи зазнає морфологічних і біохімічних змін зі зменшенням товщини епітелію, втратою поверхневих епітеліальних клітин, зниженням рН піхви і збільшенням кількості лактобацил [2, 13, 14].

У нормі естроген стимулює дозрівання епітелію піхви і синтез глікогену, який, розщеплюючись до глюкози, метаболізується вагінальними лактобацилами, які виробляють H₂O₂. Ці процеси забезпечують кисле середовище у піхві, пригнічуючи ріст патогенних та умовно-патогенних бактерій і мікроорганізмів [17, 18]. У разі дефіциту естрогену зменшується загальна бактеріальна маса, кількість лактобактерій, середовище у піхві стає лужним, що призводить до колонізації піхви фекальною флорою та іншими патогенами [4, 7, 18].

У період менопаузи слизова оболонка піхви стоншується, втрачає захисні властивості, стає пухкою,

з'являються петехії, виразки і кровоточивість при мінімальному травмуванні [20].

На сьогоднішній день питання лікування АВ залишається дискусійним. Терапія естрогенами вважається «золотим стандартом» лікування. Клінічні рекомендації з лікування АВ сходяться на думці, що найбільш поширеним і ефективним методом є локальна гормональна терапія естрогенами у різних формах, позаяк вона досить швидко покращує індекс дозрівання епітелію піхви, знижує рН піхви і усуває симптоматику АВ. Для лікування АВ, що поєднується з симптомами клімактерії, використовують системну гормональну терапію. В інших випадках віддають перевагу локальній терапії, яка дозволяє уникнути більшості системних побічних ефектів [15, 16, 18, 20, 22–24].

Сьогодні у клінічній практиці лікування АВ активно застосовується новий малоінвазивний метод, заснований на використанні лазерної енергії – CO₂-лазера. Проведені клінічні випробування демонструють хорошу ефективність і переносимість лазерного лікування і відсутність пов'язаних з ним ускладнень [1, 5, 6, 12]. Прийнято вважати, що головним результатом застосування CO₂-лазера є фототермічна реконструкція тканин. Вплив лазерного випромінювання сприяє скороченню колагенових волокон, стимулює процеси неоклагенезу, що приводить до підвищення тонуусу і еластичності тканин, а також до стовщення стінок піхви [1, 10, 11, 19, 25].

Структурні механізми терапевтичного впливу CO₂-лазера у корекції АВ у жінок у період постменопаузи залишаються до кінця не вивченими. Так само залишаються недостатньо висвітленими питання підготовки жінок до лікування CO₂-лазером.

Мікробіоценоз піхви жінок з АВ у період менопаузи на сьогодні потребує поглибленого вивчення. В опрацьованих літературних джерелах виявлено недостатню кількість інформації про стан мікробіоти піхви у жінок у період менопаузи, що й зумовило мету й завдання даного дослідження.

Мета дослідження: вивчення та оцінювання кольпоцитологічного стану слизової оболонки піхви та її біоценоз у жінок з АВ до застосування терапії CO₂-лазером.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Проведено проспективне клініко-статистичне дослідження у 160 пацієнток з АВ, які знаходились на лікуванні у гінекологічному відділенні КНП «Київський міський пологовий будинок № 3».

Усіх жінок на етапі клініко-лабораторного обстеження та призначення терапії розподілено на три групи.

Основну групу сформували з 55 жінок менопаузального віку з клінічними проявами АВ, яким призначали лише терапію із застосуванням CO₂-лазера, що передбачала виконання 4 сеансів з інтервалом 30–45 днів з потужністю лазера 40 Вт, часом впливу 1000 мс та відстанню між точками 1000 мкм.

До групи порівняння увійшли 40 жінок менопаузального віку, яким з метою корекції проявів АВ запропоновано терапію із застосуванням CO₂-лазера за схемою, яку використовували у жінок основної групи, у поєднанні з місцевою гормональною терапією супозиторіями, до складу яких входить 0,5 мг естріолу,

один раз на добу протягом першого місяця з подальшим зменшенням дози до однієї аплікації два рази на тиждень протягом 7 міс.

У контрольну групу включено 65 жінок менопаузального віку, яким запропонували терапію з місцевим застосуванням супозиторіїв, до складу яких входить 0,5 мг естріолу, один раз на добу протягом першого місяця з подальшим зменшенням дози до однієї аплікації два рази на тиждень протягом 7 міс.

Загальний термін лікування жінок усіх груп становив 12 міс.

З метою оцінювання кольпоцитологічного стану слизової оболонки піхви усім жінкам виконували гормональне кольпоцитологічне дослідження за стандартною методикою.

Для визначення стану піхвового середовища (рН) використовували діагностичні тест-смужки CITOLAB (Pharmasco, Україна). У разі зсуву рН піхвового вмісту до $\geq 4,4$ оцінювали ступінь чистоти піхви та кількість лейкоцитів за допомогою мікроскопічного дослідження. Для визначення наявності бактеріального вагінозу (БВ) хворим з АВ проводили аміний тест. Мікробіологічні дослідження виконували за допомогою методики «Фемофлор-16».

Отримані результати оброблені за допомогою методів варіаційної статистики з використанням програм Statistica for Windows і Microsoft Excel 10.0. Розбіжності визначали як можливі при $p < 0,05$.

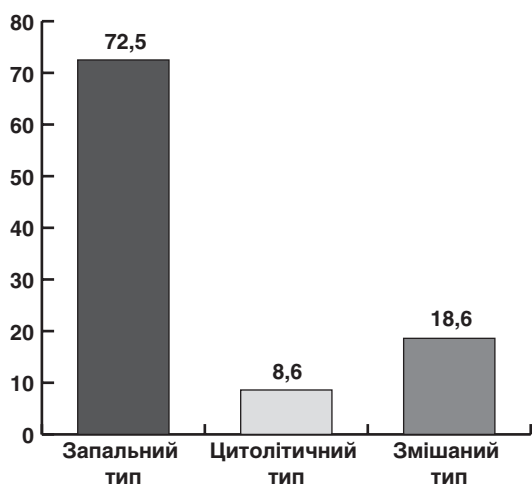
РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Середній вік пацієнток досліджуваних груп становив $56,3 \pm 2,4$ року. У достовірній більшості обстежених жінок відзначали наявність поєднаних ексцетрагенітальних захворювань, а саме: захворювання серцево-судинної системи – у 101 (63,1%), травного тракту та гепатобіліарної системи – у 89 (55,6%) пацієнток. У майже кожній третій з обстежених жінок відзначали хвороби очей – у 54 (33,6%) та сечостатевої системи – у 61 (38,1%) пацієнтки.

Гінекологічний анамнез жінок відзначався переважанням запальних захворювань жіночої статеві системи – 107 (66,9%), фоновими та передраковими захворюваннями шийки матки – 94 (58,8%) та інфекціями, що передаються статевим шляхом, – 69 (43,1%) випадків.

Аналізуючи паритет пацієнток, виявлено, що 23 (14,4%) жінки не мали пологів в анамнезі. Решта жінок з пологами в анамнезі відзначили наявність ускладнень, таких, як розриви промежини та піхви 1–2-го ступеня – 73 (53,3%) випадки, а також оперативне розродження – 20 (14,6%) випадків, включаючи вакуум-екстракцію плода з передуючою перинео- чи епізіотомією. Лише 44 (32,1%) жінки мали фізіологічний перебіг пологів в анамнезі.

Виконуючи поставлені перед дослідженням завдання, напередодні лікування у жінок із АВ вивчали кольпоцитологічні особливості вагінального епітелію. У всіх 160 (100,0%) жінок зареєстровано гіпоестрогенний та атрофічний типи мазків. Запальний тип кольпоцитологічного мазка відзначено у 116 (72,5%), цитолітичний тип – у 14 (8,6%), змішаний тип піхвових мазків – у 30 (18,6%) обстежених жінок (рисунок).



Розподіл піхвових мазків за кольпоцитологічним типом в обстежених жінок, %

Під час первинного обстеження усім жінкам з АВ напередодні призначення лікування визначали рН піхвового вмісту. Отримані результати демонструють, що у 126 (78,6%) жінок значення показника рН зміщувалось у лужний бік і коливалось у межах 4,9–5,6, а середнє значення становило $5,2 \pm 0,31$.

Бактеріоскопічний аналіз виділень демонструє, що у 83 (65,9%) жінок з патологічними значеннями рН виявлено III ступінь чистоти піхвового мазка за Херліном (табл. 1), а у 23 (14,4%) жінок відзначено позитивний тест на БВ, що у поєднанні з виявленням в аналізах виділень із ЦК *Gardnerella vaginalis* і/або *Atopobium vaginae* стало підставою для встановлення діагнозу БВ. Про наявність запальної реакції у піхві у жінок з АВ також свідчить різке зменшення кількості *Lactobacillus spp.* у поєднанні зі збільшенням кількості лейкоцитів і клітин злушеного епітелію. У кожній третій – 37 (29,4%) – жінки визначали наявність грибів роду *Candida*.

Отже, вже на первинному етапі амбулаторного обстеження пацієнток з АВ результати скринінгових методів – рН-метрія піхвового вмісту й бактеріоскопічне дослідження піхвових виділень – дали підставу для формування групи жінок для поглибленого культурального дослідження з метою визначення етіологічних чинників патологічного мікробіоценозу статевих шляхів. Результати первинного оцінювання біоценозу піхви за допомогою бактеріоскопічного методу демонструють основні варіанти патологічних проявів: кандидоз, БВ та вагініт.

Наступний етап дослідження передбачав ретельне вивчення піхвового біоценозу у 83 жінок з III ступенем чистоти піхви, яке завбачало виконання культурального аналізу піхвових виділень методом «Фемофлор-16» (табл. 2).

Результат поглибленого вивчення біоценозу статевих шляхів методом «Фемофлор-16» демонструє суттєве зменшення кількості лактобактерій *Lactobacillus spp.*, достатню кількість яких відзначено у 9 (10,8%) обстежених жінок. Факультативно-анаеробні мікроорганізми виявлено у 34 (40,6%) жінок з АВ.

На першому місці серед виявлених мікроорганізмів знаходилась облигатно-анаеробна мікрофлора –

Таблиця 1

Результати мікроскопічного дослідження піхвових виділень у жінок з АВ, абс. число (%)

Показник	Обстежені жінки, n=126
Велика кількість епітеліальних клітин	83 (65,9)
Лейкоцити:	
поодинокі	6 (4,8)
до 10 у полі зору	14 (11,1)
½ поля зору	83 (65,9)
усе поле зору	23 (18,3)
Грампозитивні палички	49 (38,9)
Грамнегативні палички	47 (37,3)
Грампозитивні коки	38 (30,2)
Гриби роду <i>Candida</i>	37 (29,4)
Змішана флора	81 (64,3)
Позитивний амінний тест	23 (14,4)
рН піхвового вмісту:	
≥ 4,5	126 (100,0)

Таблиця 2

Кількісні результати культурального аналізу вагінальних виділень у жінок з АВ та III ступенем чистоти піхви, абс. число (%)

Виявлені типи мікроорганізмів	Обстежені жінки, n=83
Нормофлора	
<i>Lactobacillus spp.</i>	9 (10,8)
Факультативно-анаеробні мікроорганізми	
Enterobacteriaceae	22 (26,5)
<i>Streptococcus spp.</i>	7 (8,4)
<i>Staphylococcus spp.</i>	5 (6,0)
Облігатно-анаеробні мікроорганізми	
<i>Gardnerella vaginalis</i> + <i>Prevotella bivia</i> + <i>Porphyromonas spp.</i>	23 (27,7)
<i>Eubacterium</i>	0 (0,0)
<i>Sneathis spp.</i> + <i>Leptotrichia spp.</i> + <i>Fusobacterium spp.</i>	3 (3,6)
<i>Megasphaera spp.</i> + <i>Veillonella spp.</i> + <i>Dialister spp.</i>	0 (0,0)
<i>Lachnobacterium spp.</i> + <i>Clostridium spp.</i>	4 (4,8)
<i>Mobiluncus spp.</i> + <i>Corynebacterium spp.</i>	18 (21,7)
<i>Peptostreptococcus spp.</i>	6 (7,2)
<i>Atopobium vaginae</i>	10 (12,0)
<i>Ureaplasma (urealiticum+parvum)</i>	2 (2,4)
<i>Mycoplasma genitalium</i>	2 (2,4)

Gardnerella vaginalis у поєднанні з *Prevotella bivia* та *Porphyromonas spp.*, яку виявляли у 23 (27,7%) жінок. На другому місці за поширеністю знаходився *Mobiluncus spp.* в асоціації з *Corynebacterium spp.*, які виявляли у 18 (21,7%) обстежених жінок. На третьому місці за час-

Таблиця 3
Якісні результати культурального аналізу вагінальних виділень у жінок з АВ та III ступенем чистоти піхви (n=83), Іг КУО/мл

Виявлені типи мікроорганізмів	Значення
<i>Нормофлора</i>	
Lactobacillus spp.	2,1±0,21
<i>Факультативно-анаеробні мікроорганізми</i>	
Enterobacteriaceae	3,3±0,24
Streptococcus spp.	3,1±0,33
Staphylococcus spp.	2,2±0,21
<i>Облігатно-анаеробні мікроорганізми</i>	
Gardnerella vaginalis+Prevotella bivia+Porphyromonas spp.	4,7±0,38
Eubacterium	0
Sneathis spp.+Leptotrichia spp.+Fusobacterium spp.	2,4±0,18
Megasphaera spp.+Veillonella spp.+Dialister spp.	0
Lachnobacterium spp.+Clostridium spp.	1,7±0,14
Mobiluncus spp.+Corynebacterium spp.	4,0±0,35
Peptostreptococcus spp.	1,4±0,13
Atopobium vaginea	3,4±0,28
Ureaplasma (urealiticum+parvum)	2,3±0,22
Mycoplasma genitalium	2,2±0,18

тотою виявлення знаходився *Atopobium vaginea*, який діагностували у 10 (12,0%) обстежених жінок.

Якісний аналіз результатів культурального дослідження «Фемофлор-16» демонструє високий рівень висіву факультативно-анаеробних та облігатно-анаеробних мікроорганізмів у жінок з АВ, кількісне значення яких сягало Іг 3,1 – Іг 3,9 КУО/мл і Іг 3,4 – Іг 4,7 КУО/мл відповідно (табл. 3).

Якісний аналіз бактеріологічного дослідження піхвового вмісту жінок з АВ демонструє суттєвий рівень

облігатно-анаеробних мікроорганізмів у виділеній мікрофлорі – *Gardnerella vaginalis* в асоціаціях з *Prevotella bivia*+*Porphyromonas spp.*, середня концентрація яких становила Іг 4,7±0,38 КУО/мл. Середня концентрація *Mobiluncus spp.* в асоціації з *Corynebacterium spp.* становила Іг 4,0±0,35 КУО/мл, а *Atopobium vaginea* – Іг 3,4±0,28 КУО/мл. Середнє значення *Lactobacillus spp.* було вкрай низьким – Іг 2,1±0,21 КУО/мл, що свідчить про суттєве зниження опорних резервів піхви проти патогенних та умовно-патогенних мікроорганізмів (див. табл. 3).

ВИСНОВКИ

Результати проведеного дослідження кольпоцитологічного стану слизової оболонки піхви і її біоценозу демонструють стовідсоткове переважаання гіпоестрогенного та атрофічного типів кольпоцитологічних мазків. Частота виявлення запального, цитолітичного та змішаного типів кольпоцитологічних мазків становила 116 (72,5%) випадків, 14 (8,6%) випадків і 30 (18,6%) випадків відповідно. Первинне визначення рН піхвового вмісту засвідчує зміщення у лужний бік показника у 126 (78,6%) жінок, яке коливалось у межах 4,9–5,6, а середнє значення становило 5,2±0,31. Бактеріоскопічний аналіз виділень демонструє, що у 83 (65,9%) жінок з патологічними значеннями рН виявлено III ступінь чистоти піхвового мазка за Херліном. Поглиблене вивчення біоценозу статевих шляхів методом «Фемофлор-16» демонструє суттєве зменшення кількості лактобактерій *Lactobacillus spp.* (Іг 2,1±0,21 КУО/мл) на тлі підвищення рівня облігатно-анаеробних мікроорганізмів у виділеній мікрофлорі – *Gardnerella vaginalis* в асоціаціях з *Prevotella bivia*+*Porphyromonas spp.* (Іг 4,7±0,38 КУО/мл) у поєднанні з *Mobiluncus spp.* в асоціації з *Corynebacterium spp.* (Іг 4,0±0,35 КУО/мл) та *Atopobium vaginea* (Іг 3,4±0,28 КУО/мл).

Отримані результати свідчать про необхідність призначення патогенетично зумовленої терапії у поєднанні зі стійким підтриманням рівня рН піхви на догоспітальному етапі до проведення лікування CO₂-лазером жінок з атрофічним вагінітом.

Відомості про авторів

Бенюк Василь Олексійович – д-р мед. наук, проф., завідувач, кафедра акушерства і гінекології № 3, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ. E-mail: beniukdoc@gmail.com

ORCID: 0000-0002-5984-3307

Гончаренко Вадим Миколайович – д-р мед. наук, проф., завідувач, Центр жіночого здоров'я КЛ «Феофанія», м. Київ. E-mail: goncharenk@ua.fm

ORCID: 0000-0002-8317-3737

Усевич Ігор Анатолійович – канд. мед. наук, доцент, кафедра акушерства і гінекології № 3, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ. E-mail: 7870587@gmail.com

ORCID: 0000-0001-5200-8184

Корнієць Неля Григорівна – канд. мед. наук, доцент, завідувачка, кафедра акушерства і гінекології, ДЗ «Луганський державний медичний університет», м. Рівне. E-mail: kornietsnellia@gmail.com

ORCID: 0000-0002-2816-1995

Олешко Віктор Федорович – канд. мед. наук, асистент, кафедра акушерства і гінекології № 3, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ. E-mail: docolv@gmail.com

ORCID: 0000-0003-2493-2892

Момот Альона Анатоліївна – асистентка, кафедра акушерства і гінекології № 3, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ. E-mail: alionamomot@ukr.net

ORCID: 0000-0001-7120-0307

Пучко Марина Сергіївна – асистентка, кафедра акушерства і гінекології № 3, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ. E-mail: puchkomarri@gmail.com

ORCID: 0000-0002-2936-7741

Information about the authors

Beniuk Vasyli O. – MD, PhD, DSc, Professor, Head, Department of Obstetrics and Gynecology N3, Bogomolets National Medical University, Kyiv. E-mail: beniukdoc@gmail.com

ORCID: 0000-0002-5984-3307

Goncharenko Vadym M. – MD, PhD, DSc, Professor, Head, Center of Women Health CH «Feofania», Kyiv. E-mail: goncharenk@ua.fm

ORCID: 0000-0002-8317-3737

Usevych Igor A. – MD, PhD, Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology N3, Bogomolets National Medical University, Kyiv. E-mail: 7870587@gmail.com

ORCID: 0000-0001-5200-8184

Korniets Nellia G. – MD, PhD, Associate Professor, Head, Department of Obstetrics and Gynecology, SI “Luhansk State Medical University”, Rivne. E-mail: kornietsnellia@gmail.com

ORCID: 0000-0002-2816-1995

Oleshko Viktor F. – MD, PhD, Assistant of Professor, Department of Obstetrics and Gynecology N3, Bogomolets National Medical University, Kyiv. E-mail: docolv@gmail.com

ORCID: 0000-0003-2493-2892

Momot Aliona A. – MD, Assistant of Professor, Department of Obstetrics and Gynecology N3, Bogomolets National Medical University, Kyiv. E-mail: alionamomot@ukr.net

ORCID: 0000-0001-7120-0307

Puchko Maryna S. – MD, Assistant of Professor, Department of Obstetrics and Gynecology N3, Bogomolets National Medical University, Kyiv. E-mail: puchkomarri@gmail.com

ORCID: 0000-0002-2936-7741

ПОСИЛАННЯ

1. Gaspar E, Eddemo G, Brendi KH. Fraktsionnyy SO2-lazer: minimal'no invazivnyy metod omolozheniya vlagalishcha. *Plasticheskaya khirurgiya kosmetol.* 2012;(2):325-9.
2. Glazunova AV, Yureneva SV, Yermakova YEI. Vaginalnaya atrofiya. *Akusherstvo i ginekol.* 2014;(2):21-6.
3. Kalujina LV, Tatarchuk TF, Shakalo IN, et al. Nespetsificheskii vulvovaginit smeshannoy etiologii: mestnoye lecheniye – terapiya vybora. *Reprod yendokrinol.* 2016;27(1):94-100.
4. Kuznetsova IV, Chushkov YUV, Ishchenko AI. Rolmestnogo ispolzovaniya estriola v optimizatsii iskhodov operativnogo lecheniya opushcheniya polovoykh organov u patsiyentok v peri- i postmenopauze. *Akusherstvo ginekol.* 2015;(19):2-6.
5. Arunkalaivanan A, Kaur H, Onuma O. Laser therapy as a treatment modality for genitourinary syndrome of menopause: a critical appraisal of evidence. *Int Urogynecol J.* 2017;28(5):681-5. doi: 10.1007/s00192-017-3282-y.
6. Bojanini JF, Mejia AM. Laser treatment of vaginal atrophy in postmenopause and post-gynecological cancer patients. *J Laser Health Acad.* 2014;(1):65-71.
7. Faubion SS, Larkin LC, Stuenkel CA, Bachmann GA, Kagan R, Kagan R, et al. Management of genitourinary syndrome of menopause in women with high risk for breast cancer: consensus recommendations from The North American Menopause Society and the International Society for the Study of Women's Sexual Care. *Menopause: J North Am Menopause Soc.* 2018;25(6):1-13. doi: 10.1097/GME.0000000000001121.
8. Domoney C. Treatment of vaginal atrophy. *Womens Health.* 2014;(10):191-200.
9. Edwards D, Panay N. Treating vulvovaginal atrophy/genitourinary syndrome of menopause: how important is vaginal lubricant and moisturizer composition. *Climacteric.* 2016;19(2):151-61. doi: 10.3109/13697137.2015.1124259.
10. Fistonc I, Manestar M, Perovic D, Sorta-Bilajac TI, Fistonc N, Maletic D, et al. Laser vaginal tightening for sexual dysfunction. *Climacteric.* 2011;14(1):85.
11. Fistonc N, Fistonc I, Lukanovic A, Findri GS, Sorta Bilajac TI, Franic D. First assessment of short-term efficacy of Er:YAG laser treatment on stress urinary incontinence in women: prospective cohort study. *Climacteric.* 2015;18(1):37-42. doi: 10.3109/13697137.2015.1071126.
12. Gaspar A, Addamo G, Brandi H. Vaginal fractional CO2 laser: A minimally invasive option for vaginal rejuvenation. *Am J Cosmetic Surg.* 2011;28(3):156-62.
13. Griebing TL, Liao Z, Smith PG. Systemic and topical hormone therapies reduce vaginal innervation density in post-menopausal women. *Menopause.* 2012;19(6):630-5. doi: 10.1097/gme.0b013e31823b8983.
14. Gaviria JE, Lanz JA. Laser vaginal tightening (LVT) - evaluation of a new non-invasive laser treatment of vaginal relaxation syndrome. *J Laser Health Acad.* 2021;(1):59-66.
15. Handa VL. Vaginal administration of low-dose conjugated estrogens: systemic absorption and effects on the endometrium. *Obstet Gynecol.* 1994;8(2):215-23.
16. Hummelen R. Vaginal microbiome and epithelial gene array in post-menopausal women with moderate to severe dryness. *PLoS One.* 2011;6(11):e26602c. doi: 10.1371/journal.pone.0026602.
17. Hutchinson-Colas J, Segal S. Genitourinary syndrome of menopause and the use of laser therapy. *Maturitas.* 2015;82(4):342-5. doi: 10.1016/j.maturitas.2015.08.001.
18. Hyun-Kyung K, So-Yeon K, Youn-Jee C, Jang-Heub K, Mee-Ran K. The Recent Review of the Genitourinary Syndrome of Menopause. *J Menopausal Med.* 2015;21:65-71. doi: 10.6118/jmm.2015.21.2.65
19. Magnani LR, Schweiger ES. Fractional CO2 lasers for the treatment of atrophic acne scars: a review of the literature. *J Cosmet Laser Ther.* 2014;16(2):48-56. Fractional CO2 lasers for the treatment of atrophic acne scars: a review of the literature.
20. Nappi RE, Kokot- Kierepa M. Women's voices in the menopause: results from an international survey on vaginal atrophy. *Maturitas.* 2010;67(3):233-8. doi: 10.1016/j.maturitas.2010.08.001.
21. Nappi RE, Palacios S. Impact of vulvovaginal atrophy on sexual health and quality of life at postmenopause. *Climacteric.* 2014;17:3-9. doi: 10.3109/13697137.2013.871696.
22. Portman DJ, Gass ML. Vulvovaginal Atrophy Terminology Consensus Conference Panel. Genitourinary syndrome of menopause: new terminology for vulvovaginal atrophy from the International Society for the Study of Women's Sexual Health and the North American Menopause Society. *J Sex Med.* 2014;11:2865-72. doi: 10.1097/GME.0000000000000329.
23. Raghunandan C, Agrawal S, Dubey P, Choudhury M, Jain A. A comparative study of the effects of local estrogen with or without local testosterone on vulvovaginal and sexual dysfunction in postmenopausal women. *J Sex Med.* 2010;7:1284-90. doi: 10.1111/j.1743-6109.2009.01667.x.
24. Sturdee DW, Panay N, Sturdee W. Recommendations for the management of postmenopausal vaginal atrophy. International Menopause Society Writing Group. *Climacteric.* 2010;13(6):509-31. doi: 10.3109/13697137.2010.522875.
25. Stefano S, Stavros A, Massimo C. The use of pulsed CO2 lasers for the treatment of vulvovaginal atrophy. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2015;27(6):504-8. doi: 10.1097/GCO.0000000000000230.

Стаття надійшла до редакції 04.08.2022. – Дата першого рішення 08.08.2022. – Стаття подана до друку 19.09.2022

Вітамінний комплекс
на всіх етапах вагітності

Сумавіт

матерна

ІННО АКТИВНИЙ
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.

