

Reproductive health

SCIENTIFIC-PRACTICAL JOURNAL



Репродуктивне здоров'я жінки

НАУКОВО-ПРАКТИЧНИЙ ЖУРНАЛ

№7 (62) '2022

of woman

ISSN 2708-8723 (Print)
ISSN 2708-8731 (Online)

ДО ПИТАННЯ ПРО КЛІНІКО-
ПРЕДИКТИВНУ ЦІННІСТЬ
СПІВВІДНОШЕННЯ SFLT-1:PLGF
ДЛЯ ПЕРЕДБАЧЕННЯ
ПЛАЦЕНТАРНОЇ ДИСФУНКЦІЇ 21

КЛІНІЧНІ АСПЕКТИ БЕЗПЛІДДЯ
У ЖІНОК З ТИРЕОЇДНОЮ
ПАТОЛОГІЄЮ 30

РОЛЬ ІСТМІКО-ЦЕРВІКАЛЬНОЇ
НЕДОСТАТНОСТІ В
НЕВИНОШУВАННІ ВАГІТНОСТІ 53

АКТУАЛІЗАЦІЯ ДИФЕРЕНЦІЙНОЇ
ДІАГНОСТИКИ СИНДРОМУ
ХРОНІЧНОГО ТАЗОВОГО БОЛЮ
У ЖІНОК РЕПРОДУКТИВНОГО
ВІКУ 61





ГАРДАСИЛ

[вакцина проти вірусу папіломи людини (типів 6, 11, 16, 18)
квадривалентна рекомбінантна]

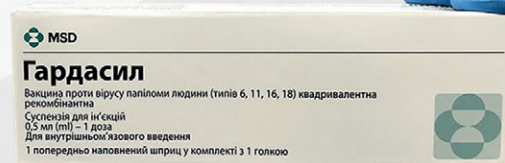
ВІРУС ПАПІЛОМИ ЛЮДИНИ Є НАЙБІЛЬШ ПОШИРЕНОЮ
ВІРУСНОЮ ІНФЕКЦІЄЮ СТАТЕВИХ ШЛЯХІВ У СВІТІ¹

- ▶ 99% випадків раку шийки матки в цілому пов'язані з ВПЛ^{2,3}
- ▶ 90% раку анального отвору пов'язані з ВПЛ 16 та 18 типу
- ▶ 70% раку вульви та піхви пов'язані з ВПЛ 16 та 18 типу
- ▶ 90% аногенітальних бородавок викликані ВПЛ 6 та 11 типу

РЕКОМЕНДАЦІЯ, ЩО МОЖЕ ДОПОМОГТИ ЗАПОБІГТИ РАКУ
ТА ЗАХВОРЮВАННЯМ, АСОЦІЙОВАНИМ ІЗ ВПЛ

ВАКЦИНА ГАРДАСИЛ®
ПОКАЗАНА ДО ЗАСТОСУВАННЯ:

- ▶ Дівчатам та жінкам віком від 9 до 45 років
- ▶ Хлопчикам та чоловікам віком від 9 до 26 років



Література

1. WHO. Інформаційний бюлетень. Вірус папіломи людини і рак шийки матки. 22.02.2022.
2. CDC. Cancer Home. Basic Information About HPV and Cancer. https://www.cdc.gov/cancer/hpv/basic_info.
3. Meites E. et al. Human Papillomavirus. Aug 2021, pp. 165–178.

Ключова інформація з безпеки

Показання. Вакцина Гардасил показана до застосування дівчатам та жінкам віком від 9 до 45 років та хлопчикам та чоловікам віком від 9 до 26 років для попередження захворювань, які викликаються вірусом папіломи людини (ВПЛ) 6, 11, 16, 18 типів*.
Протипоказання. Гіперчутливість до діючих речовин або до будь-якого компонента вакцини. Особам, у яких розвиваються симптоми, які свідчать про гіперчутливість після введення дози препарату Гардасил, введення наступної дози вакцини протипоказано. Як і щодо інших вакцин, застосування вакцини Гардасил потрібно відкласти у разі наявності у пацієнта гострого захворювання, що супроводжується лихоманкою.
Спосіб застосування та дози. Вакцину слід вводити шляхом внутрішньом'язової ін'єкції. Препарат не можна вводити внутрішньовенно. Дозування. Діти віком від 9 до 13 років включно Гардасил можна застосовувати за схемою із двох доз (по 0,5 мл: 0 та 6 місяців). Якщо другу дозу вводять раніше, ніж через 6 місяців після першої, то слід обов'язково ввести третю дозу. Діти віком від 14 років і дорослі Гардасил слід застосовувати за тридозовою схемою (0,5 мл: 0, 2 та 6 місяців). Найбільш поширені побічні реакції. Частота побічних реакцій встановлена як: дуже часто (≥ 1/10): еритема, біль, набряк у місці ін'єкції, головний біль; часто (від ≥ 1/100 до < 1/10): нудота, біль в кінцівках, лихоманка, гематома, свербіж у місці ін'єкції. Особливі заходи безпеки: Перед застосуванням вакцину добре збовтати. Слід використовувати рекомендоване дозування в повному об'ємі. Попередньо наповнений шприц призначений тільки для разового використання.

* Мається на увазі:

- дівчатам та жінкам віком від 9 до 45 років для попередження захворювань, які викликаються ВПЛ 6, 11, 16, 18 типів: рак шийки матки, вульви, піхви та рак анального каналу, спричинений ВПЛ типів 16 та 18; генітальні кондиломи, спричинені ВПЛ типів 6 та 11, та інфекції і наступні передракові або диспластичні стани, спричинені ВПЛ типів 6, 11, 16 та 18; цервікальна внутрішньоепітеліальна неоплазія 2 та 3 ступеня та аденокарцинома шийки матки *in situ*; цервікальна внутрішньоепітеліальна неоплазія 1 ступеня; внутрішньоепітеліальна неоплазія вульви 2 та 3 ступеня; внутрішньоепітеліальна неоплазія піхви 2 та 3 ступеня; внутрішньоепітеліальна неоплазія вульви 1 ступеня та внутрішньоепітеліальна неоплазія піхви 1 ступеня; внутрішньоепітеліальна неоплазія анального каналу 1, 2 та 3 ступенів.
- дівчатам та жінкам віком від 9 до 26 років для попередження цервікальної внутрішньоепітеліальної неоплазії, що пов'язана з ВПЛ типів 31, 33, 35 та 58, або аденокарциноми шийки матки *in situ*.
- хлопчикам та чоловікам віком від 9 до 26 років для попередження захворювань та інфекцій, спричинених ВПЛ типів 6, 11, 16 та 18: рак анального каналу, спричинений ВПЛ типів 16 та 18; генітальні кондиломи, спричинені ВПЛ типів 6 та 11. Вакцина також показана для попередження передракових та диспластичних станів, спричинених ВПЛ типів 6, 11, 16 та 18: внутрішньоепітеліальна неоплазія анального каналу 1, 2 та 3 ступенів.

Перед застосуванням лікарського засобу, будь ласка, ознайомтесь з чинною інструкцією для медичного застосування. Компанія MSD не рекомендує застосування лікарських засобів інакше, ніж це передбачено в чинній інструкції для медичного застосування. Інструкція для медичного застосування Гардасил (РП UA/13451/01/01).



UA-HPV-00039
Матеріал затверджений: 11.2022. Матеріал дійсний до: 11.2023.
ТОВ «МСД Україна» м. Київ, 03038, Бізнес-центр «Горизонт Парк»,
вул. Амосова, 12, пов. 3, корп. 1. www.msd.ua

Якщо у Вас виникли питання з медичної інформації про продукцію компанії MSD, або скарги на якість препарату, напишіть нам на froc.ukraine.cis@merck.com. Матеріал призначений виключно для фахівців сфери охорони здоров'я. Для розповсюдження/демонстрації під час спеціалізованих медичних заходів. Для повідомлення про небажані явища при застосуванні лікарських засобів компанії MSD, зателефонуйте нам +38 044 393 74 80 або напишіть pharmacovigilance.ukraine@cis.merck.com.

REPRODUCTIVE HEALTH OF WOMAN

7 (62)/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

Затверджено до публікації вченою радою НУОЗ України
імені П. Л. Шупика – Протокол №8 від 16.11.2022

Підписано до друку 30.11.2022.

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

7 (62)/2022

FOUNDERS

SHUPYK NATIONAL HEALTHCARE UNIVERSITY OF UKRAINE

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

PUBLIC ORGANIZATION «ASSOCIATION OF PERINATOLOGISTS OF UKRAINE»

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

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

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

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

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

RECOMMENDED BY

Academic Council Shupyk National Healthcare University of Ukraine. Protocol №8 from 16.11.2022

Passed for printing 30.11.2022.

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 «All-Ukrainian Association of Continuing Professional Education of Doctors and Pharmacists», 2022
© Professional-Event, 2022

SHUPYK NATIONAL HEALTHCARE UNIVERSITY OF UKRAINE

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

ASSOCIATION OF PERINATOLOGISTS OF UKRAINE

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

REPRODUCTIVE HEALTH OF WOMAN

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

EDITOR-IN-CHIEF

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

DEPUTY OF CHIEF EDITOR

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

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

SCIENTIFIC EDITOR

V.I. Pyrohova

PROJECT DIRECTOR

O.S.Shcherbinska

ADVERTISING DIRECTOR

I.M. Lukavenko

RESPONSIBLE SECRETARY

O.O. Popilniuk

ADVERTISEMENT

K.O. Panova

LITERARY EDITOR

N.O. Viktorova

CORRECTION

L.V. Sukhikh

DESIGN AND LAYOUT

A.O. Bondarenko

EDITORIAL BOARD

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

TABLE OF CONTENTS 7 (62)/2022

TOPICAL ISSUES

Hormonal homeostasis in women of reproductive age with adenomyosis
V.O. Beniuk, V.V. Kurochka, K.I. Susak,
Yu.G. Drupp, O.O. Bala 6

TO HELP A PRACTICAL DOCTOR

Prediction of the development of fetal growth retardation in pregnant women with chronic arterial hypertension
O.V. Deinichenko, V.G. Siusiuka,
Yu.Ya. Krut', M.I. Pavlyuchenko,
O.D. Kyryliuk, N.Yu. Boguslavskaya 14

To the question of the clinical predictive value of the sFlt-1:PlGF ratio is related to the placental dysfunction
A.V. Pylypenko, V.I. Medved 21

Women have clinical aspects of infertility with thyroid pathology
D.Yu. Beraya 30

The results of personificated ovarian cancer patients with peritoneal carcinomatosis treatment
A.I. Rybin 35

Clinical effectiveness of preconception training in women with sexually transmitted infections after an IVF program
O.I. Krotik 41

OBSTETRICS

Peculiarities of clinical characteristics of pregnant with symptoms of Great obstetrical syndromes
N.Yu. Lemish 47

The role of isthmic-cervical insufficiency in miscarriage
O.V. Golyanovsky, O.Z. Morozova,
K.V. Supruniuk, S.V. Frolov 53

GYNECOLOGY

Actualization of differential diagnosis of chronic pelvic pain syndrome in women of reproductive age
O.B. Solomko, S.O. Shurpyak 61

ЗМІСТ 7 (62)/2022

АКТУАЛЬНІ ТЕМИ

Hormonal homeostasis in women of reproductive age with adenomyosis
V.O. Beniuk, V.V. Kurochka, K.I. Susak,
Yu.G. Drupp, O.O. Bala 6

Гормональний гомеостаз у жінок репродуктивного віку з аденоміозом
В.О. Бенюк, В.В. Курочка, К.І. Сусак,
Ю.Г. Друпп, О.О. Бала 10

НА ДОПОМОГУ ЛІКАРЮ-ПРАКТИКУ

Prediction of the development of fetal growth retardation in pregnant women with chronic arterial hypertension
O.V. Deinichenko, V.G. Siusiuka,
Yu.Ya. Krut', M.I. Pavlyuchenko,
O.D. Kyryliuk, N.Yu. Boguslavska 14

До питання про клініко-предиктивну цінність співвідношення sFlt-1:PlGF для передбачення плацентарної дисфункції
А.В. Пилипенко, В.І. Медведь 21

Клінічні аспекти безпліддя у жінок з тиреоїдною патологією
Д.Ю. Берая 30

The results of personificated ovarian cancer patients with peritoneal carcinomatosis treatment
A.I. Rybin 35

Clinical effectiveness of preconception training in women with sexually transmitted infections after an IVF program
O.I. Krotik 41

АКУШЕРСТВО

Peculiarities of clinical characteristics of pregnant with symptoms of Great obstetrical syndromes
N.Yu. Lemish 47

Роль істміко-цервікальної недостатності у невиношуванні вагітності
О.В. Голяновський, О.В. Морозова,
К.В. Супрунюк, С.В. Фролов 53

ГІНЕКОЛОГІЯ

Актуалізація диференціальної діагностики синдрому хронічного тазового болю у жінок репродуктивного віку
О.Б. Соломко, С.О. Шурпяк 61

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

У нас є все для вас

Якісно, доступно, надійно.



mibe для контрацепції та гормонотерапії:

Дезофемін 30
30 мкг Етинілестрадіолу
0,15 мг Дезогестрелу

Дроспіфем 20
20 мкг Етинілестрадіолу
3 мг Дроспіренону

Деновель 30
30 мкг Етинілестрадіолу
2 мг Дієногесту

Магінет
30 мкг Етинілестрадіолу
2 мг Хлормадинону ацетату

Дроспіфем 30
30 мкг Етинілестрадіолу
3 мг Дроспіренону

Левомін 30
30 мкг Етинілестрадіолу
0,15 мг Левоноргестрелу

ДЕЗОФЕМІН® 30. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 21 таблетці. Будь ласка, зверніть увагу! Більш детальна інформація викладена в Інструкції з медичного застосування препарату, також її можна отримати у ТОВ «МІБЕ УКРАЇНА». Склад: 1 таблетка містить етинілестрадіолу 0,03 мг, дезогестрелу 0,15 мг. Показання: контрацепція. Протипоказання: комбіновані гормональні контрацептиви (КГК) не можна застосовувати за наявності будь-яких перелічених нижче станів. У разі якщо будь-який із цих станів або захворювань виникли вперше під час застосування КГК, прийом препарату слід негайно припинити. Підвищена чутливість до діючих речовин або до будь-якого з компонентів препарату. Наявність факторів ризику виникнення венозної тромбоемболії (ВТЕ), наявність факторів ризику виникнення артеріальної тромбоемболії (АТЕ). Побічні реакції зафіксовані на тлі прийому: часті ($\geq 1/100$ – $1/10$): пригнічений настрій, зміна настрою, головний біль, нудота, біль у молочних залозах, збільшення маси тіла. Детальна інформація про можливі побічні реакції та протипоказання міститься в інструкції для медичного застосування препарату. Дата останнього перегляду інструкції – 03.11.2021 р. Категорія відпуску: за рецептом. Реєстраційне посвідчення № UA/17211/01/01 наказ МОЗ України № 2405.

ДРОСПІФЕМ® 20. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 28 таблеток. Будь ласка, зверніть увагу! Більш детальна інформація викладена в Інструкції з медичного застосування препарату, також її можна отримати у ТОВ «МІБЕ УКРАЇНА». Склад: 1 таблетка рожевого кольору містить 0,02 мг етинілестрадіолу та 3 мг дроспіренону. Показання: пероральна контрацепція. Протипоказання: КГК не слід застосовувати при наявності хоча б одного із нижчезазначених станів. У разі якщо будь-який із цих станів виник вперше під час застосування КГК, прийом препарату слід негайно припинити. Наявність або ризик розвитку венозної тромбоемболії (ВТЕ), артеріальної тромбоемболії (АТЕ). Побічні реакції зафіксовані на тлі прийому: часті ($\geq 1/100$ до $< 1/10$): емоційна лабільність, головний біль, нудота, болісність молочних залоз, меторогія, зменшення ваги. Нудота, біль в черевній порожнині. Детальна інформація про можливі побічні реакції міститься в інструкції для медичного застосування препарату. Дата останнього перегляду інструкції – 25.01.2022. Категорія відпуску: за рецептом. Реєстраційне посвідчення № UA/15867/01/01 наказ МОЗ України № 153.

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

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

ДРОСПІФЕМ® 30. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 21 таблетці. Будь ласка, зверніть увагу! Більш детальна інформація викладена в Інструкції з медичного застосування препарату, також її можна отримати у ТОВ «МІБЕ УКРАЇНА». Склад: 1 таблетка містить 0,03 мг етинілестрадіолу та 3 мг дроспіренону. Показання: оральна контрацепція. Протипоказання: КГК не слід застосовувати при наявності хоча б одного із нижчезазначених станів. У разі якщо будь-який із цих станів виник вперше під час застосування КГК, прийом препарату слід негайно припинити. Наявність або ризик розвитку венозної тромбоемболії (ВТЕ), артеріальної тромбоемболії (АТЕ). Побічні реакції зафіксовані на тлі прийому: часті (частота від $\geq 1/100$ до $< 1/10$): пригнічений настрій, головний біль, мігрень, нудота, болісність молочних залоз, збільшення маси тіла, головний біль, нудота, біль в черевній порожнині. Детальна інформація про можливі побічні реакції міститься в інструкції для медичного застосування препарату. Дата останнього перегляду інструкції – 25.01.2022. Категорія відпуску: за рецептом. Реєстраційне посвідчення № UA/15865/01/01 наказ МОЗ України № 153.

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



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

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

Hormonal homeostasis in women of reproductive age with adenomyosis

V.O. Beniuk, V.V. Kurochka, K.I. Susak, Yu.G. Drupp, O.O. Bala

Bogomolets national medical university, Kyiv

The problem of adenomyosis is particularly relevant for patients of reproductive age, as it is accompanied by the significant disturbances of menstrual and generative functions. The article presents the results of studying the condition of the hypothalamic-pituitary-ovarian system in women of reproductive age with adenomyosis.

The objective: to study the state of the hypothalamic-pituitary-ovarian system in women of reproductive age with benign endometrial and myometrial pathology.

Materials and methods. The main group included 120 women of reproductive age with benign endometrial and myometrial pathology (adenomyosis, endometrial hyperplasia and combined pathology), and the control group included 40 healthy women without gynecological pathology. The functional state of the hypothalamic-pituitary-ovarian system was evaluated by the levels of follicle-stimulating hormone (FSH), luteinizing hormone (LH), prolactin (PRL), estradiol (E₂) and progesterone (P) in blood serum in different phases of the menstrual cycle.

Results. In women with adenomyosis, endometrial hyperplasia and combined pathology, there is hyperproduction of gonadotropic hormones with an increase of their secretion level compared to a group of healthy women: the average concentration of FSH, regardless of the phase of the menstrual cycle, increased by 1.9 times ($p < 0.05$), LH – 2.2 times, PRL – 2 times, which indicates the presence of hyperprolactinemia. Both in the I and II phases of the menstrual cycle, the occurrence of additional FSH and LH peaks from basal hormone secretion was determined in patients of the main group, which reached the level of hormone concentration in the ovulatory peak. In the patients of the main group, hyperestrogenemia during the entire menstrual cycle and hypoprogesteronemia were detected. The expression of hormonal shifts depended on gynecological pathology (adenomyosis, endometrial hyperplasia and combined pathology) and the functional state of the woman.

Conclusions. The indicators of gonadotropic and prolactin-stimulating activity of the pituitary gland in women with benign uterine pathology confirm the participation of FSH, LH and prolactin in the complex processes of regulation of the reproductive system.

Keywords: adenomyosis, endometrial hyperplasia, hypothalamic-pituitary-ovarian system.

Гормональний гомеостаз у жінок репродуктивного віку з аденоміозом

В.О. Бенюк, В.В. Курочка, К.І. Сусак, Ю.Г. Друпп, О.О. Бала

Проблема аденоміозу має особливу актуальність для пацієнток репродуктивного віку, оскільки він супроводжується значними порушеннями менструальної та генеративної функцій. У статті представлені результати вивчення стану гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникової системи у жінок репродуктивного віку за наявності аденоміозу.

Мета дослідження: вивчення стану гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникової системи у жінок репродуктивного віку з доброякісною патологією ендо- і міометрія.

Матеріали та методи. До основної групи увійшли 120 жінок репродуктивного віку з доброякісною патологією ендо- і міометрія (аденоміоз, гіперплазія ендометрія та поєднана патологія), до контрольної – 40 здорових жінок без гінекологічної патології. Функціональний стан гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникової системи оцінювали за даними рівнів фолікулостимулювального гормону (ФСГ), лютеїнізуючого гормону (ЛГ), пролактину (Прл), естрадіолу (Е₂) та прогестерону (П) у сироватці крові у різні фази менструального циклу.

Результати. У жінок з аденоміозом, гіперплазією ендометрія та поєднаною патологією відзначається гіперпродукція гонадотропних гормонів із підвищенням рівня їхньої секреції порівняно з групою здорових жінок: середня концентрація ФСГ незалежно від фази менструального циклу збільшена в 1,9 раза ($p < 0,05$), ЛГ – у 2,2 раза, Прл – у 2 рази, що свідчить про наявність гіперпролактинемії. Як у I, так і у II фазі менструального циклу у хворих основної групи фіксували виникнення додаткових піків ФСГ та ЛГ від базальної секреції гормону, які досягали величини вмісту гормонів в овуляторний пік. У пацієнток основної групи виявлена гіперестрогенемія протягом усього менструального циклу та гіпопрогестеронемія. Вираженість гормональних зсувів залежала від гінекологічної патології (аденоміоз, гіперплазія ендометрія та поєднана патологія) та функціонального стану жінки.

Висновки. Показники гонадотропної та пролактинстимулювальної активності гіпофіза у жінок із доброякісною патологією матки підтверджують участь ФСГ, ЛГ та пролактину у складних процесах регуляції репродуктивної системи.

Ключові слова: аденоміоз, гіперплазія ендометрія, гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникова система.

Despite the centuries-long history of studying various aspects of the endometriosis problem, the disease does not lose its medical and social significance in the 21st century, which is associated with a progressive clinical

course and the formation of a persistent pain syndrome and, as a result, a decrease in the quality of life of patients [1–3].

Endometriosis is a hormone-dependent pathological process, the essence of which is the benign growth of tissue

similar to the endometrium in terms of morphological and functional properties, which occurs against the background of hormonal and immune imbalance in the presence of a genetic predisposition [4, 5]. Internal endometriosis affects the body of the uterus, the cervical canal, the intramural part of the fallopian tubes and is diagnosed as a separate disease and is denoted by the term adenomyosis [6, 7].

Adenomyosis is especially relevant for patients of reproductive age, as it is accompanied by significant disturbances of menstrual and generative function [8, 9]. The frequency of genital endometriosis ranges from 12% to 50%. Adenomyosis makes up 53–80% of the structure of endometriosis [10–12].

Adenomyosis and endometrial hyperplasia are not isolated diseases and are accompanied by a violation of hormonal homeostasis. However, the formation of this pathology results from an imbalance in the activity of a woman's endocrine system. The features of the hormonal status in adenomyosis, endometrial hyperplasia, and combined endometrial and myometrial pathology presented in the literature are pretty contradictory [13–15].

Modern principles of treatment of adenomyosis are based on the concept of it as a hormone-dependent pathological process. Hormonal therapy takes a leading place in the conservative treatment of patients and requires a careful diagnosis of the condition of the hypothalamic-pituitary-ovarian system [16, 17]. In addition, the choice of treatment tactics requires an individual and differentiated approach depending on the age of the patient, the severity of clinical symptoms, the prevalence of the pathological process, the duration of the disease, interest in the continuation of reproductive function, the presence of extragenital pathology [18–20].

The objective: is to study the state of the hypothalamic-pituitary-ovarian system in women of reproductive age in case of adenomyosis.

MATERIALS AND METHODS

The functional state of the hypothalamic-pituitary-ovarian system was assessed based on the data on the levels of follicle-stimulating hormone (FSH), luteinizing hormone (LH), prolactin (PRL), estradiol (E2), and progesterone (P) in the follicular phase, periovulatory period, and luteal phase of the menstrual cycle in 120 women of reproductive age with benign endometrial and myometrial pathology (adenomyosis, endometrial hyperplasia, and combined pathology). The evaluation of the activity of the thyroid gland was determined by the level of thyroid-stimulating hormone (TSH) and the free fraction of thyroxine (T4). Changes in the level of hormones depending on the clinical form were analyzed in comparison with the indicators of 40 gynecologically healthy women in the observation control group [21].

RESULTS AND DISCUSSION

The obtained results of the hormonal examination of women of the leading group with benign uterine pathology indicate significant changes in the gonadotropic function of the pituitary gland and steroidogenesis of the gonads. The level of FSH in patients with benign pathology of the endometrium and myometrium varied cyclically during the menstrual cycle, as in healthy women, but significantly

exceeded the indicators of the control group ($p < 0.05$) [22]. The average concentration of FSH in women with adenomyosis (A) exceeded the intermediate hormone level of healthy women by 1.4 times, with endometrial hyperplasia (EH) – by 2.0 times, with the combined pathology of A+EH – by 2.2 times and amounted to A – $(8.26 \pm 1.05 \mu\text{g/l})$, with EH – $12.97 \pm 1.48 \mu\text{g/l}$, with A+EH – $(13.14 \pm 1.05 \mu\text{g/l})$.

LH indicators were characterized by a marked violation of the rhythm and level of cyclic and basal secretion. The average level of basal LH secretion in women with benign uterine pathology exceeded the indicators of healthy women by 2.2 times: in patients with A – 1.7 times higher than in controls, with EH and A+EH by 2.5 times and 2.3 times, respectively. An increase in the content of LH was observed in both phases of the menstrual cycle, but the most pronounced was noted in the I phase, the level of lutropin exceeded the level of LH in healthy women by five times and amounted to $12.30 \pm 0.48 \mu\text{g/l}$. In addition to the ovulatory peak in LH secretion in patients with benign uterine pathology, additional lutropin peaks were observed in both the I and II phases of the menstrual cycle, which exceeded the ovulatory indicators of the hormone content. LH concentration increased in all clinical groups of women with benign uterine pathology in the I and II phases of the menstrual cycle. It was most pronounced in women with EH and A+EH.

In the patients of the leading group, hyperprolactinemia was observed with an increase in the average level of PRL ($560.22 \pm 30.46 \mu\text{IU/ml}$) by 1.9 times the indicator of the control group. In the dynamics of the menstrual cycle, the level of PRL was the highest in the I phase and was 2.8 times higher than that of the control group. Apparent violations of the prolactin-secreting function of the pituitary gland in patients with benign uterine pathology cause shifts in the regulation of ovarian function, which explains the high percentage of infertility in this category of women [23]. No statistically significant differences in PRL secretion depending on the clinical group of patients were found. Violations of PRL production in the case of A, EH and A+EH are associated with a violation of hormonal-receptor relationships in the uterus affected by the pathology.

When evaluating the functional state of the ovaries in women of reproductive age with benign endometrial and myometrial pathology, a significant increase in the level of estradiol (E2) was observed both in the I and II phases of the menstrual cycle compared to the control group ($p < 0.05$). The average content of E2 in patients of the leading study group was 1.9 times higher than the level of healthy women and amounted to $1.10 \pm 0.02 \text{ nmol/l}$. During the menstrual cycle, not only a significant increase in the average concentration of E2 but also a violation of the dynamics of the hormone level was established. In the first phase of the menstrual cycle, in the case of A, the level of E2 was three times higher than that of the control group and amounted to $0.88 \pm 0.05 \text{ nmol/l}$. At the peak of ovulation in patients with A, as in healthy women, the content of E2 increased, but the hormonal height compared to the content of E2 in the I phase of the menstrual cycle was less pronounced and increased only 1.3 times than in the control group - by 3.2 times. The average level of E2 during ovulation in patients with A was $1.14 \pm 0.08 \text{ nmol/l}$, which is 1.2 times higher than the level of this hormone in healthy women. In the luteal phase of the menstrual cycle, the content of

E2 decreased, but hyperestrogenemia remained: the level of estradiol was 1.7 times higher than the level of the hormone in the control group and amounted to 0.76 ± 0.07 nmol/l.

In EH and A+ EH, more pronounced hyperestrogenemia was observed than in adenomyosis. The highest average indicators of the level of E2 in both phases of the menstrual cycle were in women with combined pathology of the uterus and amounted to 0.99 ± 0.06 nmol/l in the I phase, in the ovulatory period – 1.58 ± 0.02 nmol/l, in II phase – 1.17 ± 0.07 nmol/l. The total average concentration of E2 with A+ EH was 2.2 times higher than the control indicators.

We found that the average progesterone content in women with benign endometrial and myometrial pathology (7.5 ± 0.57 nmol/l) is 1.6 times lower than in the group of healthy women. But in the dynamics of the menstrual cycle, the secretion of P had the following features: in the I phase – the level of P in patients with A did not reliably differ from the indicators of the control group, and therefore the expected hypoprogesteronemia was not observed, on the contrary, the average content of the hormone (2.15 ± 0.16 nmol/l) exceeded the average benchmark by 1.2 times.

During the menstrual cycle, the production of P in the primary research group preserved the patterns of the rhythm of hormone secretion characteristic of healthy women – the content of P increased in the ovulatory peak and was significantly greater in the luteal phase. But the degree of increase in P in benign uterine pathology did not correspond to the increase in P in healthy women and was much lower. The average content of P during ovulation in patients of the leading group was 2.7 times lower than the indicator of the control group and in the luteal phase – by 1.5 times, which amounted to 3.42 ± 0.16 nmol/l and 17.17 ± 0.41 nmol/l, respectively.

We analyzed the function of the thyroid gland in women of the principal and control groups. Indicators of thyroid-stimulating hormone and thyroxine in patients with adenomyosis, endometrial hyperplasia, and combined pathology of the uterus were within the normal range. There were no statistically significant differences in the clinical forms of the central and control groups of women established.

CONCLUSIONS

The results of our study showed that women with adenomyosis, endometrial hyperplasia, and combined pathology have hyperproduction of gonadotropic hormones with an increase in the level of their basal and cyclic secretion compared to a group of healthy women: the average concentration of FSH, regardless of the phase of the menstrual cycle, is increased by 1.9 times; intermediate LH level – 2.2 times; hyperprolactinemia was observed – the moderate PRL content increased by two times. In addition, both in the I and in the II phase of the menstrual cycle in patients of all clinical groups, the occurrence of additional peaks of FSH and LH from the basal secretion of the hormone, which in terms of the level reached the value of the hormone content in the ovulatory peak, was noted.

All clinical groups of examined women showed hyperestrogenemia throughout the menstrual cycle and relative or absolute hypoprogesteronemia. The expression of hormonal shifts depended on the clinical group of patients and functional status.

Thus, indicators of gonadotropic and prolactin-stimulating activity of the pituitary gland in women of reproductive age with benign uterine pathology confirm the participation of FSH, LH, and prolactin in the complex processes of regulation of the reproductive system [24–26].

Information about the authors

Beniuk Vasyl O. – MD, PhD, DSc, Professor, Head, Department of Obstetrics and Gynecology No. 3, Bogomolets National Medical University, Kyiv; tel.: (044) 405-60-33

ORCID: 0000-0002-5984-3307

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

ORCID: 0000-0001-6800-310X

Susak Kamila I. – MD, Postgraduate Student, Department of Obstetrics and Gynecology No. 3, Bogomolets National Medical University, Kyiv

Drupp Yurii G. – MD, PhD, Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology No. 3, Bogomolets National Medical University, Kyiv. *E-mail: urag2602@gmail.com*

ORCID: 0000-0001-6179-9141

Bala Oksana O. – MD, PhD, Assistant of Professor, Department of Obstetrics and Gynecology No. 3, Bogomolets National Medical University, Kyiv. *E-mail: oksana_bala@ukr.net*

Відомості про авторів

Бенюк Василь Олександрович – д-р мед. наук, проф., завідувач, кафедра акушерства і гінекології № 3, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ; тел.: (044) 405-60-33

ORCID: 0000-0002-5984-3307

Курочка Валентина Валеріївна – канд. мед. наук, асистентка, кафедра акушерства і гінекології № 3, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ. *E-mail: kurochkavv78@gmail.com*

ORCID: 0000-0001-6800-310X

Сусяк Каміла Імглізівна – аспірантка, кафедра акушерства і гінекології № 3, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ

Друпп Юрій Григорович – канд. мед. наук, доцент, кафедра акушерства і гінекології № 3, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ. *E-mail: urag2602@gmail.com*

ORCID: 0000-0001-6179-9141

Бала Оксана Олегівна – канд. мед. наук, асистентка, кафедра акушерства і гінекології № 3, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ. *E-mail: oksana_bala@ukr.net*

REFERENCES

1. Makagonov IO, Vergun AR, Soldatenko OYa, Vergun OM. Before nutritional therapy for adenomyosis in women of fertile age: the effectiveness of dienogest in relation to progesterone. Internauka Journal of Sciences. 2017;15(1):16-9.
2. Benyuk VO, Vinyarsky Yam, Goncharenko VM, Kurochka W. Modern aspects of diagnosing hyperplastic endometrial processes in women of reproductive age. Tauride Medical and Biological Bulletin. 2012;58(2):20-2.
3. Kianpour M, Nematbakhsh M, Ahmadi SM, Jafarzadeh M, Hajarian M, Pezeshki Z, et al. Serum and peritoneal fluid levels of vascular endothelial growth factor in women with endometriosis. Int J Fertil Steril. 2013;7(2):96-9.
4. Mu L, Ma YY. Expression of focal adhesion kinase in endometrial stromal cells of women with endometriosis was adjusted by ovarian steroid hormones. Int J Clin Exp Pathol. 2015;8(2):1810-5.
5. Shcherbina M, Chehunova A. State of the cytokine profile in patients with adenomyosis. Neonatol, surgery and perinatal med. 2022;12(143):43-9. doi: 10.24061/2413-4260.XII.1.43.2022.8.
6. Altibaeva DM, Kurochka W, Petrenko TG. Peculiarities of hormonal homeostasis in adenomyosis in combination with hyperplastic processes of the endometrium in women of reproductive age. Coll. of Sciences of the Association of Obstetricians and Gynecologists of Ukraine. 2016:17-20.
7. Abrao MS, Muzii L, Marana R. Anatomical causes of female infertility and their management. Int J Gynaecol Obstet. 2013;123(Suppl 2):18-24. doi: 10.1016/j.ijgo.2013.09.008.
8. Sayer-Jones K, Sherman KA. «My body...tends to betray me sometimes»: a Qualitative Analysis of Affective and Perceptual Body Image in Individuals Living with Endometriosis. Int J Behav Med. 2022;1-12. doi: 10.1007/s12529-022-10118-1.
9. Malanchuk LM, Martyniuk VM. The immunopathogenetic role of interleukin 6, 8 and tumor necrosis factor-alpha in the development of adenomyosis. Achievements of clinical and experimental medicine. 2015;(2-3):99-100.
10. Bahall V, De Barry L, Singh K. Thoracic endometriosis masquerading as Meigs' syndrome in a young woman: A case report and literature review. Case Rep Womens Health. 2022;36:e00452. doi: 10.1016/j.crwh.2022.e00452.
11. Habib N, Buzzaccarini G, Centini G, Moawad GN, Ceccaldi PF, Gitas G, Alkatout I, Gullo G, Terzic S, Sleiman Z. Impact of lifestyle and diet on endometriosis: a fresh look to a busy corner. Prz Menopauzalny. 2022;21(2):124-32. doi: 10.5114/pm.2022.116437.
12. Nowakowska A, Kwas K, Fornalczyk A, Wilczyński J, Szubert M. Correlation between Endometriosis and Selected Allergic and Autoimmune Diseases and Eating Habits. Medicina (Kaunas). 2022;58(8):1038. doi: 10.3390/medicina58081038.
13. Benyuk VO, Altibaeva DM, Honcharenko VM, Kurochka W. The role of immune mechanisms in the development of benign pathology of the uterus. Women's health. 2016;(5):30-2.
14. Kuryk OG, Kalenska OV. Immunohistochemical study of hormonal activity of ectopic and eutopic endometrium in adenomyosis. Scientific journals of the Ministry of Health of Ukraine. 2014;(1):100-05.
15. Nodler JL, Harris HR, Chavarro JE, Frazier AL, Missmer SA. Dairy consumption during adolescence and endometriosis risk. Am J Obstet Gynecol. 2020;222(3):257.e1-257.e16. doi: 10.1016/j.ajog.2019.09.010.
16. Kurochka W, Benyuk VO, Manzhula LV. Immunohistochemical study of estrogen and progesterone receptors in ectopic and eutopic endometrium in adenomyosis and retrocervical endometriosis. Current problem clinic prevention med. 2018;2(1):23-7.
17. Zervou MI, Vlachakis D, Papageorgiou L, Eliopoulos E, Goulielmos GN. Increased risk of rheumatoid arthritis in patients with endometriosis: Genetic aspects. Rheumatol. 2022;61(11):4252-62. doi: 10.1093/rheumatology/keac143.
18. Chen SF, Yang YC, Hsu CY, Shen YC. Risk of Rheumatoid Arthritis in Patients with Endometriosis: A Nationwide Population-Based Cohort Study. J. Women's Health. 2021;30:160-4. doi: 10.1089/jwh.2020.8431.
19. Zaporozhchenko MB, Sydorenko AV. Effectiveness of the proposed comprehensive step-by-step personalized therapy in women of reproductive age with the combined pathology of the uterus-leiomyoma and adenomyosis. Women's health. 2019;1(137):114-20.
20. Potapov VO, IvakhVI. Strategy for the prevention of recurrences of uterine leiomyoma in combination with adenomyosis after organ-preserving operations in women of reproductive age. Reprod Endocrinol. 2019;49 (5):16-21.
21. Elsherbini M, Koga K, Maki E, Kumasawa K, Satake E, Taguchi A, et al. Impact of Chronic Exposure to Endometriosis on Perinatal Outcomes: Establishment of a Mouse Model. Biomedicines. 2022;10(10):2627. doi: 10.3390/biomedicines10102627.
22. Yuk JS, Shin JS, Shin JY, Oh E, Kim H, Park WI. Nickel Allergy Is a Risk Factor for Endometriosis: An 11-Year Population-Based Nested Case-Control Study. PLoS ONE. 2015;10:e0139388. doi: 10.1371/journal.pone.0139388.
23. Pencovich N, Luk J, Hantisteau S, Hornstein MD, Fainaru O. The development of endometriosis in a murine model is dependent on the presence of dendritic cells. Reprod Biomed. 2014;28(4):515-21. doi: 10.1016/j.rbmo.2013.12.011.
24. Ashrafi M, Jahangiri N, Sadatmahalleh SJ, Aliani F, Akhoond M. Diet and The Risk of Endometriosis in Iranian Women: A Case-Control Study. Int J Fertil Steril. 2020;14(3):193-200. doi: 10.22074/ijfs.2020.44378.
25. Peng Y, Su S, Liao W, Huang C, Hsu CY, Chen H, Wu T, Ho W, Wu C. Asthma is associated with endometriosis: A retrospective population-based cohort study. Respir Med. 2017;132:112-6. doi: 10.1016/j.rmed.2017.10.004.
26. Shi JL, Zheng ZM, Chen M, Shen HH, Li MQ, Shao J. IL-17: An important pathogenic factor in endometriosis. Int J Med Sci. 2022;19(4):769-78. doi: 10.7150/ijms.71972.

Стаття надійшла до редакції 28.09.2022. – Дата першого рішення 05.10.2022. – Стаття подана до друку 15.11.2022

Гормональний гомеостаз у жінок репродуктивного віку з аденоміозом

В.О. Бенюк, В.В. Курочка, К.І. Сусак, Ю.Г. Друпп, О.О. Бала

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

Проблема аденоміозу має особливу актуальність для пацієнок репродуктивного віку, оскільки він супроводжується значними порушеннями менструальної та генеративної функцій. У статті представлені результати вивчення стану гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникової системи у жінок репродуктивного віку за наявності аденоміозу.

Мета дослідження: вивчення стану гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникової системи у жінок репродуктивного віку з доброякісною патологією ендо- і міометрія.

Матеріали та методи. До основної групи увійшли 120 жінок репродуктивного віку з доброякісною патологією ендо- і міометрія (аденоміоз, гіперплазія ендометрія та поєднана патологія), до контрольної – 40 здорових жінок без гінекологічної патології. Функціональний стан гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникової системи оцінювали за даними рівнів фолікулостимулювального гормону (ФСГ), лютеїнізуючого гормону (ЛГ), пролактину (Прл), естрадіолу (E_2) та прогестерону (П) у сироватці крові у різні фази менструального циклу.

Результати. У жінок з аденоміозом, гіперплазією ендометрія та поєднаною патологією відзначається гіперпродукція гонадотропних гормонів із підвищенням рівня їхньої секреції порівняно з групою здорових жінок: середня концентрація ФСГ незалежно від фази менструального циклу збільшена в 1,9 раза ($p < 0,05$), ЛГ – у 2,2 раза, Прл – у 2 рази, що свідчить про наявність гіперпролактинемії. Як у I, так і у II фазі менструального циклу у хворих основної групи фіксували виникнення додаткових піків ФСГ та ЛГ від базальної секреції гормону, які досягали величини вмісту гормонів в овуляторний пік. У пацієнок основної групи виявлена гіперестрогенемія протягом усього менструального циклу та гіпопрогестеронемія. Вираженість гормональних зсувів залежала від гінекологічної патології (аденоміоз, гіперплазія ендометрія та поєднана патологія) та функціонального стану жінки.

Висновки. Показники гонадотропної та пролактинстимулювальної активності гіпофіза у жінок із доброякісною патологією матки підтверджують участь ФСГ, ЛГ та пролактину у складних процесах регуляції репродуктивної системи.

Ключові слова: аденоміоз, гіперплазія ендометрія, гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникова система.

Hormonal homeostasis in women of reproductive age with adenomyosis

V.O. Beniuk, V.V. Kurochka, K.I. Susak, Yu.G. Drupp, O.O. Bala

The problem of adenomyosis is particularly relevant for patients of reproductive age, as it is accompanied by the significant disturbances of menstrual and generative functions. The article presents the results of studying the condition of the hypothalamic-pituitary-ovarian system in women of reproductive age with adenomyosis.

The objective: to study the state of the hypothalamic-pituitary-ovarian system in women of reproductive age with benign endometrial and myometrial pathology.

Materials and methods. The main group included 120 women of reproductive age with benign endometrial and myometrial pathology (adenomyosis, endometrial hyperplasia and combined pathology), and the control group included 40 healthy women without gynecological pathology. The functional state of the hypothalamic-pituitary-ovarian system was evaluated by the levels of follicle-stimulating hormone (FSH), luteinizing hormone (LH), prolactin (PRL), estradiol (E2) and progesterone (P) in blood serum in different phases of the menstrual cycle.

Results. In women with adenomyosis, endometrial hyperplasia and combined pathology, there is hyperproduction of gonadotropic hormones with an increase of their secretion level compared to a group of healthy women: the average concentration of FSH, regardless of the phase of the menstrual cycle, increased by 1.9 times ($p < 0.05$), LH – 2.2 times, PRL – 2 times, which indicates the presence of hyperprolactinemia. Both in the I and II phases of the menstrual cycle, the occurrence of additional FSH and LH peaks from basal hormone secretion was determined in patients of the main group, which reached the level of hormone concentration in the ovulatory peak. In the patients of the main group, hyperestrogenemia during the entire menstrual cycle and hypoprogesteronemia were detected. The expression of hormonal shifts depended on gynecological pathology (adenomyosis, endometrial hyperplasia and combined pathology) and the functional state of the woman.

Conclusions. The indicators of gonadotropic and prolactin-stimulating activity of the pituitary gland in women with benign uterine pathology confirm the participation of FSH, LH and prolactin in the complex processes of regulation of the reproductive system.

Keywords: adenomyosis, endometrial hyperplasia, hypothalamic-pituitary-ovarian system.

Незважаючи на понад вікову історію вивчення різних аспектів проблеми ендометріозу, захворювання не втрачає медико-соціального значення у XXI столітті, що пов'язано з прогресивним клінічним пере-

бігом та формуванням стійкого больового синдрому і, як наслідок, зниженням якості життя хворих [1, 2, 3].

Ендометріоз – гормонозалежний патологічний процес, суть якого полягає у доброякісному розростанні

тканини, подібної до ендометрія за морфологічними і функціональними властивостями, що виникає на тлі порушення гормонального та імунного балансу за наявності генетичної схильності [4, 5]. Внутрішній ендометріоз уражає тіло матки, канал шийки матки, інтрамуральну частину маткових труб, його діагностують як окреме захворювання і позначають терміном «аденоміоз» [6, 7].

Аденоміоз має особливу актуальність для пацієнок репродуктивного віку, оскільки супроводжується значними порушеннями менструальної та генеративної функцій [8, 9]. Частота генітального ендометріозу коливається від 12% до 50%. Аденоміоз становить 53–80% у структурі ендометріозу [10–12].

Аденоміоз та гіперплазія ендометрія не є ізольованими захворюваннями і супроводжуються порушенням гормонального гомеостазу. Формування даної патології – результат дисбалансу діяльності ендокринної системи жінки. Представлені у літературі дані щодо особливостей гормонального стану при аденоміозі, гіперплазії ендометрія та поєднаній патології ендометрія до- і міометрія досить суперечливі [13–15].

Сучасні принципи лікування аденоміозу базуються на уявленні про нього як про гормонозалежний патологічний процес. Гормональна терапія посідає провідне місце у консервативному лікуванні хворих і потребує ретельної діагностики стану гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникової системи [16, 17]. Крім того, вибір лікувальної тактики передбачає необхідність індивідуального і диференційованого підходу залежно від віку хворої, вираженості клінічної симптоматики, поширеності патологічного процесу, тривалості захворювання, зацікавленості у продовженні репродуктивної функції, наявності екстрагенітальної патології [18–20].

Мета дослідження: вивчення стану гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникової системи у жінок репродуктивного віку за наявності аденоміозу.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Функціональний стан гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникової системи оцінювали за даними рівнів фолікулостимулювального (ФСГ), лютеїнізуючого (ЛГ) гормонів, пролактину (Прл), естрадіолу (E_2) та прогестерону (П) у фолікулінову фазу, періовуляторний період та лютеїнову фазу менструального циклу у 120 жінок (основна група) репродуктивного віку з доброякісною патологією ендометрія (аденоміоз, гіперплазія ендометрія та поєднана патологія).

Оцінювання діяльності щитоподібної залози проводили за рівнем тиреотропного гормону (ТТГ) та вільної фракції тироксину (T_4).

Проаналізовані зміни рівня гормонів залежно від клінічної форми порівняно з показниками 40 гінекологічно здорових жінок контрольної групи [21].

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Отримані результати гормонального обстеження жінок основної групи з доброякісною патологією матки свідчать про істотні зміни гонадотропної функції гіпофіза та стероїдогенезу гонад. Рівень ФСГ у хворих з доброякісною патологією ендометрія цикліч-

но змінювався протягом менструального циклу, як і у здорових жінок, але достовірно перевищував показники групи контролю ($p < 0,05$) [22].

Середня концентрація ФСГ у жінок з аденоміозом (А) перевищувала в 1,4 раза середній рівень цього гормону у здорових жінок, з гіперплазією ендометрія (ГПЕ) – у 2,0 раза, при поєднаній патології (А+ГПЕ) – у 2,2 раза та становила при А $8,26 \pm 1,05$ мкг/л, при ГПЕ – $12,97 \pm 1,48$ мкг/л, при А+ГПЕ – $13,14 \pm 1,05$ мкг/л.

Показники ЛГ характеризувались вираженим порушенням ритму і рівня циклічної та базальної секреції. Середній рівень базальної секреції ЛГ у жінок з доброякісною патологією матки перевищував показники здорових жінок у 2,2 раза: у хворих з А – в 1,7 раза вище показників контролю, з ГПЕ та А+ГПЕ – у 2,5 раза та 2,3 раза відповідно. Підвищення вмісту ЛГ спостерігали в обидві фази менструального циклу, але найбільш виражене відзначали у I фазу, рівень лютропіну перевищував рівень ЛГ у здорових жінок у 5 разів і становив $12,30 \pm 0,48$ мкг/л.

Крім овуляторного піку у секреції ЛГ у хворих з доброякісною патологією матки спостерігались додаткові піки-викиди лютропіну як у I, так і у II фази менструального циклу, що перевищували овуляторні показники вмісту гормону. Концентрація ЛГ зростала у всіх клінічних групах жінок з доброякісною патологією матки у I та II фази менструального циклу і найбільш вираженою була у жінок з ГПЕ та А+ГПЕ.

У хворих основної групи спостерігалась гіперпролактинемія із підвищенням середнього рівня Прл ($560,22 \pm 30,46$ мкМО/мл) у 1,9 раза від показника контрольної групи. У динаміці менструального циклу рівень Прл був найвищий у I фазу та у 2,8 раза перевищував показник контрольної групи. Виражені порушення пролактинсекретувальної функції гіпофіза у хворих з доброякісною патологією матки зумовлюють зсуви у регуляції функції яєчників, що пояснює високий відсоток безпліддя у даної категорії жінок [23].

Статистично достовірних відмінностей секреції Прл залежно від клінічної групи хворих не виявлено. Порушення вироблення Прл у разі А, ГПЕ та А+ГПЕ пов'язані із порушенням гормонально-рецепторних взаємовідносин в ураженій патологією матці.

Оцінюючи функціональний стан яєчників у жінок репродуктивного віку з доброякісною патологією ендометрія, спостерігали достовірне підвищення рівня E_2 як у I, так і у II фази менструального циклу порівняно з контрольною групою ($p < 0,05$). Середній вміст E_2 у хворих основної досліджуваної групи в 1,9 раза перевищував рівень у здорових жінок і становив $1,10 \pm 0,02$ нмоль/л.

Протягом менструального циклу встановлено не лише значне збільшення середньої концентрації E_2 , але й порушення динаміки рівня гормону. У I фазу менструального циклу у разі А рівень E_2 у 3 рази перевищував показники групи контролю і становив $0,88 \pm 0,05$ нмоль/л. У пік овуляції у хворих з А, як і у здорових жінок, вміст E_2 збільшувався, але гормональний пік порівняно з вмістом E_2 у I фазу менструального циклу був менш виражений і підвищився лише в 1,3 раза, ніж у групі контролю – у 3,2 раза.

Середній рівень E_2 у період овуляції у хворих з А становив $1,14 \pm 0,08$ нмоль/л, що в 1,2 раза більше

рівня даного гормону у здорових жінок. У лютеїнову фазу менструального циклу вміст E_2 знижувався, але гіперестрогенемія зберігалась: рівень E_2 в 1,7 раза перевищував рівень даного гормону у контрольній групі і становив $0,76 \pm 0,07$ нмоль/л.

При ГПЕ та А+ГПЕ спостерігалася більш виражена гіперестрогенемія, ніж при А. Найвищі середні показники рівня E_2 в обидві фази менструального циклу були у жінок з поєднаною патологією матки і становили у I фазу $0,99 \pm 0,06$ нмоль/л, в овуляторний період – $1,58 \pm 0,02$ нмоль/л, у II фазу – $1,17 \pm 0,07$ нмоль/л. Загальна середня концентрація E_2 при А+ГПЕ у 2,2 раза перевищувала показники контролю.

Було встановлено, що середній показник вмісту П у жінок з доброякісною патологією ендометрія ($7,5 \pm 0,57$ нмоль/л) в 1,6 раза нижчий, ніж у групі здорових жінок. Але у динаміці менструального циклу секреція П мала такі особливості: у I фазу рівень П у хворих з А достовірно не відрізнявся від показників контрольної групи і тому очікуваної гіпопрогестеронемії не спостерігали, навпаки, середній вміст гормону ($2,15 \pm 0,16$ нмоль/л) в 1,2 раза перевищував середній контрольний показник.

Протягом менструального циклу продукування П в основній досліджуваній групі зберігало характерні для здорових жінок закономірності ритму секреції гормону – вміст П підвищувався в овуляторний пік і був значно більший у лютеїнову фазу. Але ступінь збільшення рівня П при доброякісній патології матки не відповідав збільшенню рівня П у здорових жінок і був значно нижчим. Середній вміст П у період овуляції у хворих основної групи був меншим від показника групи контролю у 2,7 раза, а у лютеїнову фазу – в 1,5 раза, що становило $3,42 \pm 0,16$ нмоль/л та $17,17 \pm 0,41$ нмоль/л відповідно.

Була проаналізована функція щитоподібної залози у жінок основної та контрольної груп. Показники ТТГ та T_4 у пацієнок з А, ГПЕ та поєднаною патологією матки були у межах норми, статистично достовірних розбіжностей за клінічними формами в основній та контрольній групах жінок не встановлено.

ВИСНОВКИ

Результати даного дослідження продемонстрували, що у жінок з аденоміозом, гіперплазією ендометрія та поєднаною патологією спостерігається гіперпродукування гонадотропних гормонів з підвищенням рівня їхньої базальної та циклічної секреції порівняно з групою здорових жінок: середня концентрація ФСГ незалежно від фази менструального циклу збільшена в 1,9 раза; середній рівень ЛГ – у 2,2 раза; зафіксовано гіперпролактинемію – середній вміст Прл збільшений у 2 рази.

Окрім того, як у I, так і у II фазі менструального циклу у хворих всіх клінічних груп відзначено виникнення додаткових піків ФСГ та ЛГ від базальної секреції гормону, які за рівнем досягали величини вмісту гормонів в овуляторний пік. У всіх клінічних групах обстежуваних жінок виявлена гіперестрогенемія протягом усього менструального циклу та відносна чи абсолютна гіпопрогестеронемія. Вираженість гормональних зсувів залежала від клінічної групи хворих та функціонального стану.

Отже, показники гонадотропної та пролактинстимулювальної активності гіпофіза у жінок репродуктивного віку з доброякісною патологією матки підтверджують участь ФСГ, ЛГ та пролактину у складних процесах регуляції репродуктивної системи [24–26].

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; тел.: (044) 405-60-33

ORCID: 0000-0002-5984-3307

Курочка Валентина Валеріївна – канд. мед. наук, асистентка, кафедра акушерства і гінекології № 3, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ. *E-mail: kurochkav78@gmail.com*

ORCID: 0000-0001-6800-310X

Сусак Каміла Імгіазівна – аспірантка, кафедра акушерства і гінекології № 3, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ

Друпп Юрій Григорович – канд. мед. наук, доцент, кафедра акушерства і гінекології № 3, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ. *E-mail: urag2602@gmail.com*

ORCID: 0000-0001-6179-9141

Бала Оксана Олегівна – канд. мед. наук, асистентка, кафедра акушерства і гінекології № 3, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ. *E-mail: oksana_bala@ukr.net*

Information about the authors

Beniuk Vasyl O. – MD, PhD, DSc, Professor, Head, Department of Obstetrics and Gynecology No. 3, Bogomolets National Medical University, Kyiv; tel.: (044) 405-60-33

ORCID: 0000-0002-5984-3307

Kurochka Valentyna V. – MD, PhD, Assistant of Professor, Department of Obstetrics and Gynecology No. 3, Bogomolets National Medical University, Kyiv. *E-mail: kurochkav78@gmail.com*

ORCID: 0000-0001-6800-310X

Susak Kamila I. – MD, Postgraduate Student, Department of Obstetrics and Gynecology No. 3, Bogomolets National Medical University, Kyiv

Drupp Yurii G. – MD, PhD, Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology No. 3, Bogomolets National Medical University, Kyiv. *E-mail: urag2602@gmail.com*

ORCID: 0000-0001-6179-9141

Bala Oksana O. – MD, PhD, Assistant of Professor, Department of Obstetrics and Gynecology No. 3, Bogomolets National Medical University, Kyiv. *E-mail: oksana_bala@ukr.net*

ПОСИЛАННЯ

- Makagonov IO, Vergun AR, Soldatenko OYa, Vergun OM. Before nutritional therapy for adenomyosis in women of fertile age: the effectiveness of dienogest in relation to progesterone. Internauka Journal of Sciences. 2017;15(1):16-9.
- Benyuk VO, Vinyarsky Yam, Goncharenko VM, Kurochka W. Modern aspects of diagnosing hyperplastic endometrial processes in women of reproductive age. Tauride Medical and Biological Bulletin. 2012;58(2):20-2.
- Kianpour M, Nematbakhsh M, Ahmadi SM, Jafarzadeh M, Hajjarian M, Pezeshki Z, et al. Serum and peritoneal fluid levels of vascular endothelial growth factor in women with endometriosis. Int J Fertil Steril. 2013;7(2):96-9.
- Mu L, Ma YY. Expression of focal adhesion kinase in endometrial stromal cells of women with endometriosis was adjusted by ovarian steroid hormones. Int J Clin Exp Pathol. 2015;8(2):1810-5.
- Shcherbina M, Chehunova A. State of the cytokine profile in patients with adenomyosis. Neonatol, surgery and perinatal med. 2022;12(1(43):43-9. doi: 10.24061/2413-4260.XII.1.43.2022.8.
- Altibaeva DM, Kurochka W, Petrenko TG. Peculiarities of hormonal homeostasis in adenomyosis in combination with hyperplastic processes of the endometrium in women of reproductive age. Coll. of Sciences of the Association of Obstetricians and Gynecologists of Ukraine. 2016:17-20.
- Abrao MS, Muzii L, Marana R. Anatomical causes of female infertility and their management. Int J Gynaecol Obstet. 2013;123(Suppl 2):18-24. doi: 10.1016/j.ijgo.2013.09.008.
- Sayer-Jones K, Sherman KA. «My body...tends to betray me sometimes»: a Qualitative Analysis of Affective and Perceptual Body Image in Individuals Living with Endometriosis. Int J Behav Med. 2022;1-12. doi: 10.1007/s12529-022-10118-1.
- Malanchuk LM, Martyniuk VM. The immunopathogenetic role of interleukin 6, 8 and tumor necrosis factor-alpha in the development of adenomyosis. Achievements of clinical and experimental medicine. 2015;(2-3):99-100.
- Bahall V, De Barry L, Singh K. Thoracic endometriosis masquerading as Meigs' syndrome in a young woman: A case report and literature review. Case Rep Womens Health. 2022;36:e00452. doi: 10.1016/j.crwh.2022.e00452.
- Habib N, Buzzaccarini G, Centini G, Moawad GN, Ceccaldi PF, Gitas G, Alkatout I, Gullo G, Terzic S, Sleiman Z. Impact of lifestyle and diet on endometriosis: a fresh look to a busy corner. Prz Menopauzalny. 2022;21(2):124-32. doi: 10.5114/pm.2022.116437.
- Nowakowska A, Kwas K, Fornalczyk A, Wilczyński J, Szubert M. Correlation between Endometriosis and Selected Allergic and Autoimmune Diseases and Eating Habits. Medicina (Kaunas). 2022;58(8):1038. doi: 10.3390/medicina58081038.
- Benyuk VO, Altibaeva DM, Honcharenko VM, Kurochka W. The role of immune mechanisms in the development of benign pathology of the uterus. Women's health. 2016;(5):30-2.
- Kuryk OG, Kalenska OV. Immunohistochemical study of hormonal activity of ectopic and eutopic endometrium in adenomyosis. Scientific journals of the Ministry of Health of Ukraine. 2014;(1):100-05.
- Nodler JL, Harris HR, Chavarro JE, Frazier AL, Missmer SA. Dairy consumption during adolescence and endometriosis risk. Am J Obstet Gynecol. 2020;222(3):257.e1-257.e16. doi: 10.1016/j.ajog.2019.09.010.
- Kurochka W, Benyuk VO, Manzhula LV. Immunohistochemical study of estrogen and progesterone receptors in ectopic and eutopic endometrium in adenomyosis and retrocervical endometriosis. Current problem clinic prevention med. 2018,2(1):23-7.
- Zervou MI, Vlachakis D, Papageorgiou L, Eliopoulos E, Goulielmos GN. Increased risk of rheumatoid arthritis in patients with endometriosis: Genetic aspects. Rheumatol. 2022;61(11):4252-62. doi: 10.1093/rheumatology/keac143.
- Chen SF, Yang YC, Hsu CY, Shen YC. Risk of Rheumatoid Arthritis in Patients with Endometriosis: A Nationwide Population-Based Cohort Study. J. Women's Health. 2021;30:160-4. doi: 10.1089/jwh.2020.8431.
- Zaporozhchenko MB, Sydorenko AV. Effectiveness of the proposed comprehensive step-by-step personalized therapy in women of reproductive age with the combined pathology of the uterus-leiomyoma and adenomyosis. Women's health. 2019;1(137):114-20.
- Potapov VO, IvakhVI. Strategy for the prevention of recurrences of uterine leiomyoma in combination with adenomyosis after organ-preserving operations in women of reproductive age. Reprod Endocrinol. 2019;49 (5):16-21.
- Elsheirbini M, Koga K, Maki E, Kumasawa K, Satake E, Taguchi A, et al. Impact of Chronic Exposure to Endometriosis on Perinatal Outcomes: Establishment of a Mouse Model. Biomedicines. 2022;10(10):2627. doi: 10.3390/biomedicines10102627.
- Yuk JS, Shin JS, Shin JY, Oh E, Kim H, Park WI. Nickel Allergy Is a Risk Factor for Endometriosis: An 11-Year Population-Based Nested Case-Control Study. PLoS ONE. 2015;10:e0139388. doi: 10.1371/journal.pone.0139388.
- Pencovich N, Luk J, Hantisteanu S, Hornstein MD, Fainaru O. The development of endometriosis in a murine model is dependent on the presence of dendritic cells. Reprod Biomed. 2014;28(4):515-21. doi: 10.1016/j.rbmo.2013.12.011.
- Ashrafi M, Jahangiri N, Sadatmahalleh SJ, Aliani F, Akhoond M. Diet and The Risk of Endometriosis in Iranian Women: A Case-Control Study. Int J Fertil Steril. 2020;14(3):193-200. doi: 10.22074/ijfs.2020.44378.
- Peng Y, Su S, Liao W, Huang C, Hsu CY, Chen H, Wu T, Ho W, Wu C. Asthma is associated with endometriosis: A retrospective population-based cohort study. Respir Med. 2017;132:112-6. doi: 10.1016/j.rmed.2017.10.004.
- Shi JL, Zheng ZM, Chen M, Shen HH, Li MQ, Shao J. IL-17: An important pathogenic factor in endometriosis. Int J Med Sci. 2022;19(4):769-78. doi: 10.7150/ijms.71972.

Стаття надійшла до редакції 26.09.2022. – Дата першого рішення 03.10.2022. – Стаття подана до друку 15.11.2022

Prediction of the development of fetal growth retardation in pregnant women with chronic arterial hypertension

O.V. Deinichenko¹, V.G. Siusiuka¹, Yu.Ya. Krut^{1*}, M.I. Pavlyuchenko¹, O.D. Kyrlyuk², N.Yu. Boguslavska²

¹Zaporizhzhia State Medical University

²«Regional Perinatal Center» of the Zaporizhzhia Regional Council

During intrauterine life a fetus with growth restriction does hemodynamic, metabolic and hormonal adjustments to cope with the adverse uterine environment, and these changes can become permanent and irreversible. Despite the progress in the knowledge of delayed fetal development, the biomarkers are able to identify this pathology at an early stage and stratify its severity, both before and after childbirth, are still not determined.

The objective: to evaluate the prognostic value of the angiogenesis marker level, hormonal profile and Doppler examination for fetal growth restriction (FGR) in pregnant women with chronic arterial hypertension (CAH).

Materials and methods. A prospective examination of 61 pregnant women with CAH 1-2 degrees was conducted, which included an analysis of the clinical and anamnestic characteristics and the study of the pregnancy course in the first trimester (11-12 weeks). To determine the level of risk factors for the FGR development the examined pregnant women were divided into groups: women with CAH with FGR (n=10), and pregnant women with CAH without FGR (n=51).

Human chorionic gonadotropin (CHG), progesterone (PG) and estradiol (E) were determined in blood serum. Angiogenesis markers – placental growth factor (PlGF) as a pro-angiogenic factor and soluble fms-like tyrosine kinase (sFlt-1) as an anti-angiogenic factor were studied, the ratio of sFlt-1/PlGF (coefficient K) was calculated.

All patients had Doppler examination of vascular blood flow in the left and right uterine arteries (pulsation index – PI, resistance index – RI and systolic-diastolic ratio – SDR). The ultrasound examination was done with the ultrasound machine “Mylab Six System”. Statistical analysis was performed using program Statistica® for Windows 13.0.

A single-factor logistic regression analysis and a method of building logistics regression, which was evaluated by means of receive operating characteristic curve (ROC-curve) according to the area under the curve (AUC) were used to determine the prognostic level of markers, the 95 % confidence interval was calculated.

Results. In the first trimester of pregnancy in women with CAH the PlGF level was < 8.2 pg/ml (sensitivity – 80.0 %, specificity – 60.78 %), area under the ROC curve (AUC) – 0.697 (95 % CI: 0.566–0.808; p = 0.0128), which indicate an increased risk of FGR development. The growth of sFlt-1 > 1802.59 ng/ml (sensitivity – 70.0 %, specificity – 64.71 %), area under the ROC-curve (AUC) 0.678 (95 % CI: 0.547–0.792; p=0.05) increase the risk of FGR development. The coefficient K in 11-12 weeks of pregnancy was ≥ 95.36 units (sensitivity – 100.0 %, specificity – 43.14 %), area under ROC-curve (AUC) – 0.735 (95 % CI: 0.607–0.840; p=0.0128), which indicate an increase the risk of FGR development. PG/PlGF ratio is 7.21 (sensitivity – 70.0 %, specificity – 70.59 %) and area under the ROC-curve (AUC) 0.702 (95 % CI: 0.571–0.812; p = 0.0118) also indicate the increase the risk of FGR development, as well as the value of the ratio of E/PlGF > 138.53 (sensitivity – 100.0 %, specificity – 35.29 %) and area under the ROC-curve (AUC) 0.640 (95 % CI: 0.507– 0.759).

Doppler results in pregnant women with CAH, in the presence of risk factors for FGR development, demonstrate that the CDR was not likely to differ in all groups of patients: 3.62±0.09 units in the persons with CAH and FGR (n=10) and 3.71±0.05 units in the pregnant women with CAG without FGR (n=51) in the right uterine artery; 3.63 ± 0.09 units and 3.71 ± 0.05 units in the left uterine artery, respectively (p<0.05 for all values). However, if PI in the right uterine artery is more than 1.84 units and more than 1.82 units in the left uterine artery, the FGR will further develop.

Conclusions. According to the results of the study, it was found that pregnant women with CAH 1-2th degrees with FGR development in the future, in the first trimester of gestation (11-12 weeks) have a decrease PlGF level, sFlt-1 and the coefficient K increase. These indicators in the 11–12 weeks of pregnancy were: PlGF ≤ 8.2 pg/ml, sFlt-1 > 1802.59 ng/ml, coefficient K ≥ 95.36 units, and PG/PlGF > 7.21 units, E/PlGF > 138.53 units and CHG/PlGF ≥ 30.14 units.

In the pregnant women with CAG, in whom FGR risk will subsequently determine, the significant changes in the CDR and RI at 11-12 weeks of pregnancy are not established, but with an increase of PI more than 1.84 units in the right uterine artery and more than 1.82 units in the left uterine artery FGR will further develop.

Keywords: fetal development restriction, angiogenesis factors, hormones, placenta, pregnancy, chronic hypertension.

**Прогнозування розвитку затримки росту плода у вагітних з хронічною артеріальною гіпертензією
О.В. Дейніченко, В.Г. Сюсюка, Ю.Я. Круть, М.І. Павлюченко, Д.О. Кирилюк, Н.Ю. Богуславська**

Під час внутрішньоутробного життя плід із затримкою росту здійснює низку гемодинамічних, метаболічних і гормональних коригувань, щоб впоратися з несприятливим середовищем матки, і ці зміни можуть стати постійними та необоротними. Незважаючи на прогрес у знаннях про затримку розвитку плода, біомаркери, здатні ідентифікувати цей стан на ранній стадії та стратифікувати його тяжкість як до, так і після пологів, все ще не визначені.

Мета дослідження: оцінювання прогностичного значення рівня маркерів ангиогенезу, гормонального профілю та доплерографії щодо виникнення затримки розвитку плода (ЗРП) у вагітних із хронічною артеріальною гіпертензією (ХАГ).

Матеріали та методи. Проведено проспективне обстеження 61 вагітної із ХАГ 1–2-го ступеня, яке включало аналіз клініко-анамнестичної характеристики та вивчення особливостей перебігу вагітності у I триместрі (11–12 тиж). Для визначення рівня факторів ризику розвитку ЗРП обстежуваних вагітних було розподілено на групи: жінки з ХАГ, у яких діагностовано ЗРП (n=10), та вагітні з ХАГ без ЗРП (n= 51).

Визначали у сироватці крові хоріонічний гонадотропін людини (human chorionic gonadotropin – CHG), прогестерон (PG), естрадіол (Е). Досліджували показники ангиогенезу – плацентарний фактор росту (PlGF) як проангіогенний фактор і плацентарну розчинну fms-подібну тирозинкіназу-1 (sFlt-1) як антиангіогенний фактор, вираховували співвідношення sFlt-1/PlGF (коефіцієнт К).

Усім пацієнткам проводили доплерографію судинного кровотоку у лівій та правій маткових артеріях (індекс пульсації – ІП, індекс резистентності – ІР та систоло-діастолічне співвідношення – СДС). Дослідження виконували на апараті УЗД «MyLab Six System». Статистичний аналіз проводили за допомогою «STATISTICA® for Windows 13.0». Для визначення прогностичного рівня маркерів застосували однофакторний логістичний регресійний аналіз та метод побудови логістичних моделей регресії, який оцінювали за допомогою кривої операційних характеристик (Receiver Operating Characteristic curve – ROC-кривої) за площею під кривою (Area Under the Curve – AUC), вираховували 95 % довірчий інтервал (ДІ) показників.

Результати. У I триместрі вагітності у жінок із ХАГ PlGF становив < 8,2 пг/мл (чутливість – 80,0 %, специфічність – 60,78 %), площі під кривою ROC (AUC) – 0,697 (95 % ДІ: 0,566–0,808; p=0,0128), що свідчить про підвищений ризик розвитку ЗРП. При збільшенні рівня sFlt-1 > 1802,59 нг/мл (чутливість – 70,0 %, специфічність – 64,71 %), площі під кривою ROC (AUC) 0,678 (95 % ДІ: 0,547–0,792; p=0,05) ризик розвитку ЗРП зростає. Коефіцієнт К у терміні вагітності 11–12 тиж був $\geq 95,36$ од. (чутливість – 100,0 %, специфічність – 43,14 %), площа під ROC-кривою (AUC) – 0,735 (95 % ДІ: 0,607–0,840; p=0,0128), що свідчить про підвищення ризику розвитку ЗРП. Рівень співвідношення PG/PlGF > 7,21 (чутливість – 70,0 %, специфічність – 70,59 %) та площа під кривою ROC (AUC) 0,702 (95 % ДІ: 0,571–0,812; p=0,0118) також вказують на зростання ризику розвитку ЗРП, як і значення співвідношення E/PlGF > 138,53 (чутливість – 100,0 %, специфічність – 35,29 %) та площі під кривою ROC (AUC) на рівні 0,640 (95 % ДІ: 0,507–0,759).

Результати доплерометрії у вагітних із ХАГ за наявності факторів ризику виникнення ЗРП демонструють, що СДС вірогідно не відрізнялося в усіх групах пацієток: $3,62 \pm 0,09$ од. у групі з ХАГ та наявністю ЗРП (n=10) та $3,71 \pm 0,05$ од. у групі вагітних із ХАГ без наявності ЗРП (n=51) у правій матковій артерії; $3,63 \pm 0,09$ од. та $3,71 \pm 0,05$ од. відповідно у лівій матковій артерії (p<0,05 для всіх значень). Проте за наявності ІП у правій матковій артерії більше 1,84 од. та більше 1,82 од. у лівій матковій артерії надалі розвиватиметься ЗРП.

Висновки. За результатами дослідження встановлено, що у вагітних із ХАГ 1–2-го ступеня, у яких у подальшому розвивається ЗРП, у I триместрі гестації (11–12 тиж) відзначається зниження рівня PlGF, підвищення sFlt-1 і коефіцієнта К. Зазначені показники в 11–12 тиж вагітності становили: PlGF $\leq 8,2$ пг/мл, sFlt-1 > 1802,59 нг/мл, рівень коефіцієнта К $\geq 95,36$ од., а співвідношення PG/PlGF > 7,21 од., E/PlGF > 138,53 од. і CHG/PlGF $\geq 30,14$ од.

У вагітних із ХАГ, у яких у подальшому буде визначено ризик розвитку ЗРП, суттєвих змін показників СДС та ІР в 11–12 тиж вагітності не спостерігається, проте при зростанні ІП більше 1,84 од. у правій матковій артерії та більше 1,82 од. – у лівій у подальшому розвиватиметься ЗРП.

Ключові слова: затримка розвитку плода, фактори ангиогенезу, гормони, плацента, вагітність, хронічна артеріальна гіпертензія.

Cardiovascular diseases have the first place among extragenital diseases in the structure of the causes of perinatal morbidity and mortality. Chronic arterial hypertension (CAH) occupies a leading position among these cardiovascular diseases. CAH promotes the development of long-term vascular and metabolic disorders [5, 25]. It complicates 1–5% of pregnancies and, compared with the general obstetrical population, it is associated with higher rates of adverse maternal and perinatal outcomes [5, 11, 19]. Item, chronic hypertension in pregnancy is associated with a host of adverse outcomes that include preeclampsia, cesarean delivery, cerebrovascular accidents, fetal growth restriction, preterm birth, and maternal and perinatal death [3, 10, 11, 14, 27].

There is a decrease in placental blood flow in pregnant women with CAH due to changes in the functioning of the cardiovascular system. Disturbances of the normal relationship between vasodilators and vasoconstrictors in pregnant women with CAH are accompanied by dysregulation of vascular tone and leads to placental insufficiency [22, 23]. One of the leading theories of placental insufficiency is vascular-endothelial dysfunction theory. Endothelial cells of vessels synthesize a large number of biologically active substances that are involved in provid-

ing a variety of processes in the physiological and pathological gestational processes [2, 4, 6, 24].

Preeclampsia complicates approximately 20% of pregnancies in women with chronic hypertension and is associated with increased maternal and perinatal morbidity compared with preeclampsia alone. A characteristic feature of both preeclampsia and chronic hypertension is a systemic inflammatory response that causes or exacerbates endothelial dysfunction [15]. Fetal growth restriction (FGR) is observed in 10–15% of pregnancies and is frequently seen in association with other pregnancy complications, such as CAH and preeclampsia [7]. About 80% of cases remain undetected [16, 26]. Recognizing intrauterine growth restriction is a matter of great concern because this condition can significantly affect the newborns short- and long-term health. During intrauterine life, the growth-restricted fetus makes a number of hemodynamic, metabolic, and hormonal adjustments to cope with the adverse uterine environment, and these changes may become permanent and irreversible. Despite advances in our knowledge of FGR newborns, biomarkers capable of identifying this condition early on, and stratifying its severity both pre- and postnatally, are still lacking [1, 16, 18, 20].

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

anti-angiogenic properties. The placental growth factor (PIGF) in the first trimester of pregnancy stimulates the synthesis of trophoblastic DNA, increases the number of trophoblast cells and improves the conditions for its infestation. During the third trimester of pregnancy PIGF expression reaches a maximum of 28-30 weeks of gestation, gradually increasing from the first to the second trimester of pregnancy [12, 21, 28]. Anti-angiogenic factors include placental soluble fms-like tyrosine kinase (sFlt-1). It counteracts the action of PIGF on specific receptors [17]. The imbalance between pro- and anti-angiogenic factors contributes to placental insufficiency [13]. Thus, according to the results of our previous studies, it was established that in the first trimester of pregnancy (11-12 weeks of gestation) in women with CAH, a shift in the balance between pro- and antiangiogenic factors is determined [8, 9].

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

MATERIALS AND METHODS

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

Conducting a prospective study of 61 pregnant women, which included: analysis of clinical and anamnestic characteristics and study of the peculiarities of pregnancy in women with chronic hypertension in the first trimester of pregnancy (11-12 weeks). In the dynamics of pregnancy, all patients were examined by a physician. According to the indications of pregnant women, consultations of specialists of other specialties were carried out and additional instrumental research methods were performed.

The open prospective controlled study involved 61 pregnant women with CAH 1-2 degrees. In order to determine the level of risk factors for the development of FGR, the studied pregnant women were divided into groups: women with CAH who were diagnosed with FGR (n=10) and pregnant women with CAH who did not have FGR (n=51).

Anamnesis, general clinical examination, measured of blood pressure, standard obstetric and gynecological examination according to clinical protocols were done in all cases. The evaluation of the outcome of the accouchement was performed on the assessment of the fetal condition on the Apgar scale, weight of the fetus. AH was diagnosed according to the existing clinical protocols.

The following hormones were determined: CHG, PG, E. Among the angiogenesis indices, the placental growth factor (PGF), as a pro-angiogenic factor and placental soluble fms-like tyrosine kinase (sFlt-1) was determined as an anti-angiogenic factor, sFlt-1/PGF ratio was also estimated. Research of hormones and factors of angiogenesis was performed on the basis of the Educational Medical Laboratory Center (the head is professor A. V. Abramov) of the Zaporizhzhya State Medical University. For this purpose, the full-wave enzyme-

linked enzyme analyzer Sirio-S (Seac, Italy) was used. Indicators of hormones and factors of angiogenesis were performed using immuno-enzymatic methods in accordance with the relevant instructions using the appropriate sets of reagents: CHG, PG, E (Monobind Inc, USA); PGF and sFlt-1 (R&D systems, Inc, USA&Canada). All patients underwent Doppler vascular blood flow, blood flow parameters in the left and right uterine arteries were determined (pulsatility index (PI), resistance index (IR) and systolic-diastolic ratio (SDR)). PI shows a linear correlation of vascular resistance, SDR and IP show a parabolic relationship with an increase in vascular resistance. The research was carried out on the "MyLab Six System" ultrasound machine. The research was carried out in the morning. The examination technique was carried out according to the practical recommendations of the ISUOG using Doppler sonography in obstetrics.

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

RESULTS AND DISCUSSION

In order to determine the level of risk factors for the development of FGR, the studied pregnant women were divided into groups: women with CAH who were diagnosed with FGR (n=10) and pregnant women with CAH who did not have FGR (n=51).

As a risk factors for the development of FGR in pregnant with CAH, we considered levels of PIGF, sFlt-1, sFlt-1/PIGF (coefficient K), PIr, PII, indicators of progesterone to placental growth factor (PG/PIGF), estradiol to placental factor growth (E/PIGF) and human chorionic gonadotropin to placental growth factor (CHL/PIGF).

The characteristics of pregnant women with CAH according to the presence of risk factors for the occurrence of FGR are given in table 1.

ROC-analysis with the construction of a characteristic curve (ROCcurve, receiver operator characteristic curve) was used to identify the prognostically optimal point of distribution of the level of biomarkers (optimal ratio of sensitivity and specificity).

According to univariate logistic regression analysis and ROC analysis, the level of PIGF in the 11-12 weeks

Table 1
Characteristics of pregnant women with CAH according to the presence of risk factors for the occurrence of FGR, n (%)

Indicator	Pregnant women with CAH and FGR (n=10)	Pregnant women with CAH, without FGR (n=51)	Probability, p
PIGF, n (%)	8 (80,0)	20 (39,2)	< 0,01
sFlt-1, n (%)	7 (70,0)	19 (37,3)	< 0,05
K, n (%)	10 (100)	30 (58,8)	< 0,01

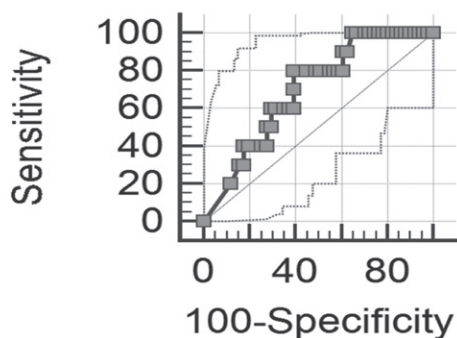


Fig. 1. ROC-curve for the level of PIGF in pregnant women with CAH at 11-12 weeks of pregnancy in relation to the development of FGR

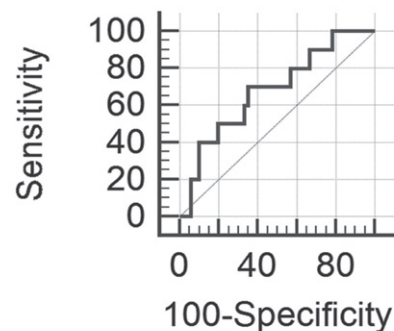


Fig. 2. ROC-curve for the level of sFlt-1 in pregnant women with CAH at 11-12 weeks of pregnancy in relation to the development of FGR

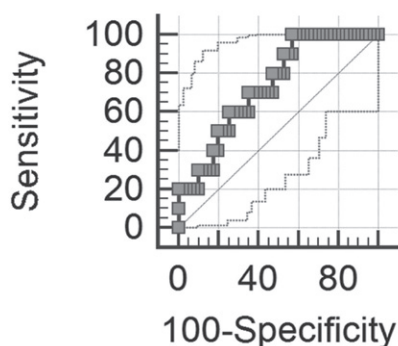


Fig. 3. ROC curve for the level of K in pregnant women with CAH at 11-12 weeks' gestation in relation to the development of FGR

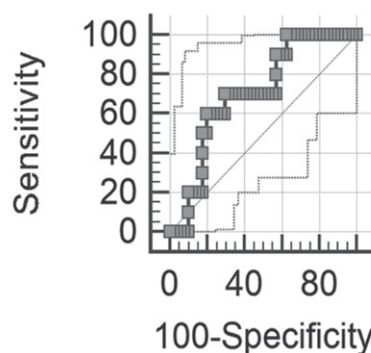


Fig. 4. ROC-curve for the level of the PG/PIGF ratio in pregnant women with CAH at 11-12 weeks of pregnancy in relation to the development of FGR

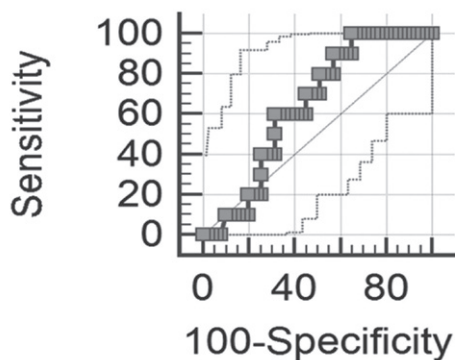


Fig. 5. ROC-curve for the level of the E/PIGF ratio in pregnant women with CAH at 11-12 weeks of pregnancy in relation to the development of FGR

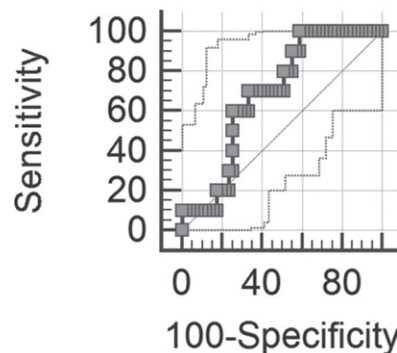


Fig. 6. ROC-curve for the level of the CHG/PIGF ratio in pregnant women with CAH at 11-12 weeks' gestation in relation to the development of FGR

of pregnancy < 8.12 pg/ml (sensitivity 80.0%, specificity 60.78%), the area under the ROC curve (AUC) 0.697 (CI 0.566–0.808; $p=0.0128$) increases the risk of developing FGR (Fig. 1).

With an increase in the level of sFlt-1 > 1802.59 ng/ml (sensitivity 70.0%, specificity 64.71%), the area under the ROC curve (AUC) 0.678 (CI 0.547–0.792; $p=0.05$), the risk of developing FGR increases (Fig. 2).

According to the data of the conducted research, the level of the coefficient $K \geq 95.36$ units in the period of

pregnancy of 11–12 weeks (sensitivity 100.0%, specificity 43.14%), the area under the ROC-curve (AUC) 0.735 (CI 0.607–0.840; $p=0.0128$) increases the risk of the development of FGR (Fig. 3).

During examining the parameters of the hormonal profile, there was no statistically significant difference between the groups of patients ($p>0.05$ for all values). However, the ratio of the level of hormone indicators to the placental growth factor increases the sensitivity of these indicators for predicting the occurrence of FGR in these groups of

Table 2

Characteristics of pregnant women with CAH according to the presence of risk factors for the occurrence of FGR, n (%)

Indicator	Pregnant women with CAH and FGR (n=10)	Pregnant women with CAH, without FGR (n=51)	Probability, p
PG/PIGF, n (%)	7 (70,0)	17 (33,3%)	< 0,03
E/PIGF, n (%)	10 (100%)	33 (64,7%)	< 0,01
CHG/PIGF, n (%)	10 (100%)	31 (60,8%)	< 0,01

Table 3

Characteristics of pregnant women with CAH according to the presence of risk factors for the occurrence of FGR according to Doppler, n (%)

Indicator	Pregnant women with CAH and FGR (n=10)	Pregnant women with CAH, without FGR (n=51)	Probability, p
PIr, n (%)	6 (60,0)	5 (9,8)	0,0001
PII, n (%)	7 (70,0)	4 (7,8)	0,0001

pregnant women ($p < 0.05$). The characteristics of pregnant women with CAH according to the presence of risk factors for the occurrence of FGR are shown in table 6.2.

If the level of PG/PIGF ratio increases > 7.21 (sensitivity 70.0%, specificity 70.59%), the area under the ROC curve (AUC) 0.702 (CI 0.571–0.812; $p = 0.0118$), the risk increases development of FGR (Fig. 4).

When studying the indicators of the E/PIGF ratio, at levels > 138.53 (sensitivity 100.0%, specificity 35.29%), the area under the ROC curve (AUC) 0.640 (CI 0.507–0.759), the risk of development of FGR increases (Fig. 5).

According to the data of the conducted study, at 11–12 weeks of pregnancy, the level of the CHG/PIGF ratio ≥ 30.14 (sensitivity 100.0%, specificity 41.8%), the area under the ROC curve (AUC) 0.684 (CI 0.553–0.797; $p = 0.0154$) increases the risk of the development of FGR (Fig. 6).

Thus, in pregnant women with CAH 1 and 2 degrees, who later develop FGR, in the first trimester of pregnancy (11–12 weeks of gestation), a decrease in PIGF levels is determined, and an increase in sFlt-1 and K levels.

The levels of the hormonal profile in this pathology do not differ statistically significantly ($p > 0.05$), but when determining the ratio of hormone indicators to the placental growth factor, an increase in levels is observed, therefore, determining the ratio of these indicators can be a prognostic marker for the occurrence of FGR in pregnant women with CAH.

Thus, in pregnant women with CAH of the 1st and 2nd degrees, in whom the FGR will be determined in the future, at 11–12 weeks of gestation, the levels of PIGF reach values ≤ 8.2 pg/ml, the value of sFlt-1 reaches > 1802.59 ng/ml, the level coefficient K ≥ 95.36 units, the level of PG/PIGF ratios > 7.21 units, E/PIGF > 138.53 units, CHG/PIGF ≥ 30.14 units.

Then, the prognostic value of dopplerometry indicators in pregnant women with chronic arterial hypertension regarding the development of fetal growth retardation was carried out. The levels of PIp, PII, SDRr, SDRI, and indicators of IRr and IRI were considered as risk factors for the development of FGR in pregnant women with CAH when performing dopplerometry in the left and right uterine arteries. The characteristics of pregnant women with CAH according to the presence of risk factors for the occurrence of FGR are shown in table 3.

SDR was not significantly different in all groups of patients: 3.62 ± 0.09 units. in the group with CAH and the presence of FGR ($n = 10$), 3.71 ± 0.05 units. in the group of pregnant women with CAH without the presence of FGR ($n = 51$) for SDRr; 3.63 ± 0.09 units, 3.71 ± 0.05 units, respectively, for SDRI, $p > 0.05$ for all values.

IR indicators also did not differ significantly in all groups of patients: 0.77 ± 0.03 units. in the group of CAH with FGR and , 0.74 ± 0.03 units. in the group with CAH without FGR, for IRr; 0.77 ± 0.03 units, 0.73 ± 0.02 units, respectively, for IRI, $p > 0.05$ for all values.

PIp and PII were significantly higher than the values in women with CAH, who developed FGR: 1.89 ± 0.04 units. and 1.89 ± 0.03 units, respectively, against 1.71 ± 0.02 units. in the group without FGR, $p < 0.001$ for all values.

According to the data of univariate logistic regression analysis and ROC analysis, the level of PIr when conducting dopplerometry at 11–12 weeks of pregnancy > 1.84 (sensitivity 60.0%, specificity 92.16%), the area under the ROC curve (AUC) 0.788 (CI 0.655–0.882; $p = 0.0023$) increases the risk of developing FGR (Fig. 7).

With an increase in the level of PII > 1.82 (sensitivity 70.0%, specificity 94.12%), the area under the ROC curve (AUC) 0.796 (CI 0.673–0.888; $p = 0.0041$), the risk of developing FGR increases (Fig. 8).

Thus, there are no reliable changes in SDR and IR indicators at 11–12 weeks of pregnancy in pregnant women with CAH with the development of FGR in the future.

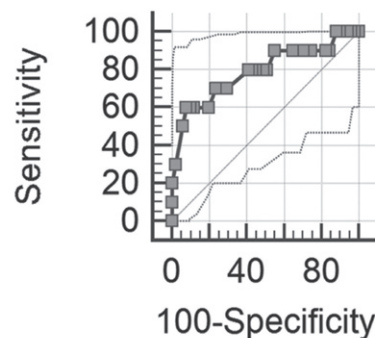


Fig. 7. ROC-curve for the level of PIr in pregnant women with CAH at 11–12 weeks of pregnancy in relation to the development of FGR

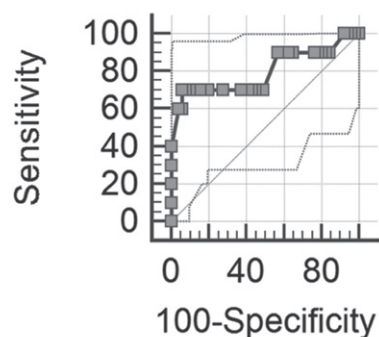


Fig. 8. ROC-curve for the level of PII in pregnant women with CAH at 11–12 weeks of pregnancy in relation to the development of FGR

In pregnant women with CAH of the 1st or 2nd degree, when the PIR indicator exceeds 1.84 units. (≥ 1.84 units) and PII over 1.82 units. (≥ 1.84 units) at 11–12 weeks of pregnancy, FGR will develop in the future.

CONCLUSIONS

According to the results of the study, it was established that in pregnant women with CAH of the 1st and 2nd degrees, who later develop FGR, in the first trimester of

pregnancy (11–12 weeks of gestation), a decrease in PIGF levels is determined, and an increase in sFlt-1 and K. The indicated indicators on 11–12 weeks of gestation, there were: PIGF ≤ 8.2 pg/ml, sFlt-1 > 1802.59 ng/ml, level of coefficient K ≥ 95.36 units. ratios of PG/PIGF > 7.21 units, E/PIGF > 138.53 units. and CHG/PIGF ≥ 30.14 units.

Also, according to the results of the study, it was established that in pregnant women with CAH, in whom the risk of developing FGR will be determined in the future, there are no significant changes in indicators of SDR and IR at 11–12 weeks of pregnancy in pregnant women with CAH with the development of FGR in the future. However, in pregnant women with CAH of the 1st or 2nd degree, when the PIR indicator exceeds 1.84 units (≥ 1.84 units) and PII over 1.82 units (≥ 1.84 units) at 11–12 weeks of pregnancy, FGR will develop in the future.

The levels of the hormonal profile in this pathology do not differ statistically significantly ($p > 0.05$), but when determining the ratio of hormone indicators to the placental growth factor, an increase in levels is observed, therefore, determining the ratio of these indicators can be a prognostic marker for the occurrence of FGR in pregnant women with CAH.

Conflict of interests. Absent.

Information about the authors

Deinichenko Olena V. – MD, PhD, Assistant of Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Zaporizhzhia State Medical University. *E-mail:* agol0309@gmail.com

ORCID: 0000-0002-8932-230X

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

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

ORCID: 0000-0002-0501-6752

Pavlyuchenko Mykhailo I. – MD, PhD, Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Zaporizhzhia State Medical University *E-mail:* dr_pavl@ukr.net

ORCID: 0000-0002-9235-0205

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

Bohuslavskya Natalia Y. – MD, Director's Assistant, Municipal Non-profit Enterprise «Regional Perinatal Center», Zaporizhzhia regional council. *E-mail:* bohuslavskya@i.ua

ORCID: 0000-0001-5401-3999

Відомості про авторів

Дейніченко Олена Валеріївна – д-р філософії, асистентка, кафедра акушерства і гінекології, Запорізький державний медичний університет. *E-mail:* agol0309@gmail.com

ORCID: 0000-0002-8932-230X

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

Круть Юрій Якович – д-р мед. наук, проф., завідувач, кафедра акушерства і гінекології, Запорізький державний медичний університет. *E-mail:* yuriy.krut@ukr.net

ORCID: 0000-0002-0501-6752

Павлоченко Михайло Іванович – канд. мед. наук, доцент, кафедра акушерства і гінекології, Запорізький державний медичний університет. *E-mail:* dr_pavl@ukr.net

ORCID: 0000-0002-9235-0205

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

Богуславська Наталія Юріївна – канд. мед. наук, заступниця директора, комунальне некомерційне підприємство «Обласний перинатальний центр», Запорізька обласна рада. *E-mail:* bohuslavskya@i.ua

ORCID: 0000-0001-5401-3999

REFERENCES

1. Armengaud JB, Zydorczyk C, Siddeek B, Peyter AC, Simeoni U. Intrauterine growth restriction: clinical consequences on health and disease at adulthood. *Reprod Toxicol.* 2021;99:168-76. doi: 10.1016/j.reprotox.2020.10.005.
2. Baschat AA. Planning management and delivery of the growth-restricted fetus. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2018;49:53-65. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2018.02.009.
3. Battarbee AN, Sinkey RG, Harper LM, Oparil S, Tita ATN. Chronic hypertension in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2020;222(6):532-41. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.003904.
4. Bontsevich RA, Severinova OV, Chukhareva NA, Filinichenko TS, GavriloVA AA. The successful clinical case of a severe arterial hypertension management during preconception and pregnancy. *Indo Am J Pharm Sci.* 2018;5(10):10396-400.
5. Bramham K, Parnell B, Nelson-Piercy C, Seed PT, Poston L, Chappell LC. Chronic hypertension and pregnancy outcomes: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2014;348:g2301. doi: 10.1136/bmj.g2301.
6. Bruin C, Damhuis S, Gordijn S, Ganzevoort W. Evaluation and Management of Suspected Fetal Growth Restriction. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2021;48(2):371-85. doi: 10.1016/j.ogc.2021.02.007.
7. Colson A, Sonveaux P, Debi ve F, Sferuzzi-Perri AN. Adaptations of the human placenta to hypoxia: opportunities for interventions in fetal growth restriction. *Hum Reprod Update.* 2021;27(3):531-69. doi: 10.1093/humupd/dmaa053
8. Deinichenko O, Krut Yu, Siusiuka V, Pavlyuchenko M. Indicators of angiogenesis in pregnant women with arterial hypertension. *Grail of science.* 2022;20:160-3.
9. Deinichenko OV, Siusiuka VG, Krut YuYa, Gaidai NV, Pavlyuchenko MI, Puchkov VA, Bohomolova OA. Indicators of angiogenesis and hormonal profile in pregnant women with chronic hypertension in the first trimester. *Reprod Health Woman.* 2022;58(3):34-9.
10. Delker E, Bandoli G, LaCoursiere Y, Ferran K, Gallo L, et al. Chronic hypertension and risk of preterm delivery: National Longitudinal Study of Adolescents to Adult Health. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2022;36(3):370-9. doi: 10.1111/ppe.12858.
11. Dumitrascu-Biris D, Nzelu D, Dassios T, Nicolaidis K, Kametas NA. Chronic hypertension in pregnancy stratified by first-trimester blood pressure control and adverse perinatal outcomes: A prospective observational study. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2021;100(7):1297-304. doi: 10.1111/aogs.14132.
12. Farina A, Curti A, Youssef A, Rapachia G, Righetti F, Simonazzi G, Bernabini D, Rizzo N. Uterine artery Doppler and biochemical markers (PAPP-A, PIGF, sFlt-1, P-selectin, NGAL) at 11 + 0 to 13 + 6 weeks in the prediction of late (>34 weeks) pre-eclampsia. *Prenatal diAHnosis.* 2011;31(12):1141-6. doi: 10.1002/pd.2848.
13. Gaccioli F, Aye ILMH, Sovio U, Charnock-Jones DS, Smith GCS. Screening for fetal growth restriction using fetal biometry combined with maternal biomarkers. *Am J Obstet Gynecol.* 2018;218(2S):725-37. doi: 10.1016/j.ajog.2017.12.002.
14. Greenberg VR, Silasi M, Lundsberg LS, Culhane JF, Reddy UM, Partridge C, Lipkind HS. Perinatal outcomes in women with elevated blood pressure and stage 1 hypertension. *Am J Obstet Gynecol.* 2021;224(5):521.e1-521.e11. doi: 10.1016/j.ajog.2020.10.049.
15. Kametas NA, Nzelu D, Nicolaidis KH. Chronic hypertension and superimposed preeclampsia: screening and diagnosis. *Am J Obstet Gynecol.* 2022;226(2S):1182-95. doi: 10.1016/j.ajog.2020.11.029.
16. Kolokot NH. Improvement of diagnosis of fetal growth retardation in pregnant women by using biochemical markers characterizing disorders of stress adaptation. *Zaporizhzhya Med J.* 2018;20(2):231-5.
17. Kumar M, Sharma K, Singh R, Singh S, Ravi V, Singh K, Gupta U, Bhattacharya J. Role of maternal factors, PAPP-A, and Doppler in screening for early- and late-onset pregnancy hypertension in Asian population. *Hypertension in pregnancy.* 2016;35(3):382-393. doi: 10.3109/10641955.2016.1161766.
18. Melamed N, Baschat A, Yinon Y, Athanasiadis A, Mecacci F, Figueras F, et al. FIGO (International Federation of Gynecology and obstetrics) initiative on fetal growth: best practice advice for screening, diagnosis, and management of fetal growth restriction. *Int J Gynaecol Obstet.* 2021;152(1):3-57. doi: 10.1002/ijgo.13522.
19. Panaitescu AM, Syngelaki A, Prodan N, Akolekar R, Nicolaidis KH. Chronic hypertension and adverse pregnancy outcome: a cohort study. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2017;50(2):228-35. doi: 10.1002/uog.17493.
20. Priante E, Verlato G, Giordano G, Stocchero M, Visentin S, Mardegan V, Baraldi E. Intrauterine Growth Restriction: New Insight from the Metabolomic Approach. *Metabolites.* 2019;9(11):267. doi: 10.3390/metabo9110267.
21. Rizzo G, Mappa I, Bitsadze V, Sodik M, Khizroeva J, Makatsariya A, D'Antonio F. Role of Doppler ultrasound at time of diagnosis of late-onset fetal growth restriction in predicting adverse perinatal outcome: prospective cohort study. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2020;55(6):793-98. doi: 10.1002/uog.20406.
22. Roos-Hesselink J, Baris L, Johnson M, De Backer J, Otto C, et al. Pregnancy outcomes in women with cardiovascular disease: evolving trends over 10 years in the ESC Registry of Pregnancy and Cardiac Disease (ROPAC). *J Eur Heart J.* 2019;40(47):3848-55. doi: 10.1093/eurheartj/ehz136.
23. Sanghavi M, Rutherford JD. Cardiovascular physiology of pregnancy. *Circulation.* 2014;130(12):1003-08. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.009029.
24. Stepan H, Hund M, Andrzejek T. Combining biomarkers to predict pregnancy complications and redefine preeclampsia the angiogenic-placental syndrome. *Hypertension.* 2020;75(4):918-26. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.13763.
25. Thompson LP, Pence L, Pinkas G, Song H, Telugu BP. Placental hypoxia during early pregnancy causes maternal hypertension and placental insufficiency in the hypoxic guinea pig model. *Biol Reprod.* 2016;95(6):128. doi: 10.1095/biolreprod.116.142273.
26. Tong S, Kaitu-Lino TJ, Walker SP, MacDonald TM. Blood-based biomarkers in the maternal circulation associated with fetal growth restriction. *Prenat Diagn.* 2019;39(11):947-57. doi: 10.1002/pd.5525.
27. Tsakiridis I, Giouleka S, Arvanitaki A, Mamopoulos A, Giannakoulas G, Papazisis G, et al. Chronic hypertension in pregnancy: synthesis of influential guidelines. *J Perinat Med.* 2021;49(7):859-72. doi: 10.1515/jpm-2021-0015.
28. Zeisler H, Llorba E, Chantraine F, Vatish M, Staff AC, Sennstr M, et al. Predictive value of the sFlt-1:PIGF ratio in women with suspected preeclampsia. *N Engl J Med.* 2016;374(1):13-22. doi: 10.1056/NEJMoa1414838.

Стаття надійшла до редакції 21.09.2022. – Дата першого рішення 27.09.2022. – Стаття подана до друку 08.11.2022

До питання про клініко-предиктивну цінність співвідношення sFlt-1:PlGF для передбачення плацентарної дисфункції

А.В. Пилипенко¹, В.І. Медведь²

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

²Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України, м. Київ

Мета дослідження: оцінювання клініко-прогностичного значення та інформативності співвідношення антиангіогенного фактора – розчинної fms-подібної тирозинкінази-1 (sFlt-1) та ангіогенного фактора – плацентарного фактора росту (PlGF) у динаміці вагітності як маркера різних варіантів плацентарної дисфункції.

Матеріали та методи. Проведено ретроспективне когортне дослідження у 40 вагітних, які були розподілені за терміном гестації (до 34 тиж і після 34 тиж) та за рівнем співвідношення sFlt-1:PlGF (<38 – низький рівень, ≥110 – високий рівень). Проведено статистичне зіставлення співвідношення sFlt-1:PlGF із розвитком гіпертензивних розладів під час вагітності та затримки росту плода (ЗРП), а також тривалістю періоду від дослідження до пологів.

Результати. У 12 із 40 вагітних розвинулась преєклампсія (ПЕ). Співвідношення sFlt-1:PlGF у терміні до 27 тиж вагітності у групах жінок із ПЕ та без неї не відрізняється на статистично значущому рівні (p=0,3). В інші терміни гестації показник sFlt-1:PlGF у жінок із проявами плацентарної дисфункції та без неї є статистично значущим (p<0,05). Значення sFlt-1:PlGF ≥38 підвищує ризик виникнення ПЕ більш ніж у 4 рази (RR=4,6) та є статистично значущим у терміні до 34 тиж [95 % ДІ: 1,4–14,9]. Після 34 тиж вагітності рівень sFlt-1:PlGF ≥110 має вищу чутливість (Se=0,75).

Аналіз значення співвідношення sFlt-1:PlGF з метою прогнозування ЗРП, як у поєднанні з гіпертензивними розладами під час вагітності, так і без них, засвідчив його високу інформативність у терміні вагітності до 34 тиж (p=0,001). Виявлено сильний зворотний кореляційний зв'язок (D=-0,7) між значенням співвідношення sFlt-1:PlGF та кількістю днів від дати дослідження до пологів на рівні значущості 0,0001 у разі дослідження в терміні вагітності до 34 тиж.

Висновки. Прогностична цінність загальноприйнятого способу оцінювання ризику розвитку преєклампсії (ПЕ) і профілактична ефективність ацетилсаліцилової кислоти є низькими. За відсутності клінічних ознак ПЕ визначення співвідношення sFlt-1:PlGF з метою предикції у терміні менше 27 тиж не інформативне, отже, не рекомендується його проведення. Якщо у терміні до 34 тиж співвідношення sFlt-1:PlGF >38, відносний ризик ПЕ становить 4,6 [95 % ДІ: 1,4–14,9]. Якщо при першому визначенні рівень співвідношення sFlt-1:PlGF високий, повторювати дослідження у динаміці не має сенсу. У разі низького значення sFlt-1:PlGF за обгрунтованої підозри щодо розвитку ПЕ у подальшому повторне дослідження може допомогти прийняти адекватне клінічне рішення.

Визначення співвідношення sFlt-1:PlGF з метою предикції або підтвердження затримки росту плода у терміні до 34 тиж є клінічно обгрутованим та інформативним. Між рівнем співвідношення sFlt-1:PlGF і кількістю днів до пологів існує сильний зворотний зв'язок.

Ключові слова: гіпертензивні розлади, вагітність, преєклампсія, плацентарний фактор росту, розчинна fms-подібна тирозинкіназа-1, синдром затримки росту плода.

To the question of the clinical predictive value of the sFlt-1:PlGF ratio is related to the placental dysfunction

A.V. Pylypenko, V.I. Medved

The objective: to evaluate the clinical and prognostic value and meaning of the ratio of the anti-angiogenic factor of soluble fms-like tyrosine kinase-1 (sFlt-1) to the angiogenic factor of the placental growth factor (PlGF) in the dynamics of pregnancy as markers of various variants of placental dysfunction.

Materials and methods. A retrospective cohort study of 40 pregnant women, who were distributed by gestation term (up to 34 weeks and after 34 weeks) and the level of sFlt-1:PlGF ratio (<38 is low level, ≥ 110 – high level) was performed. The statistical comparison of the sFlt-1:PlGF ratio with the development of hypertensive disorders during pregnancy and fetal growth retardation (FGR), as well as the duration of the period from research to childbirth was calculated.

Results. Preeclampsia (PE) developed in 12 persons out of 40 pregnant women. The sFlt-1:PlGF ratio in the period till 27 weeks of pregnancy in groups of women with PE and without it does not differ with a statistically significant level (p=0.3). In other gestation terms the sFlt-1:PlGF ratio in women with and without placental dysfunction is statistically significant (p<0.05). The sFlt-1:PlGF ratio ≥38 increases the risk of PE more than 4 times (RR = 4.6) and is statistically significant in a period till 34 weeks [95 % CI: 1.4-14.9]. After 34 weeks of pregnancy the sFlt-1:PlGF ratio ≥110 has a higher sensitivity (Se=0.75).

An analysis of the sFlt-1:PlGF ratio for the purpose of FGR predicting, both in combination with hypertensive disorders during pregnancy or without them, demonstrated its high importance during pregnancy up to 34 weeks (p=0.001). A strong

reverse correlation ($p = -0.7$) was found between the value of the sFlt-1:PlGF ratio and the number of days from the date of research till childbirth at the level of significance of 0.0001 in pregnant women up to 34 weeks.

Conclusions. The predictive value of the conventional method of assessing the preeclampsia (PE) risk and the preventive efficiency of acetylsalicylic acid is low. In the absence of clinical manifestation of PE the determination of the sFlt-1:PlGF ratio for a predication till 27 weeks of pregnancy is not informative, so it is not recommended. If the sFlt-1:PlGF ratio is > 38 in the period till 34 weeks, the relative risk is 4.6 [95 % CI: 1.4–14.9]. If the level of the sFlt-1:PlGF ratio is high at first investigation there is no sense to repeat the research in dynamics. In the case of low the sFlt-1:PlGF ratio for a reasonable suspicion of PE development, repeated research can help make an adequate clinical decision.

The determination of the sFlt-1:PlGF ratio for a predication or confirmation of fetal growth retardation till 34 weeks is clinically reasonable and informative. There is a strong reverse correlation between the sFlt-1:PlGF ratio and the number of days before the current birth.

Keywords: *hypertensive disorders, pregnancy, preeclampsia, placental growth factor, soluble fms-like tyrosine kinase-1, fetal growth retardation.*

Гіпертензивні розлади під час вагітності, за даними Європейського кардіологічного товариства (2018), є найпоширенішими медичними ускладненнями, які спостерігаються у 5–10 % вагітних у всьому світі. Плід має високий ризик виникнення затримки внутрішньоутробного росту (25% випадків преєклампсії), недоношеності (27% випадків преєклампсії) та внутрішньоутробної смерті (4 % випадків преєклампсії) [1].

Етіологія виникнення преєклампсії (ПЕ) недостатньо вивчена, однак попередні дослідження підтверджують можливість того, що дисбаланс ангіогенних факторів відіграє важливу роль. За останні десятиліття розуміння патофізіології ПЕ покращило ранню виявлення пацієток із групи ризику. Зокрема, було доведено, що підвищене співвідношення ангіогенних факторів розчинної fms-подібної тирозинкінази-1 (sFlt-1) та плацентарного фактора росту (PlGF) має високу прогностичну цінність щодо несприятливого результату, пов'язаного з ПЕ [2, 3].

PlGF – член сімейства факторів росту ендотелію судин (VEGF) і переважно експресується у плаценті. Він є проангіогенним, оскільки посилює активність VEGF шляхом конкурентного зв'язування з рецептором фактора росту ендотелію судин-1 (VEGFR-1), дозволяючи VEGF зв'язуватися потім з рецептором фактора росту ендотелію судин-2 (VEGFR-2), який має більш високу тирозинкіназну активність. Основною роллю PlGF у тканинах та плаценті є ангіогенез у відповідь на патологічну ішемію або пошкодження [4, 5].

Концентрації PlGF низькі у I триместрі неускладненої вагітності та зростають з 11-го до 12-го тижня і далі до піку на 30-у тижні, після чого знижуються. Це відрізняється від рівня sFlt-1, який зростає до завершення вагітності. Ця нормальна відмінність рівнів ангіогенних факторів виникає, оскільки біодоступність PlGF знижується через зв'язування з sFlt-1 [6].

Установлено, що рівень PlGF у сироватці крові та сечі знижується у жінок як під час діагностики ПЕ, так і задовго до появи синдрому [7].

sFlt-1 – білок тирозинкінази з антиангіогенними властивостями. Варіант сплайсингу рецептора 1 VEGF (Flt-1), який не пов'язаний з мембраною (Flt-1), sFlt-1 зв'язує ангіогенні фактори VEGF і PlGF, зменшуючи ріст кровоносних судин через зниження концентрації вільного VEGF і PlGF. У людей sFlt-1 важливий для регуляції утворення кровоносних судин у

різних тканинах, включаючи нирки, рогівку та матку. Аномально високі рівні sFlt-1 відіграють роль у патогенезі ПЕ [8].

Хоча sFlt-1 виробляється у невеликих кількостях ендотеліальними клітинами та моноцитами, вважається, що основним джерелом sFlt-1 під час вагітності є плацента. Матрична рибонуклеїнова кислота (мРНК) sFlt-1 демонструє сильну експресію у плаценті, і сироваткова концентрація sFlt-1 значно знижується у пацієток після пологів [9, 10].

Експресія sFlt-1 стимулюється гіпоксичними умовами. Під час здорової вагітності плацента розвивається у гіпоксичному середовищі, що приводить до двадцятиразового збільшення експресії sFlt-1 [11]. У пацієток з раннім початком ПЕ це збільшення, за оцінюванням – у 43 рази, більш виражене і може бути спричинене умовами недостатньої перфузії матки, що призводить до більш серйозної локальної гіпоксії [12].

Було виявлено, що sFlt-1 збільшувався за тижні до клінічно вираженої ПЕ, підтверджуючи роль у патогенезі та підвищуючи надію на предиктор ПЕ [13]. Також було відзначено підвищення як плацентарної експресії sFlt-1, так і рівня sFlt-1 в амніотичній рідині [14].

Кількісне визначення співвідношення між sFlt-1 і PlGF надає цінну діагностичну інформацію та лягло в основу першого автоматизованого діагностичного тесту на наявність ПЕ. Було встановлено, що вимірювання співвідношення sFlt-1:PlGF є кращим прогностичним фактором ПЕ, ніж будь-яке вимірювання окремо [15, 16].

Згідно з попередніми дослідженнями, були виявлені значення у вагітних, відповідно до яких вони мали низький, помірний або високий ризик виникнення ПЕ (табл. 1).

Майбутнє досліджень ПЕ залежить від ідентифікації нових біомаркерів. Найвище розуміння патофізіології хвороби, прогнозування та профілактики можливо тільки тоді, коли вивчено біомаркери для визначення тих, у кого ймовірно розвинеться ПЕ, та передбачити несприятливі події [18].

Дані проспективних когортних досліджень продемонстрували, що ангіогенні фактори мають хорошу ефективність тесту для виявлення ПЕ та відповідно ризику передчасних пологів [19, 20].

У багатоцентровому проспективному неінтервенційному дослідженні, що оцінювало користь визначення співвідношення sFlt-1:PlGF у вагітних,

Рекомендації щодо використання співвідношення sFlt-1:PIGF у жінок з ознаками та симптомами ПЕ на підставі думки експертів щодо застосування ангіогенних маркерів [17]

Рівень sFlt-1:PIGF	Час до пологів	Що повинно бути зроблено
Низький: <38	Невизначений	Заспокоїти пацієнтку. Подальше визначення не потрібно, якщо не виникне нова підозра
Проміжний: до 34 тиж 38–85 після 34 тиж 38–110	20 % жінок залишаються вагітними через 1 міс	Контрольний візит та повторний тест через 1–2 тиж. Розповісти вагітній про ознаки та симптоми ПЕ
Високий: до 34 тиж >85 після 34 тиж >110	15 % жінок залишаються вагітними через 2 тиж	Контрольний візит та повторний тест через 2–4 дні. Розглянути можливість направлення до центру вищого рівня. Розглянути можливість зниження порогу для індукції пологів
Дуже високий: до 34 тиж >655	30 % залишаються вагітними через 2 дні	Пильний нагляд. Уведення кортикостероїдів для дозрівання плода

Примітки: ПЕ – прееклампсія; sFlt-1 – розчинна fms-подібна тирозинкіназа-1; PIGF – плацентарний фактор росту.

яких обстежували щодо можливої ПЕ, рішення про госпіталізацію було змінено приблизно у 17 % випадків після того, як стало відомо про результат ангіогенного біомаркера. Зокрема, початкове рішення про госпіталізацію було змінено на необов'язковість госпіталізації в 11 % і у 6 % рішення було переглянуто на госпіталізацію. Колегія експертів визнала всі переглянуті рішення прийнятними [21].

Нещодавнє проспективне інтервенційне паралельно-групове рандомізоване клінічне дослідження за участю жінок з підозрою на ПЕ оцінювало клінічну користь співвідношення sFlt-1:PIGF у прийнятті рішень і виявило, що використання співвідношення sFlt-1:PIGF значно покращує клінічну точність [22].

Підвищення рівня sFlt-1 і зниження PIGF більш різко змінюються при передчасній ПЕ та/або при ПЕ, ускладненій затримкою росту плода [23, 24]. У кількох звітах припускають, що ангіогенні фактори, виміряні наприкінці II і III триместрів, можуть допомогти у діагностиці ПЕ та прогнозуванні несприятливих наслідків із високою чутливістю та специфічністю [25–28]. Важливо відзначити, що підвищені рівні sFlt-1:PIGF корелювали з ймовірними передчасними пологами, що підтверджено кількома групами [29, 30].

Мета дослідження: оцінювання клініко-прогностичного значення та інформативності співвідношення sFlt-1:PIGF у динаміці вагітності як маркера різних варіантів плацентарної дисфункції.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Проведено ретроспективне когортне дослідження. Обстежено 40 вагітних віком 23–51 рік. До 35 років було 25 жінок, ≥ 35 років – 15. Серед них першовагітних – 16 жінок, повторновагітних – 24 жінки. Багатоплідна вагітність (двійня) діагностована у 3 жінок, у решти жінок – одноплідна вагітність. У 3 жінок вагітність настала за допомогою допоміжних репродуктивних технологій, з них – 1 двійня (табл. 2).

Сімнадцяти вагітним визначення sFlt-1:PIGF проводили більше одного разу (у табл. 2 вони розташовані під номерами 24–40). Результати цих досліджень із зазначенням термінів проведення наведені у табл. 3. Як видно, у 8 випадках sFlt-1:PIGF визначали

двічі, у 3 – тричі, у 4 – чотири рази, у 2 – п'ять разів. Отже, у 40 вагітних усього було проведено 74 визначення співвідношення sFlt-1:PIGF.

Ультразвукові та доплерографічні дослідження плода проводили за допомогою діагностичного ультразвукового приладу SONOACE R5 згідно з рекомендаціями Міжнародного товариства ультразвуку в акушерстві та гінекології (ISUOG) [31].

До жінок з гіпертензивними розладами зараховували тих, у кого розвинулась гіпертензія після 20 тиж вагітності (гіпертензія була встановлена під час вимірювання артеріального тиску щонайменше з інтервалом 4 год з підвищенням систолічного артеріального тиску ≥ 140 мм рт.ст. та/або ≥ 90 мм рт.ст., що зафіксовано двічі) з/або без приєднання ознак ПЕ згідно з рекомендаціями Міжнародного товариства з вивчення гіпертензивних розладів у вагітних (ISSHP) [32].

Вагітні обов'язково виконували самоконтроль артеріального тиску щодня 2 рази на добу на правій та лівій руці з фіксацією у щоденнику.

Усім 40 вагітним визначали співвідношення sFlt-1:PIGF за допомогою автоматичного аналізатора KRYPTOR compact PLUS з таких причин:

- 19 жінок увійшли до групи високого ризику щодо розвитку ПЕ згідно з комплексним розрахунком Фонду Медицини Плода (FMF) у I триместрі, де було враховано анамнез вагітної та комбінація таких факторів, як середній артеріальний тиск, пульсацийний індекс маткової артерії і сироватковий PIGF. Високий ризик визначали у разі значення $< 1:100$. З них 9 жінок мали догестаційну артеріальну гіпертензію.

- 21 жінка не мала високого ризику розвитку ПЕ згідно з розрахунками FMF, однак вони мали порушення маткового або плодового кровотоку або синдром затримки росту плода (СЗРП) за результатами ультразвукового дослідження II та III триместрів.

Жінки були стратифіковані за визначенням співвідношення sFlt-1:PIGF за терміном гестації до 34 тиж та після 34 тиж; за рівнем співвідношення sFlt-1:PIGF < 38 – низький рівень, а рівень ≥ 110 – високий.

Перинатальні наслідки оцінювали за терміном пологів, масою тіла та зростом дитини при народженні, балами за Апгар на 1-й і 5-й хвиликах.

Для статистичного оброблення даних перевіряли розподіл показників на відповідність нормального закону. Використовували критерій Колмогорова–Смирнова. Даний розподіл не відповідав нормальному закону, тому використовували критерії непараметричної статистики.

Для опису використовували медіану (Me) та інтерквартильний розмах (Q_1-Q_3). Для порівняння незалежних груп застосовували критерій Манна–Уїтні (U). Кореляційний зв'язок співвідношення sFlt-1:PlGF з кількістю днів до пологів від дати останнього його визначення у сироватці крові з'ясовували за допомогою рангової кореляції Спірмена (p). Ефективність тесту оцінювали за допомогою чутливості (Se) та специфічності (Sp).

Ризик виникнення ПЕ залежно від рівня значення співвідношення sFlt-1:PlGF з урахуванням терміну його визначення оцінювали за допомогою відносного ризику з 95 % довірчим інтервалом (RR 95 % CI). Для визначення зв'язку співвідношення sFlt-1:PlGF з виникненням ПЕ використовували критерій Фішера (F), де враховували рівень значущості $\leq 0,05$; для визначення сили зв'язку використовували коефіцієнт чотирихпольової кореляції (ϕ).

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

З 40 обстежених жінок до групи ризику гіпертензивних розладів під час вагітності (ГРВ) увійшли 19, з них догестаційну артеріальну гіпертензію мали 9, нормотензивними були 10. У решті 21 вагітної, за даними анамнезу та результатами спеціального обстеження, обрахованими згідно з методом FMF, ризик ГРВ вважали низьким (вони визначені як FMF-негативні – FMF(-)).

З 19 жінок групи ризику (FMF-позитивні – FMF(+)) 18 отримували профілактику ацетилсаліциловою кислотою з 12-го тижня, одна вагітна не вживала ацетилсаліцилової кислоти у зв'язку із пізнім, після 18 тиж, зверненням. Серед 9 хворих з догестаційною гіпертензією у трьох розвинулася помірна ПЕ, з 10 нормотензивних жінок у 2 виникла гестаційна гіпертензія (ГТ), в 1 – помірна ПЕ і у 3 – тяжка ПЕ. Отже, асоційовані з вагітністю гіпертензивні розлади (ГР) розвинулися у 42,1 % жінок групи ризику. З 6 випадків ПЕ три були ранні, три – пізні.

З 21 FMF(-)-вагітної в одній розвинулася ГТ, у двох – помірна ПЕ, у чотирьох – тяжка ПЕ. Кількість ранніх і пізніх ПЕ, як і в групі FMF(+)-жінок, була однаковою – по три. Отже, загальна частота ГРВ у цій групі становила 33,3 %.

Відносний ризик (RR) ГРВ у групі FMF(+)) порівняно з FMF(-) становить 1,26, 95 % довірчий інтервал (ДІ): 0,566–2,818. Здавалося б, можна зробити висновок про низьку предиктивність методу оцінювання ризику ГРВ, проте слід урахувати, що FMF(+)-жінки отримували для профілактики ацетилсаліциловою кислотою, а FMF(-) – ні. Цілком імовірно, що за відсутності такої частота ГРВ у групі FMF(+)-жінок була б вище і відповідно показник RR був би достовірний. З іншого боку, ацетилсаліцилова кислота,

призначена своєчасно, виявилася ефективною менш ніж у половині випадків.

І ще необхідно звернути увагу на таке: асоційовані з вагітністю ГР виявлялися у раніше нормотензивних жінок частіше, ніж у хворих на догестаційну гіпертензію. Цей факт можна пояснити ретельнішою увагою лікарів до тих вагітних, які мають догестаційну хронічну гіпертензію. Проте для з'ясування справжніх причин такого, на перший погляд, парадоксального феномену, треба провести спеціальне наукове дослідження.

Якщо не розподіляти 40 вагітних на FMF(+) та FMF(-), то загальна кількість ПЕ у цих спостереженнях становить 12, а частота – 30 %. Це суттєво більше, ніж зазвичай спостерігається у популяції, що можна пояснити особливим складом пацієнток, описаним вище у Матеріалах та методах.

Про те ж саме свідчить однакова кількість ранніх та пізніх ПЕ – по 6 випадків, хоча у популяції перших має бути значно менше, ніж других. Важливо зазначити, що з тих 6 випадків, у яких згодом розвинулася рання ПЕ, лише у двох вагітні вживали ацетилсаліцилову кислоту, а з 6 випадків пізньої ПЕ ацетилсаліцилову кислоту призначали у 5, тобто майже в усіх. Цей факт опосередковано підтверджує дуже низьку ефективність ацетилсаліцилової кислоти для попередження пізньої ПЕ.

Проведений аналіз зв'язку ГРВ із паритетом вагітності продемонстрував таке: з 16 першовагітних жінок різні варіанти ГРВ мали 8, частота становила 50 %, що значно перевищувало аналогічні показники у 24 повторновагітних – 7 і 29,2 % відповідно. Ще наочнішою є відмінність частоти ПЕ: у першовагітних – 43,8 %, у повторновагітних – 20,8 %. У цій частині спостереження підтверджують добре відомий факт про вищий ризик розвитку ПЕ за першої вагітності порівняно з наступними.

Безпосередньою метою даного дослідження є з'ясування предиктивної цінності, надійності, значущості співвідношення sFlt-1:PlGF, тож увесь подальший аналіз присвячено саме цьому. У табл. 4 наведено медіану та 25-й і 75-й процентилі sFlt-1:PlGF у різні терміни вагітності залежно від подальшого розвитку ПЕ.

Представлені дані дозволяють напевно стверджувати, що визначати співвідношення sFlt-1:PlGF у терміні менше 27 тиж недоцільно: усі значення практично не відрізняються в обох групах. На практиці це означає, що показник, визначений до 27 тиж гестації, за відсутності явних клінічних ознак ПЕ жодним чином не допомагає лікарю передбачити її розвиток у подальші терміни вагітності. А починаючи від 27 тиж, навпаки, показники достовірно різняться між тими, у кого вже є або розвинеться незабаром ПЕ, і тими, у кого цього ускладнення до кінця вагітності не буде. Слід звернути увагу, що у терміні 31–34 тиж гестації відмінності sFlt-1:PlGF мають найвищий рівень статистичної значущості.

На наступному етапі аналізу розраховували відносний ризик (RR) ПЕ у разі перевищення у вагітних загальноприйнятих порогових значень співвідношен-

Таблиця 2

Співвідношення sFlt-1:PIGF і відомості про плацента-асоційовані ускладнення та наслідки вагітності в обстежених жінок

Номер спостереження	sFlt-1: PIGF	Термін визначення, тиж + дні	Вік, роки		Відомості про вагітну			Асоційовані з вагітністю гіпертензивні розлади	ЗРП	Пологи		Новонароджені		
			Вік, роки	Паритет	Вагітність	Пологи	Догестаційна гіпертензія			Термін, тиж + дні	Спосіб	Маса тіла, г	Зріст, см	Оцінка за Апгар, бали
1	319,8	29+6	32	1	1	Hi	ПЕРТ	+	30+3	КРУ	1400	42	5-6	
2	13,02	24+4	30	1	1	Hi	-	-	40+1	ПШ	3020	52	8-9	
3	2,38	24+1	26	2	2	Hi	-	-	40+4	ПШ	3680	54	9-10	
4	3,63	23+2	31	1д	1	Hi	ПЕ	I+	37+0	КР	I-2000 II-2440	I-46 II-48	I-8-9 II-8-9	
5	33,94	32+3	23	2д, зів	2	Hi	ПЕТ	I-	35+3	КРУ	I-2310 II-2430	I-47 II-47	I-6-7 II-7-8	
6	3,619	25+6	30	1	1	Hi	-	-	40+4	ПШ	3600	56	7-8	
7	1,748	28+6	39	3	3	Hi	ГГ	-	39+4	ПШ	3570	55	8-9	
8	1,44	25+4	37	2	2	Так	-	-	39+4	КР	4330	57	8-9	
9	2,967	25+0	34	2	1	Hi	-	-	41+4	ПШ	3910	54	8-9	
10	4,83	24+5	24	1	1	Hi	-	+	36+3	ПШ	2520	48	8-9	
11	1,66	27+4	32	2д	1	Hi	-	I-	36+6	ПШі	I-2200 II-2690	I-50 II-51	I-6-7 II-7-8	
12	22,07	32+2	35	2	2	Так	ПЕ	-	37+6	ПШі	2870	50	7-8	
13	19,39	31+6	33	2	1	Hi	ГГ	-	41+4	ПШ	2900	51	6-7	
14	166,1	30+4	29	2	1	Hi	-	+	36+0	ПШ	1670	43	7-8	
15	12,43	32+6	32	1	1	Так	-	-	40+2	ПШ	3950	56	8-9	
16	2,63	30+5	32	1	1	Hi	-	-	38+3	КР	3170	53	8-9	
17	1,694	28+3	36	3	1	Так	-	-	39+5	ПШ	3410	55	8-9	
18	3,251	24+4	31	2	2	Hi	-	-	38+1	КР	2780	48	8-9	
19	234,17	36+0	35	1	1	Hi	ПЕ	+	36+4	ПШі	2170	46	8-9	
20	51,97	35+6	25	1	1	Hi	ПЕ	-	37+6	ПШ	3310	53	8-9	
21	2,023	25+1	38	3	3	Hi	-	-	38+5	ПШ	3010	50	9-10	
22	238,5	35+3	42	3	3	Так	-	-	38+0	КР	3360	54	9-10	
23	4,26	35+3	37	5	3	Так	-	-	37+0	ПШ	3090	53	8-9	
24	0,402	29+6	34	3	3	Hi	-	-	38+5	КР	3260	53	9-10	
25	5,15	30+0	36	4	2	Так	-	-	40+0	ПШі	3010	50	9-10	
26	1152	34+0	28	1	1	Hi	ПЕРТ	+	34+2	КРУ	1800	47	7-8	
27	3,686	28+6	29	3	2	Hi	-	-	40+4	ПШ	3490	54	9-10	
28	1,611	24+5	32	1	1	Так	-	+	38+2	КР	2650	49	8-9	
29	45,5	38+5	25	1	1	Hi	ГГ	-	41+2	КРУ	4280	58	8-9	
30	331,1	32+6	51	4, зів	1	Hi	ПЕРТ	+	34+0	КРУ	2280	47	7-8	
31	97,16	34+6	29	1	1	Hi	-	+	40+3	ПШ	2650	49	8-9	
32	1057	32+6	37	4	2	Hi	ПЕРТ	+	33+0	КРУ	1640	44	6-7	
33	26,53	34+0	37	3	3	Hi	-	+	35+2	ПШ	2020	46	7-8	
34	8,9	36+1	24	1	1	Так	-	-	40+0	ПШ	3770	53	8-8	
35	833,1	29+5	37	4	1	Hi	-	-	30+0	КРУ	970	34	5-6	
36	0,477	33+3	28	2	1	Так	-	+	37+0	ПШі	2290	47	8-9	
37	7,17	33+1	48	6, зів	2	Так	-	+	35+5	КРУ	2200	48	7-7	
38	452,3	31+4	29	1	1	Hi	ПЕР	-	31+6	КРУ	1380	43	6-7	
39	612,5	35+0	40	3	2	Hi	ПЕРТ	+	35+2	КРУ	1680	44	6-7	
40	229	36+5	30	1	1	Так	ПЕ	-	38+0	ПШ	4020	56	8-8	

Примітки: ЗРП – затримка росту плода; ГГ – гестаційна гіпертензія; ПЕ – преєклампсія, р – рання, т – тяжка (якщо не зазначено «р» чи «т»); ПЕ була помірна, пізня); КР – кесарів розтин, у – ургентний (якщо не зазначено «у», КР був плановий); ПШ – пологи через природні шляхи, і – індуковані (якщо не зазначено «і», пологи були спонтанні); зів – запліднення in vitro; д – двійня.

Таблиця 3
Результати кількарізкових досліджень співвідношення sFlt-1:PIGF в обстежених вагітних

Номер спостереження	sFlt-1:PIGF	Термін визначення, тиж + дні
24	0,51	25+0
	0,402	29+6
25	3,57	25+3
	5,15	30+0
26	471,01	33+4
	1152	34+0
27	5,061	24+1
	3,686	28+6
28	3,626	20+6
	1,611	24+5
29	46,37	37+4
	45,5	38+5
30	181,2	31+0
	331,1	32+6
31	137,5	33+2
	97,16	34+6
32	37,02	23+6
	220,8	29+6
	1057	32+6
33	3,29	26+2
	4,918	30+1
	26,53	34+0
34	6,13	25+3
	2,597	29+3
	8,9	36+1
35	132	24+0
	344,6	26+1
	608,7	29+0
	833,1	29+5
36	7,2	25+0
	22,66	28+6
	44,16	31+2
	0,477	33+3
37	22,47	24+0
	5,988	27+6
	8,719	29+6
	7,17	33+1
38	23,35	27+3
	146,7	29+2
	192,7	30+6
	452,3	31+4
39	11,51	25+1
	56,9	28+6
	312,8	31+0
	174,7	32+5
40	612,5	35+0
	3,504	22+6
	94,67	34+1
	670	35+2
	383,09	35+5
	229	36+5

ня sFlt-1:PIGF (див. табл. 1) у термінах до та після 34 тиж. Для цього розрахунку застосовано таблицю сполученості (табл. 5).

З табл. 5 видно, що високий рівень співвідношення sFlt-1:PIGF, визначений як до 34 тиж, так і пізніше, зумовлює істотно вищий ризик розвитку ПЕ – у понад 4 рази. Проте у терміні вагітності до 34 тиж, судячи з ДІ, цей результат є статистично значущим, а після 34 тиж проявляється у формі явної тенденції. Це можна пояснити недостатньою кількістю досліджень у пізні терміни вагітності. При цьому чутливість показника «sFlt-1:PIGF ≥ 110 » після 34 тиж навіть вище за «sFlt-1:PIGF ≥ 38 » до 34 тиж, а специфічність є досить високою в обох випадках.

Як було зазначено вище, у 17 вагітних sFlt-1:PIGF визначали неодноразово (див. Матеріали та методи). Аналіз цих даних (див. табл. 3) засвідчив, що у 7 пацієнток співвідношення у динаміці вагітності збільшувалося, що є цілком природним, очікуваним; у 5 – знижувалося, що теоретично дуже складно пояснити; ще у 5 жінок коливання були не закономірні – то в бік збільшення, то зменшення.

Проте встановлено, що будь-які за характером коливання у межах низьких значень (<38) у жодному разі не асоціювалися з розвитком ПЕ (спостереження №№ 24, 25, 27, 28, 33, 34, 37). У трьох з цих випадків маса плода була меншою за 10-й процентиль, тобто були підстави для діагностики SGA – малий для гестаційного віку, але здоровий плід (спостереження №№ 28, 33, 37). Коливання у діапазоні низьких і проміжних значень спостерігалися у 2 випадках (№№ 29,36), у широкому діапазоні з включенням високих цифр – у 8 (№№ 26, 30, 31, 32, 35, 38, 39, 40). В останній групі тільки у 2 (25 %) випадках не було ГРВ, у решти 6 (75 %) виникла ПЕ.

Слід звернути увагу, що у переважної більшості з тих жінок, у яких у подальшому розвинулася ПЕ (4 з 6), результат першого визначення був низький, і лише наступні дослідження продемонстрували високі значення sFlt-1:PIGF.

Отже, можна зробити висновок, що у разі високого рівня співвідношення при першому визначенні повторне робити непотрібно, а у випадках низького рівня співвідношення при першому визначенні повторні мають клінічну доцільність.

Проаналізовано також предиктивне значення співвідношення sFlt-1:PIGF щодо СЗРП – іншого варіанта клінічних проявів плацентарної дисфункції, причому ізольованого та у поєднанні з ГРВ (табл. 6).

Аналіз співвідношення sFlt-1:PIGF у випадках нормального розвитку плода та у разі формування СЗРП – ізольованого і у поєднанні з ГРВ зафіксував, що проведення дослідження у відносно ранні терміни має велике клінічне значення і дозволяє з високим ступенем вірогідності передбачити розвиток плацентарної дисфункції. Водночас, визначення співвідношення sFlt-1:PIGF після 34 тиж гестації вже неінформативне і фактично позбавлено сенсу.

Ще один важливий момент практичної користі визначення співвідношення sFlt-1:PIGF – можливість орієнтовно оцінити тривалість даної вагітності.

Таблиця 4

Співвідношення sFlt-1:PIGF у різні терміни вагітності залежно від подальшого розвитку ПЕ

Термін дослідження	З преєклампсією			Без преєклампсії			U	p
	Me	Q ₁	Q ₃	Me	Q ₁	Q ₃		
23–26 тиж	7,6	3,5	30,6	3,6	2,1	6,9	20,0	0,3
27–30 тиж	146,7	39,5	201,0	4,8	1,7	58,5	9,0	0,05*
31–34 тиж	316,3	119,2	871,5	5,0	2,0	38,0	11,0	0,001*
>34 тиж	452,3	143,1	641,3	36,0	7,7	132,5	0,3	0,03*

Примітки: Me – медіана; Q₁ – 25-й центиль, Q₃ – 75-й центиль; U – критерій Манна-Уїтні; p – рівень статистичної значущості; * – відмінності між групою з ПЕ та без ПЕ статистично значущі.

Таблиця 5

Відносний ризик розвитку ПЕ у вагітних з перевищенням порогових значень співвідношення sFlt-1:PIGF

Термін, тиж	Показник sFlt-1:PIGF	Преєклампсія		F; p	φ; p	RR	95 % ДІ	Se	Sp
		Так	Ні						
< 34	≥ 38	5	3	0,016; 0,016	0,49; 0,07	4,6	1,4–14,9	0,63	0,86
	< 38	3	19						
≥ 34	≥ 110	3	1	0,19; 0,12	0,58; 0,04	4,5	0,7–29,4	0,75	0,83
	< 110	1	5						

Примітки: F – точний критерій Фішера; φ – коефіцієнт кореляції; RR – відносний ризик; 95 % ДІ – довірчий інтервал; Se – чутливість; Sp – специфічність; p – рівень статистичної значущості.

Таблиця 6

Співвідношення sFlt-1:PIGF у різні терміни вагітності залежно від подальшого розвитку синдрому затримки росту плода

Варіант плацентарної дисфункції		Співвідношення sFlt-1:PIGF									
		< 34 тиж					> 34 тиж				
		Me	Q ₁	Q ₃	U	p	Me	Q ₁	Q ₃	U	p
СЗРП	Так	44,2	6,0	325,5	33,0	0,001	165,7	44,2	517,9	10,0	0,76
	Ні	2,8	1,7	4,8			48,7	7,7	346,4		
СЗРП+ГРВ	Так	256,3	20,1	875,5	18,0	0,001	423,3	234,2	423,3	2,0	0,18
	Ні	3,3	1,7	9,8			48,7	48,7	13,3		

Примітки: СЗРП – синдром затримки росту плода; ГРВ – гіпертензивні розлади вагітних; Me – медіана; Q₁ – 25-й центиль, Q₃ – 75-й центиль; U – критерій Манна-Уїтні; p – рівень статистичної значущості.

Таблиця 7

Зв'язок рівня sFlt-1:PIGF з кількістю днів до пологів

Співвідношення sFlt-1:PIGF		Кількість днів до пологів				
		Me	Q ₁	Q ₃	U; p	ρ; p
До 34 тиж	< 38(n=21)	81,0	62,5	96	0,01; 0,0001	– 0,7; 0,0001
	> 38(n=8)	3,0	2,0	19,8		
34+ тиж	< 110(n=6)	15,0	9,5	29,0	4,0; 0,11	– 0,38; 0,28
	> 110(n=4)	6,0	2,5	14,8		

Примітки: Me – медіана; Q₁ – 25-й центиль, Q₃ – 75-й центиль; U – критерій Манна-Уїтні; p – рівень статистичної значущості; ρ – коефіцієнт кореляції Спірмена.

Іншими словами, скільки ще можна пролонгувати вагітність, скільки часу залишається до того моменту, коли ризик для матері або плода стане неприйнятним і треба вдатися до розродження.

Було проведено ретроспективне зіставлення рівня sFlt-1:PIGF із кількістю днів від дати дослідження до пологів (табл. 7). (У дужках зазначимо, що що частину розрахунків проведено щодо 39, а не 40 випадків, оскільки одна з обстежених пацієнток була екстрено розроджена в іншому стаціонарі не з приводу ГРВ або СЗРП.) Установлено сильний зворотний коре-

ляційний зв'язок (ρ = – 0,7) між значенням sFlt-1:PIGF і кількістю днів від дати дослідження до пологів на рівні значущості 0,0001. Проте ця закономірність статистично доведена для випадків проведення дослідження до 34 тиж, а після 34 тиж результат не такий переконливий, що, ймовірно, пов'язано з недостатньою кількістю спостережень. Можливо, з їхнім збільшенням результат буде статистично значущим.

Отже, проведені дослідження свідчать про певну складність і неоднозначність оцінювання рівня sFlt-1:PIGF для прийняття клінічних рішень.

ВИСНОВКИ

1. Прогностична цінність загальноприйнятого способу оцінювання ризику розвитку преєклампсії (ПЕ) і профілактична ефективність ацетилсаліцилової кислоти є низькими.

2. За відсутності клінічних ознак ПЕ визначення співвідношення sFlt-1:PlGF з метою предикції у терміні менше 27 тиж гестації не інформативне, отже – не рекомендується.

3. Якщо у терміні до 34 тиж співвідношення sFlt-1:PlGF >38, відносний ризик розвитку ПЕ становить 4,6 (95 % ДІ: 1,4–14,9).

4. Якщо під час першого визначення співвідношення sFlt-1:PlGF високе, повторювати визначення у динаміці недоцільно. У разі низького значення sFlt-1:PlGF за обґрунтованої підозри на розвиток ПЕ у подальшому повторне дослідження може допомогти прийняти адекватне клінічне рішення.

5. Визначення співвідношення sFlt-1:PlGF з метою предикції або підтвердження затримки росту плода у терміні до 34 тиж є клінічно обґрунтованим та інформативним.

6. Між співвідношенням sFlt-1:PlGF і кількістю днів до пологів існує сильний зворотний зв'язок.

Відомості про авторів

Пилипенко Анастасія Володимирівна – аспірантка, Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, м. Київ; тел.: (044) 205-48-07. *E-mail: PylipenkoNastya@ukr.net*

ORCID: 0000-0001-6830-0040

Медведь Володимир Ісаакович – завідувач, відділення внутрішньої патології вагітних, ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України», м. Київ; тел.: (044) 483-61-67. *E-mail: vladimirmedved@ukr.net*

ORCID: 0000-0002-4283-1211

Information about the authors

Pylypenko Anastasiia V. – MD, PhD student, Shupyk National Healthcare University of Ukraine of Postgraduate Education, Kyiv; tel.: (044) 205-48-07. *E-mail: PylipenkoNastya@ukr.net*

ORCID: 0000-0001-6830-0040

Medved Volodymyr I. – Head, Department of Internal Pathology of Pregnant Women, State Institute «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after Academician O.M. Lukyanova National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kyiv; tel.: (044) 483-61-67. *E-mail: vladimirmedved@ukr.net*

ORCID: 0000-0002-4283-1211

ПОСИЛАННЯ

1. Ministry of Health of Ukraine. Unified clinical protocol of primary, secondary (specialized) and tertiary (highly specialized) medical care «Hypertensive disorders during pregnancy, childbirth and the postpartum period». 2022. Order No. 151. 2022 Jan 24.
2. Zeisler H, Llurba E, Chantraine FJ, Vatish M, Staff AC, Sennstrom M, et al. Soluble fms-like tyrosine kinase-1 to placental growth factor ratio: ruling out pre-eclampsia for up to 4 weeks and value of retesting. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2019;53(3):367-75. doi: 10.1002/uog.19178/.
3. Poon LC, Galindo A, Surbek D, Chantraine F, Stepan H, Hyett J, et al. From first-trimester screening to risk stratification of evolving pre-eclampsia in second and third trimesters of pregnancy: comprehensive approach. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2020;55(1):5-12. doi: 10.1002/uog.21869.
4. Arad A, Nammouz S, Nov Y, Ohel G, Bejar J, Vadasz Z. The Expression of neuropilin-1 in human placentas from normal and preeclamptic pregnancies. *Int J Gynecol Pathol.* 2017;36(1):42-9. doi: 10.1097/PGP.0000000000000283.
5. Gobble RM, Groesch KA, Chang M, Torry RJ, Torry DS. Differential regulation of human PlGF gene expression in trophoblast and nontrophoblast cells by oxygen tension. *Placenta.* 2009;30(10):869-75. doi: 10.1016/j.placenta.2009.08.003.
6. Saffer C, Olson G, Boggess KA, Beylerlein R, Eubank C, Sibai BM. Determination of placental growth factor (PlGF) levels in healthy pregnant women without signs or symptoms of preeclampsia. *Pregnancy Hypertens.* 2013;3(2):124-32. doi: 10.1016/j.preghy.2013.01.004.
7. Levine RJ, Maynard SE, Qian C, Lim KH, England LJ, Yu KF, et al. Circulating angiogenic factors and the risk of preeclampsia. *N Engl J Med.* 2004;350(7):672-83. doi: 10.1056/NEJMoa031884.
8. Maynard SE, Venkatesha S, Thadhani R, Karumanchi SA. Soluble Fms-like tyrosine kinase 1 and endothelial dysfunction in the pathogenesis of preeclampsia. *Pediatr Res.* 2015;57(5Pt2):1-7. doi: 10.1203/01.PDR.0000159567.85157.B7.
9. Hornig C, Barleon B, Ahmad S, Vuorela P, Ahmed A, Weich HA. Release and complex formation of soluble VEGFR-1 from endothelial cells and biological fluids. *Labo Invest.* 2000;80(4):443-54. doi: 10.1038/labinvest.3780050.
10. Koga K, Osuga Y, Yoshino O, Hirota Y, Ruimeng X, Hirata T, et al. Elevated serum soluble vascular endothelial growth factor receptor 1 (sVEGFR-1) levels in women with preeclampsia. *J Clin Endocrinol Metabol.* 2003;88(5):2348-51. doi: 10.1210/jc.2002-021942.
11. Shibata E, Rajakumar A, Powers RW, Larkin RW, Gilmour C, Bodnar LM, et al. Soluble fms-like tyrosine kinase 1 is increased in preeclampsia but not in normotensive pregnancies with small-for-gestational-age neonates: relationship to circulating placental growth factor. *J Clin Endocrinol Metabol.* 2005;90(8):4895-903. doi: 10.1210/jc.2004-1955.
12. Wikstr m AK, Larsson A, Eriksson UJ, Nash P, Nord n-Lindeberg S, Olovsson M. Placental growth factor and soluble FMS-like tyrosine kinase-1 in early-onset and late-onset preeclampsia. *Obstet Gynecol.* 2007;109(6):1368-74. doi: 10.1097/01.AOG.0000264552.85436.a1.
13. Levine RJ, Maynard SE, Qian C, Lim KH, England LJ, Yu KF, et al. Circulating angiogenic factors and the risk of preeclampsia. *N Engl J Med.* 2004;350(7):672-83. doi: 10.1056/NEJMoa031884.
14. Vuorela P, Helske S, Hornig C, Alitalo K, Weich H, Halmesm ki E. Amniotic fluid-soluble vascular endothelial growth factor receptor-1 in preeclampsia. *Obstet Gynecol.* 2000;95(3):353-7. doi: 10.1016/s0029-7844(99)00565-7.
15. Verlohren S, Herraiz I, Lapaire O, Schlembach D, Zeisler H, Calda P, et al. New gestational phase-specific cutoff values for the use of the soluble fms-like tyrosine kinase-1/placental growth factor ratio as a diagnostic test for preeclampsia. *Hypertension.* 2014;63(2):346-52. doi: 10.1161/HYPERTENSION.113.01787.
16. Sunderji S, Gaziano E, Wothe D, Rogers LC, Sibai B, Karumanchi SA, et al. Automated assays for sVEGF R1 and PlGF as an aid in the diagnosis of preterm preeclampsia: a prospective clinical study. *Am J Obstet Gynecol.* 2010;202(1):40.e1-40.e7. doi: 10.1016/j.ajog.2009.07.025.
17. Herraiz I, Llurba E, Verlohren S, Galindo A, Spanish Group for the Study of Angiogenic Markers in Preeclampsia. Update on the Diagnosis and Prognosis of Preeclampsia with the Aid of the sFlt-1/PlGF Ratio in Singleton Pregnancies. *Fetal Diagn Ther.* 2018;43(2):81-9. doi: 10.1159/000477903.
18. Vidaeff AC, Saade GR, Sibai BM. Preeclampsia: the need for a biological definition and diagnosis. *Am J Perinatol.* 2021;38(9):976-82. doi: 10.1055/s-0039-1701023.
19. Zeisler H, Llurba E, Chantraine F, Vatish M, Staff AC, Sennstr m M, et al. Predictive value of the sFlt:PLGF ratio in women with suspected preeclampsia. *New Engl J Med.* 2016;374(1):13-22. doi: 10.1056/NEJMoa1414838.
20. Chappel LC, Duckworth S, Seed PT, Melanie G, Jenny M, Mackillop L, et al. Diagnostic accuracy of pla-

- central growth factor in women with suspected preeclampsia: a prospective multicenter study. *Circulation*. 2013;128(19):2121-31. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.003215.
21. Hund M, Verhagen-Kamerbeek W, Reim M, Messinger D, van der Does R, Stepan H. Influence of the sFlt/PLGF ratio on clinical decision-making in women with suspected preeclampsia-the PreOS study protocol. *Hypertens Pregnancy*. 2015;34(1):102-15. doi: 10.3109/10641955.2014.982331.
22. Cerdeira AS, O'Sullivan J, Ohuma EO, Harrington D, Szafranski P, Black R, et al. Randomized interventional study on prediction of preeclampsia/eclampsia in women with suspected preeclampsia: INSPIRE. *Hypertension* 2019;74(4):983-90. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.12739.
23. Levine RJ, Lam C, Qian C, Yu KF, Maynard SE, Sachs BP, et al. Soluble endoglin and other circulation antiangiogenic factors in preeclampsia. *N Engl J Med*. 2006;355(10):992-1005. doi: 10.1056/NEJMoa055352.
24. Romero R, Nien JK, Espinoza J, Todem D, Fu W, Chung H, et al. A longitudinal study of angiogenic(placental growth factor) and anti-angiogenic(soluble endoglin and soluble vascular endothelial growth factor receptor-1) factors in normal pregnancy and patients destined to develop preeclampsia and deliver a small for gestational age neonate. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2008;21(1):9-23. doi: 10.1080/14767050701830480.
25. Verlohren S, Herraiz I, Lapaire O, Schlembach D, Zeisler H, Calda P, et al., New gestational phase-specific cutoff values for the use of the soluble fms-like tyrosine kinase-1/placental growth factor ratio as a diagnostic test for preeclampsia. *Hypertension*. 2014;63(2):346-52. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.01787.
26. Rana S, Powe CE, Salahuddin S, Verlohren S, Perschel FH, Levine RJ, et al. Angiogenic factors and the risk of adverse outcomes in women with suspected preeclampsia. *Circulation*. 2012;125(7):911-9. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.054361.
27. Perdigo JL, Chinthala S, Mueller A, Minhas R, Ramadan H, Nasim R, et al. Angiogenic factors estimation as a warning sign of preeclampsia-related peripartum morbidity among hospitalized patients. *Hypertension*. 2019;73(4):868-77. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.12205.
28. Malshe AK, Sibai BM. Angiogenic and antiangiogenic markers for prediction and risk classification of preeclampsia. *Clin Obstet Gynecol*. 2017;60(1):134-40. doi: 10.1097/GRF.000000000000267.
29. Chaiworapongsa T, Romero R, Korzeniewski SJ, Cortez JM, Pappas A, Tarca AL, et al. Plasma concentrations of angiogenic/anti-angiogenic factors have prognostic value in women presenting with suspected preeclampsia to the obstetrical triage area: a prospective study. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2014;27(2):132-44. (2013). doi: 10.3109/14767058.2013.806905.
30. Moore AG, Young H, Keller JM, Ojo LR, Yan J, Simas TA, et al. Angiogenic biomarkers for prediction of maternal and neonatal complications in suspected preeclampsia. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2012;25(12):2651-7. doi: 10.3109/14767058.2012.713055.
31. Bhide A, Acharya G, Bilardo CM, Brezinka C, Cafici D, Hernandez-Andrade E, et al. Trudinger, ISUOG practice guidelines: use of Doppler ultrasonography in obstetrics. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2013;41(2):233-9. doi: 10.1002/ug.12371.
32. Brown MA, Magee LA, Kenny LC, Karumanchi SA, McCarthy FP, Saito S. Hypertensive Disorders of Pregnancy ISSHP Classification, Diagnosis, and Management Recommendations for International Practice. *Hypertension*. 2018;72(1):24-43. doi: epub/10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.10803.

Стаття надійшла до редакції 03.10.2022. – Дата першого рішення 07.10.2022. – Стаття подана до друку 18.11.2022

Клінічні аспекти безпліддя у жінок з тиреоїдною патологією

Д.Ю. Берая

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

МЦ «Гармонія здоров'я», м. Київ

Київський медичний університет

Мета дослідження: вивчення основних клінічних аспектів безпліддя у жінок із різними варіантами тиреоїдної патології. **Матеріали та методи.** Проведено клінічне скринінгове обстеження 496 жінок з безпліддям (основна група), з яких у 238 діагностовано різну тиреоїдну патологію, та 80 жінок з тиреоїдною патологією без порушень репродуктивної функції (контрольна група).

Результати. У 49,4 % обстежених жінок діагностовано первинне безпліддя, у 50,6 % пацієток – вторинне. Жіноче безпліддя діагностували у 327 (65,9 %) пацієток, чоловіче – у 126 (25,4 %) жінок; безпліддя неясного генезу встановлено під час обстеження у 43 подружніх пар (8,7 %). У структурі причин жіночого безпліддя переважав трубно-перитонеальний фактор (37 %), частота зовнішнього генітального ендометріозу становила 36,4 %, ендокринного фактора – 23,2 %, маткового – 3,4 %. У 23,8 % жінок відзначено поєднання факторів безпліддя.

Результати вивчення репродуктивного анамнезу засвідчили, що у 251 пацієтки з вторинним безпліддям в анамнезі є 279 вагітностей. Сприятливий результат у формі термінових неускладнених пологів встановлений лише у 48 (19,1 %) пацієток; перші термінові пологи відбулися у 28 (11,1 %) жінок, другі пологи – у 16 (6,4 %) пацієток. Вагітність закінчилася передчасними пологами у 27 (10,7 %) жінок, штучними абортми – у 41 (16,3 %), мимовільними викиднями – у 58 (23,1 %), у 41 з них (16,3 %) реєстрували один мимовільний викидень; вагітність, що не розвивається, констатовано у 57 (22,7 %) пацієток, позаматкову вагітність – у 19,1 %.

Порівняльне оцінювання результатів тиреоїдного скринінгу у жінок із безпліддям і у фертильних жінок продемонструвало, що поширеність тиреоїдної патології у пацієток із безпліддям була у 3,8 раза вищою порівняно з фертильними жінками (48 % і 12,5 % відповідно). У структурі патології щитоподібної залози в обох групах переважало носійство антитіл до тиреопероксидази поєднано з ехо-ознаками аутоімунного тиреоїдиту, що у 2,8 раза частіше діагностують у групі безпліддних жінок порівняно з фертильними (24 % і 8,7 % відповідно).

Висновки. Поширеність тиреоїдної патології у пацієток із безпліддям у 3,8 раза більша порівняно з фертильними жінками. У жінок із вторинним безпліддям у структурі репродуктивних результатів переважає невиношування вагітності у I триместрі.

Ключові слова: безпліддя, тиреоїдна патологія, клінічні аспекти.

Women have clinical aspects of infertility with thyroid pathology

D. Yu. Beraya

The objective: to study the main clinical aspects of infertility in women with various variants of thyroid pathology.

Materials and methods. A clinical screening examination of 496 women with infertility (main group), of which 238 were diagnosed the various thyroid pathologies, and 80 women with thyroid pathology without reproductive function disorders (control group) was carried out.

Results. Primary infertility was diagnosed in 49.4 % of examined women, and secondary infertility – in 50.6 % of patients. Female infertility was diagnosed in 327 (65.9 %) patients, male infertility in 126 (25.4 %) women; infertility of unknown genesis was established during the examination of 43 married couples (8.7 %). In the structure of the causes of female infertility, the tubal-peritoneal factor prevailed (37 %), the frequency of external genital endometriosis was 36.4 %, the endocrine factor – 23.2 %, and the uterine factor – 3.4 %. A combination of infertility factors was determined in 23.8 % of women.

The results of studying the reproductive history showed that 251 patients with secondary infertility have a history of 279 pregnancies. The positive obstetrical outcomes such as term uncomplicated childbirth was established only in 48 (19.1 %) patients; the first term birth occurred in 28 (11.1 %) women, the second birth – in 16 (6.4 %) patients. Pregnancy ended with premature birth in 27 (10.7 %) women, induced abortions – in 41 (16.3 %), spontaneous abortions – in 58 (23.1 %), 41 of them (16.3 %) had one spontaneous abortion; missed abortion – in 57 (22.7 %) patients, ectopic pregnancy – in 19.1 %.

A comparative evaluation of thyroid screening results in infertile and fertile women demonstrated that the prevalence of thyroid pathology in infertile patients was 3.8 times higher compared to fertile women (48 % and 12.5 %, respectively). In the structure of the thyroid gland pathology in both groups the presence of antibodies to thyroperoxidase combined with echo signs of autoimmune thyroiditis prevailed, which is 2.8 times more often diagnosed in the group of infertile women compared to fertile women (24 % and 8.7 %, respectively).

Conclusions. The prevalence of thyroid pathology in patients with infertility is 3.8 times higher compared to fertile women. In women with secondary infertility pregnancy loss in the I trimester of gestation is dominated in the structure of reproductive outcomes.

Keywords: infertility, thyroid pathology, clinical aspects.

Частота безплідного шлюбу, за даними дослідників, становить від 10 до 20 % [1–7]. Проблема взаємозв'язку порушень репродуктивної функції і патології щитоподібної залози (ЩЗ) активно обговорюється у науковій літературі [8–14]. З одного боку, це зумовлено високою поширеністю безпліддя у шлюбі (до 15–17 %), яке, незважаючи на сучасні досягнення у сфері репродукції людини, не має тенденції до зниження [15–20]. З іншого боку, захворювання ЩЗ посідають перше місце у структурі ендокринної патології у жінок репродуктивного віку [21–25].

Отже, актуальним є вивчення частоти і структури тиреоїдних порушень у жінок з безпліддям, особливостей реалізації репродуктивної функції у пацієнток з верифікованою патологією ЩЗ, що і зумовило доцільність проведення даного дослідження.

Мета дослідження: вивчення основних клінічних аспектів безпліддя у жінок із різними варіантами тиреоїдної патології.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Для досягнення поставленої мети було проведено клінічне скринінгове обстеження 496 жінок з безпліддям (основна група), з яких у 238 діагностовано різну тиреоїдну патологію, та 80 жінок з тиреоїдною патологією, але без порушень репродуктивної функції (контрольна група).

Критерії включення до основної групи: репродуктивний вік, безпліддя, наявність тиреоїдної патології.

Критерії виключення: наявність екстрагенітальної патології у стадії суб- та декомпенсації; підозра або наявність злоякісних новоутворень.

До комплексу проведених досліджень були включені клінічні, ехографічні, біохімічні, ендокринологічні та статистичні.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Вік пацієнток досліджуваної групи коливався від 18 до 45 років і у середньому становив $32,1 \pm 2,8$ року, вік фертильних жінок – $31,7 \pm 1,3$ року. Переважаюча більшість жінок з безпліддям були в активному репродуктивному віці (30–34 роки – 39,4 %, 35–39 років – 24,4 %).

Аналіз особливостей спадковості 496 пацієнток визначив, що найбільш поширеною екстрагенітальною патологією у близьких родичів були серцево-судинні захворювання: артеріальна гіпертензія виявлена у родинному анамнезі у 27,6 % пацієнток, ішемічна хвороба серця – у 12,9 % жінок. Цукровий діабет відзначений у родинному анамнезі у близьких родичів у 8,5 % пацієнток, бронхіальна астма – у 4,4 % жінок. Онкологічні захворювання виявлені у родинному анамнезі у 56 (11,3 %) хворих, у тому числі рак грудної залози (2,0 %), рак органів травного тракту (3,0 %), рак яєчників – у 7 (1,4 %) жінок, рак ЩЗ (4,0 %).

На особливу увагу заслуговує факт наявності у родинному анамнезі захворювань ЩЗ у 147 (29,6 %) жінок з безпліддям, тоді як серед фертильних жінок патологія ЩЗ у родинному анамнезі відзначена лише у 6 (7,5 %) жінок ($p < 0,05$).

Найчастіше в анамнезі фіксували дитячі інфекції: вітряну віспу (38,9 %), кір (15,1 %), краснуху (22,8 %), епідемічний паротит (15,9 %). Захворювання органів травної системи відзначено в анамнезі у 26,8 % пацієнток, патологія органів дихання – у 25,4 %, серцево-судинної системи – у 20,7 %, сечовидільної системи – у 11,1 %, ендокринної системи – у 8,8 % жінок.

Слід зазначити, що 92 (18,5 %) жінки з безпліддям інформували про патологію ЩЗ в анамнезі, проте, як продемонструвало подальше обстеження, частка пацієнток з патологією ЩЗ виявилася істотно вищою – 238 (47,9 %) жінок.

Генітальний ендометріоз відзначено в анамнезі у 31,8 %, синдром полікістозних яєчників (СПКЯ) – у 10,1 %, міома матки – у 15,9 %, аденоміоз – у 6,4 %, фіброзно-кістозна мастопатія – у 10,7 %, хронічний сальпінгофорит – у 10,3 %, ектопія шийки матки – у 12,1 % пацієнток. Серед перенесених генітальних інфекцій були вказівки на уреоплазмоз (5,1 %), хламідіоз (4,6 %), мікоплазмоз (2,2 %), трихомоніаз (1,6 %).

Гінекологічні операції були в анамнезі у 62,8 % пацієнток, у тому числі реконструктивно-пластичні операції на маткових трубах (24,2 %), коагуляція вогнищ ендометріозу (9,9 %), тубектомія з приводу позаматкової вагітності (8,3 %), консервативна міомектомія (7,8 %), резекція яєчників (6,6 %).

Переважаюча більшість жінок характеризувалися своєчасним становленням менархе, мали регулярний ритм менструацій, нормальну тривалість менструального циклу і менструальної кровотечі. Хворобливі менструації відзначала кожна четверта пацієнтка (22,4 %). Порушення менструального циклу за типом олігоменореї відзначені у 17,9 % випадків, поліменореї – у 7,6 %, аменореї – у 2,1 % випадків. Мізерні менструації відзначали 18,2 % пацієнток, рясні і тривалі – 12,5 %.

При об'єктивному огляді у 72 % жінок встановлений правильний тип статури, у 28 % – астенічний або гіперстенічний типи статури. У 67,1 % індекс маси тіла (ІМТ) становив $22,6 \pm 0,7$. Дефіцит маси тіла відзначений у 13,1 % жінок, їхній ІМТ – $17,1 \pm 0,9$. Надмірна маса тіла виявлена у 19,8 % жінок, ІМТ у середньому становив $27,8 \pm 1,2$.

Під час оцінювання особливостей оволошення у 496 жінок встановлено, що у 78,4 % жінок показник гірсутного числа становив $5,2 \pm 0,3$ бала. У 17,3 % пацієнток гірсутне число становило $9,1 \pm 0,4$ бала, що відповідало межовій мірі оволошення, у 4,2 % жінок виявлений гірсутизм при показниках гірсутного числа $14,2 \pm 0,9$ бала.

У всіх пацієнток виявлений помірний розвиток грудних залоз, що відповідало 3–5 мірам за шкалою Таппера. При пальпації грудних залоз у 3,4 % жінок виявлено дифузне ущільнення залозистої тканини. Результати УЗД і маммографії у 53 пацієнток з виявленими ущільненнями свідчили про наявність фіброзно-кістозної мастопатії у 10,7 % випадків.

Під час кольпоскопії у 17,3 % пацієнток виявлена псевдоерозія шийки матки, у 7,7 % – деформація шийки матки. Під час бімануального гінекологічного обстеження у 45,6 % жінок фіксували ознаки спайкового процесу у малому тазі, міому матки малих розмірів – у 3,4 % пацієнток. За даними УЗД малого таза ендоме-

Структура факторів безпліддя в обстежених жінок

Показник	Жінки з безпліддям, n=496	
	n	%
Первинне безпліддя	245	49,4
Вторинне безпліддя	251	50,6
Жіночий фактор	327	65,9
Чоловічий фактор	126	25,4
Ідіоматичне безпліддя	43	8,7
Жіноче безпліддя, n=327:		
Трубно-перитонеальний фактор	121	37
ЗГЕ	119	36,4
Ендокринний фактор	76	23,2
Матковий фактор	11	3,4

тріоїдні кісти яєчників виявлені у 5,5 %, міома матки – у 15,9 %, поліпи ендометрія – у 7,4 % пацієнток.

Аналіз причин порушення репродуктивної функції засвідчив, що у 49,4 % обстежених жінок виявлено первинне безпліддя, у 50,6 % пацієнток – вторинне. Жіноче безпліддя діагностували у 327 (65,9 %) пацієнток, чоловіче – у 126 (25,4 %) жінок; безпліддя неясного генезу діагностоване під час обстеження у 43 подружніх пар (8,7 %).

У структурі причин жіночого безпліддя переважав трубно-перитонеальний фактор (37 %); істотну частку становив зовнішній генітальний ендометріоз (ЗГЕ) – 36,4 %; ендокринний фактор безпліддя (СПКЯ) відзначений у 23,2 %, матковий фактор – у 3,4 % пацієнток. У 23,8 % жінок зафіксовано поєднання факторів безпліддя, у тому числі трубно-перитонеального і чоловічого факторів (10,5 %), трубно-перитонеального та ендокринного факторів (6,3 %), трубно-перитонеального фактора і ЗГЕ (3,8 %), трубно-перитонеального і маткового факторів (1,4 %), а також чоловічого та ендокринного факторів (1,8 %) безпліддя (табл. 1).

Результати вивчення репродуктивного анамнезу продемонстрували, що у 251 (50,6 %) пацієнтки з вторинним безпліддям в анамнезі відзначено 279 вагітностей. Сприятливий результат у формі термінових неускладнених пологів встановлений лише у 48 (19,1 %) пацієнток; перші термінові пологи були зареєстровані у 28 (11,1 %) жінок, другі пологи – у 16 (6,4 %) пацієнток. Вагітність закінчилася передчасними пологами у 27 (10,7 %) жінок, штучними абортми – у 41 (16,3 %) пацієнтки, мимовільними викиднями – у 58 (23,1 %) жінок, у 41 (16,3 %) з них зафіксований 1 мимовільний викидень. Вагітності, що не розвиваються, відзначені у 57 (22,7 %) пацієнток, позаматкова вагітність – у 19,1 %.

Тобто у жінок з вторинним безпліддям у структурі репродуктивних результатів переважало невиношування у I триместрі вагітності.

Отже, результати визначення клінічної характеристики жінок із патологією ЩЗ та безпліддям свідчать про наявність обтяженого соматичного, гінекологічного та репродуктивного анамнезу, що необхідно

ураховувати під час розроблення алгоритму діагностичних та лікувально-профілактичних заходів.

Результати проведеного скринінгу продемонстрували, що патологію ЩЗ мали 238 (47,9 %) жінок з безпліддям. Порівняльне оцінювання результатів тиреоїдного скринінгу у жінок з безпліддям і у фертильних жінок констатувало, що поширеність тиреоїдної патології у жінок з безпліддям була у 3,8 раза вищою порівняно з фертильними жінками (48 % і 12,5 % відповідно; $p < 0,05$). У структурі патології ЩЗ в обох групах переважало носійство антитіл до тиреопероксидази (АТ-ТПО) у поєднанні з ехо-ознаками аутоімунного тиреоїдиту (АІТ) – дифузна неоднорідність і зниження ехогенності тканини ЩЗ, що у 2,8 раза частіше діагностували у групі безплідних жінок порівняно з фертильними (24 % і 8,7 % відповідно; $p < 0,05$) (табл. 2).

Гіпотиреоз у результаті АІТ виявлений у 9,4 % жінок з безпліддям, у тому числі маніфестний – у 0,8 % і субклінічний – у 8,6 % жінок, тоді як його діагностували лише у 2,5 % фертильних жінок ($p < 0,05$).

Гіпотиреоз у стадії медикаментозної компенсації був діагностований ендокринологом напередодні звернення у клініку у 30 (6 %) пацієнток з безпліддям, у тому числі у результаті АІТ – у 22 жінок, післяопераційний – у 8 пацієнток (оперовані з приводу раку ЩЗ 2 хворі, дифузного токсичного зобу (хвороба Грейвса – ХГ) – 3 і вузлового токсичного зобу – 3 пацієнтки), і всі вони отримували замісну терапію L-T4 у дозі 75–100 мкг/добу. Серед фертильних жінок не було таких, що отримували замісну терапію препаратами тиреоїдних гормонів з приводу гіпотиреозу.

Тиреотоксикоз діагностований у 0,6 % жінок з безпліддям, у тому числі маніфестний, зумовлений ХГ, – у 2 (0,4 %), і субклінічний – в 1 (0,2 %) пацієнтки. У групі фертильних жінок випадків тиреотоксикозу виявлено не було.

Для уточнення характеру виявлених змін усім пацієнткам з безпліддям і 80 фертильним жінкам виконане УЗД ЩЗ, результати якого представлені у табл. 3.

Як видно з представлених у табл. 3 даних, патологічні зміни відзначені у кожній третій жінки з безпліддям, що у 2,5 раза частіше порівняно з фертильними жінками (31,1 % і 12,5 % відповідно; $p < 0,05$), причому в обох групах переважали ознаки АІТ, частка яких була досто-

Структура тиреоїдної патології у пацієнток з безпліддям і фертильних жінок

Характер патології ЩЗ	Основна група, n=496		Контрольна група, n=80	
	n	%	n	%
Відсутня патологія ЩЗ	258	52,0	70	87,5
Наявна патологія ЩЗ	238	47,9*	10	12,5
Гіпотиреоз як наслідок АІТ:	47	9,4*		
- маніфестний	4	0,8	1	1,25
- субклінічний	43	8,6*		
Тиреотоксикоз:	3	0,6		
- маніфестний	2	0,4		
- субклінічний	1	0,2		
Гіпотиреоз післяопераційний у стадії медикаментозної компенсації як наслідок АІТ	30	6		
	22	4,4		
	8	1,6		
АІТ без порушення функції ЩЗ (носійство АТ-ТПО >100 МОД/л+УЗД-ознаки АІТ)	119	24,1*	7	8,7
Еутиреоїдний зоб:	39	7,8*		
- дифузний	19	3,8		
- вузловий	12	2,4	2	2,5
- змішаний (дифузно-вузловий)	3	0,6		
- багатовузловий	5	1,0		

Примітка. * – $p < 0,05$ щодо показників у групі фертильних жінок.

Таблиця 3

Результати УЗД ЩЗ у жінок з безпліддям і фертильних жінок

УЗД-ознаки	Основна група, n=496		Контрольна група, n=80	
	n	%	n	%
Відсутність патологічних змін	338	68,1	70	87,5
Наявність патологічних змін	158	31,1*	10	12,5
Дифузна неоднорідність і зниження ехогенності тканини ЩЗ	141	28,4*	8	10
Еутиреоїдний зоб, у тому числі:	39	7,8	2	2,5
- дифузний	19	3,8	2	2,5
- вузловий	12	2,4	-	-
- багатовузловий	5	1,0	-	-
- змішаний (дифузно-вузловий)	3	0,6	-	-

Примітка. * – $p < 0,05$ щодо показників контрольної групи.

вірно вищою у групі жінок з безпліддям (28,4 % і 10 % відповідно; $p < 0,05$). Еутиреоїдний зоб фіксували у 7,8 % пацієнток з безпліддям, що було у 3 рази частіше порівняно з фертильними жінками – 2,5 % ($p < 0,05$), у тому числі: дифузний зоб посідав перше місце (3,8 %); рідше діагностували вузловий зоб (2,4 %), багатовузловий зоб (1,0 %), змішаний дифузно-вузловий зоб (0,6 %).

Об'єм ЩЗ у пацієнток з еутиреоїдним зобом у середньому становив $29,0 \pm 1,8 \text{ см}^3$ (Me – 28,4, min – 8,0, max – 59,6). У разі виявлення вузлового зобу діаметр максимального вузла у середньому становив $1,6 \pm 0,04 \text{ см}$. У 2,5 % жінок без порушень репродуктивної функції був діагностований дифузний еутиреоїдний зоб.

ВИСНОВКИ

Аналіз причин порушення репродуктивної функції засвідчив, що у 49,4 % обстежених жінок виявлено первинне безпліддя, у 50,6 % пацієнток – вторинне. Жіноче безпліддя зафіксовано у 327 (65,9 %) пацієнток, чоловіче – у 126 (25,4 %) жінок; безпліддя неясного генезу діагностовано під час обстеження у 43 подружніх пар (8,7 %).

У структурі причин жіночого безпліддя переважав трубно-перитонеальний фактор (37 %); істотну частку займав зовнішній генітальний ендометріоз – 36,4 %; ендокринний фактор безпліддя відзначений у 23,2 %, матковий фактор – у 3,4 % пацієнток. У 23,8 % жінок спостерігалось поєднання факторів безпліддя.

Порівняльне оцінювання результатів тиреоїдного скринінгу у жінок з безпліддям і у фертильних жінок констатувало, що поширеність тиреоїдної патології у жінок з безпліддям була у 3,8 раза вищою порівняно з фертильними жінками (48 % і 12,5 % відповідно). У структурі патології щитоподібної залози в обох групах переважало носійство антитіл до тиреопероксидази у поєднанні з ехо-ознаками аутоімунного тиреоїдиту, що у 2,8 раза частіше виявляли у групі безплідних жінок порівняно з фертильними (24 % і 8,7 % відповідно; $p < 0,05$).

Установлені клінічні особливості необхідно урахувати під час розроблення алгоритму діагностичних та лікувально-профілактичних заходів у жінок з безпліддям на фоні тиреоїдної патології.

Відомості по автора

Берая Дженеті Юрївна – канд. мед. наук, акушер-гінеколог, Медичний центр «Гармонія здоров'я», м. Київ;
тел.: (093) 442-90-16. E-mail: jenet77@ukr.net
ORCID: 0000-0001-5449-6791

Information about the author

Beraya Dzheneti Yu. – MD, PhD, Obstetrician-Gynecologist, Medical Center «Harmony of Health», Kyiv;
tel.: (093) 442-90-16. E-mail: jenet77@ukr.net
ORCID: 0000-0001-5449-6791

ПОСИЛАННЯ

- Bucci I, Giuliani C, Di Dalmazi G, Formoso G, Napolitano G. Thyroid Autoimmunity in Female Infertility and Assisted Reproductive Technology Outcome. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13:768363. doi: 10.3389/fendo.2022.768363.
- Dosiou C. Thyroid and Fertility: Recent Advances. *Thyroid*. 2020;30(4):479-86. doi: 10.1089/thy.2019.0382.
- Inagaki Y, Takeshima K, Nishi M, Ariyasu H, Doi A, Kurimoto C, et al. The influence of thyroid autoimmunity on pregnancy outcome in infertile women: a prospective study. *Endocr J*. 2020;67(8):859-68. doi: 10.1507/endocrj.EJ19-0604.
- Unuane D, Velkeniers B. Impact of thyroid disease on fertility and assisted conception. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2020;34(4):101378. doi: 10.1016/j.beem.2020.101378.
- Khizroeva J, Nalli C, Bitsadze V, Lojaco A, Zatti S, Andreoli L, et al. Infertility in women with systemic autoimmune diseases. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2019;33(6):101369. doi: 10.1016/j.beem.2019.101369.
- Korevaar TIM, Mínguez-Alarcón L, Messerlian C, de Poortere RA, Williams PL, Broeren MA, et al. Association of Thyroid Function and Autoimmunity with Ovarian Reserve in Women Seeking Infertility Care. *Thyroid*. 2018;28(10):1349-58. doi: 10.1089/thy.2017.0582.
- Koyyada A, Orsu P. Role of hypothyroidism and associated pathways in pregnancy and infertility: Clinical insights. *Tzu Chi Med J*. 2020;32(4):312-7. doi: 10.4103/tcmj.tcmj_255_19.
- Kucukler FK, Gorkem U, Simsek Y, Kocabas R, Guler S. Evaluation of ovarian reserve in women with overt or subclinical hypothyroidism. *Arch Med Sci*. 2018;14(3):521-6. doi: 10.5114/aoms.2016.58621.
- Maraka S, Singh Ospina NM, Mastorakos G, O'Keeffe DT. Subclinical Hypothyroidism in Women Planning Conception and During Pregnancy: Who Should Be Treated and How? *J Endocr Soc*. 2018;2(6):533-46. doi: 10.1210/je.2018-00090.
- Mazzilli R, Medenica S, Di Tommaso AM, Fabozzi G, Zamponi V, Cimadomo D, et al. The role of thyroid function in female and male infertility: a narrative review. *J Endocrinol Invest*. 2022. doi: 10.1007/s40618-022-01883-7.
- Medenica S, Abazovic D, Ljubić A, Vukovic J, Begovic A, Cucinella G, et al. The Role of Cell and Gene Therapies in the Treatment of Infertility in Patients with Thyroid Autoimmunity. *Int J Endocrinol*. 2022;2022:4842316. doi: 10.1155/2022/4842316.
- Orojuji JT, Fourman LT, Lee H, Mentzinger K, Fazeli PK. Higher TSH Levels Within the Normal Range Are Associated With Unexplained Infertility. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018;103(2):632-9. doi: 10.1210/je.2017-02120.
- Poppe K. Management of endocrine disease: Thyroid and female infertility: more questions than answers?! *Eur J Endocrinol*. 2021;184(4):R123-35. doi: 10.1530/EJE-20-1284.
- Rao M, Wang H, Zhao S, Liu J, Wen Y, Wu Z, et al. Subclinical Hypothyroidism Is Associated with Lower Ovarian Reserve in Women Aged 35 Years or Older. *Thyroid*. 2020;30(1):95-105. doi: 10.1089/thy.2019.0031.
- Ren B, Zhu Y. A New Perspective on Thyroid Hormones: Crosstalk with Reproductive Hormones in Females. *Int J Mol Sci*. 2022;23(5):2708. doi: 10.3390/ijms23052708.
- Samsami A, Ghasmpour L, Moradi AS, Davoodi S, Rahmati J, Karimian A, et al. Women with Autoimmune Thyroiditis have Lower Reproductive Life Span or Not? A Cross-Sectional Study. *Int J Community Based Nurs Midwifery*. 2020;8(4):305-10. doi: 10.30476/ijc-bnm.2020.84255.1207.
- Unuane D, Velkeniers B. Impact of thyroid disease on fertility and assisted conception. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2020;34(4):101378. doi: 10.1016/j.beem.2020.101378.
- Vannucchi G, Persani L, Fugazzola L. Thyroid pathology and female fertility: Myth or reality? *Ann Endocrinol (Paris)*. 2022;83(3):168-71. doi: 10.1016/j.ando.2022.05.001.
- Wadhwa L, Marghret KM, Arora S. Evaluation of Reproductive Outcome in Infertile Hypothyroid Women on Thyroxine Therapy. *J Hum Reprod Sci*. 2020;13(4):272-6. doi: 10.4103/jhrs.JHRS_14_20.
- Zhu Q, Xu QH, Xie T, Wang LL, Liu H, Muyayalo KP, et al. Recent insights into the impact of immune dysfunction on reproduction in autoimmune thyroiditis. *Clin Immunol*. 2021;224:108663. doi: 10.1016/j.clim.2020.108663.
- Kim DJ, Seok SH, Baek MW, Lee HY, Juhn JH, Lee S, et al. Highly expressed recombinant human follicle-stimulating hormone from Chinese hamster ovary cells grown in serum-free medium and its effect on induction of folliculogenesis and ovulation. *Fertil Steril*. 2010;93(8):2652-60. doi: 10.1016/j.fertnstert.2009.05.009.
- Berger E, Chablotz P, Quay N, Sann A, Walton S, Germond M, Birkhauser M. An open, randomized, group-comparative bi-centre study comparing recombinant FSH Folitropin beta 150 IU and highly purified urinary FSH 225 IU as a fixed dose regimen in IVF/ICSI treatment. *Human Reproduction*. 1999;14(1):61-2. doi: 10.1093/humrep/14.Suppl_3.61-a.
- Beall SA, DeCherney A. History and challenges surrounding ovarian stimulation in the treatment of infertility. *Fertil Steril*. 2012;97(4):785-801. doi: 10.1016/j.fertnstert.2012.02.030.
- Youssef MA, Al-Inany HG, Aboulghar M, Mansour R, Abou-Setta AM. Recombinant versus urinary human chorionic gonadotrophin for final oocyte maturation triggering in IVF and ICSI cycles. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;(4):CD003719. doi: 10.1002/14651858.CD003719.pub4.
- Ferraretti AP, La Marca A, Fauser BCJM, Tarlatzis B, Nargund G, Gianaroli L, et al. ESHRE consensus on the definition of - poor response to ovarian stimulation for in vitro fertilization: the Bologna criteria. *Hum Reprod*. 2011;26(7):1616-62. doi: 10.1093/humrep/der092.

Стаття надійшла до редакції 06.09.2022. – Дата першого рішення 12.09.2022. – Стаття подана до друку 27.10.2022

The results of personificated ovarian cancer patients with peritoneal carcinomatosis treatment

A.I. Rybin

Odesa National Medical University

The objective: to analyse of the experience of cytoreductive surgery using and hyperthermic intraperitoneal chemoperfusion (HIPEC) in patients with ovarian cancer IIIc stage, as well as overall and relapse-free survival in such patients.

Materials and methods. 119 patients with ovarian cancer of the IIIc stage were involved into the study from 2013 to 2020 and they were treated at the University Clinic of Odessa National Medical University. Patients were divided into two groups: the clinical control group (n=53) included persons after suboptimal cytoreduction; the patients of the main group (n=66) had optimal or complete cytoreduction, and in some cases with subsequent intraoperative hyperthermic intraperitoneal chemotherapy.

During the initial analysis of these groups, time (preoperative period, duration of surgery, number of postoperative bed-days), as well as the presence of complications in the postoperative period were determined.

Results. In the main group there was an increase operation time due to large surgery volumes and the implementation of the HIPEC procedure with primary cytoreduction (p=0.001). In the postoperative period, an increase in the number of bed-days in the hospital in patients of the main group in relation to the control group was established, especially in those who had HIPEC (p=0.001). There was an increase in the number of surgical complications of class III-IV according to the Clavien-Dindo classification (from 5 % to 22.2 %) in patients after HIPEC.

An increase in relapse-free survival from 10 months in the control group to 13-19 months in the main group was revealed. The recurrence median in the postoperative period in the control group was 10±1.3 months, and after interval cytoreduction and primary cytoreduction with HIPEC – 13±1.5 and 19±6.3 months, respectively. The index of relapse-free survival in the first 6 months in the control group was 63.2 %, in patients after optimal or complete cytoreduction – 88.0 %, in patients after optimal or complete cytoreduction and HIPEC – 90.4 %. One-year recurrence-free survival rate was 37.5 %, 63.2 % and 60.1 %, respectively, the average values of overall survival – 27.7±4.1 months versus 24.5±1.8 and 24.1±2.2 months, respectively.

Conclusions. Cytoreductive surgery and methods of intraoperative hyperthermic intraperitoneal chemotherapy are perspective options of treatment of patients with peritoneal carcinomatosis by ovarian cancer regarding recurrence of the disease and survival, although they are accompanied by more postoperative complications and number of bed-days in hospital.

Keywords: ovarian cancer, carcinomatosis, treatment, hyperthermic intraoperative intraperitoneal chemotherapy, cytoreduction.

Результати персоніфікованого лікування раку яєчників у хворих з карциноматозом очеревини

A.I. Рибін

Мета дослідження: аналіз досвіду використання на практиці технології циторедуктивної хірургії та гіпертермічної інтраопераційної внутрішньочеревної хіміотерапії (*hyperthermic intraperitoneal chemoperfusion – HIPEC*) у хворих із раком яєчника ІІІс стадії, а також загальної та безрецидивної виживаності у даних пацієнток.

Матеріали та методи. З 2013 до 2020 року включно проведено обстеження 119 хворих із раком яєчника ІІІс стадії, які знаходились на лікуванні в Університетській клініці Одеського національного медичного університету. Пацієнтки були розподілені на дві групи: до групи клінічного контролю (n=53) увійшли особи, які зазнали субоптимальної циторедукції; пацієнткам основної групи (n=66) проводили оптимальний або повний об'єм циторедукції, а в окремих випадках – з подальшою інтраопераційною гіпертермічною внутрішньочеревною хіміотерапією.

Під час первинного аналізу даних цих груп урахували часові показники (передопераційний період, тривалість операції, кількість післяопераційних ліжко-днів), а також наявність і характер ускладнень у післяопераційний період.

Результати. В основній групі відзначено збільшення часу операцій за рахунок великих операційних об'ємів та впровадження процедури HIPEC при первинній циторедукції (p=0,001). У післяопераційний період встановлено збільшення кількості ліжко-днів перебування у стаціонарі у пацієнток основної групи стосовно групи контролю, особливо у тих, яким проведено HIPEC (p=0,001). У хворих, яким проведено HIPEC, відзначено збільшення кількості ускладнень III-IV класу за класифікацією Clavien-Dindo (з 5 % до 22,2 %).

Виявлено збільшення безрецидивної виживаності з 10 міс у контрольній групі до 13–19 міс в основній групі. Медіана рецидиву у післяопераційний період у контрольній групі становила 10±1,3 місяця, а після інтервальної циторедукції та первинної циторедукції з HIPEC – 13±1,5 та 19±6,3 місяця відповідно.

Показник безрецидивної виживаності у перші 6 міс у контрольній групі становив 63,2 %, у пацієнток після оптимальної або повної циторедукції – 88,0 %, у хворих після оптимальної або повної циторедукції та HIPEC – 90,4 %. Річна безре-

цидивна виживаність становила 37,5 %, 63,2 % та 60,1 % відповідно, середній показник загальної виживаності – 27,7±4,1 місяця проти 24,5±1,8 і 24,1±2,2 місяця відповідно.

Висновки. Циторедуктивні операції та методи інтраопераційної гіпертермічної внутрішньочеревної хіміотерапії є перспективними шляхами лікування хворих на карциноматоз очеревини при раку яєчників щодо рецидиву захворювання та виживаності, хоча і супроводжується більшою кількістю післяопераційних ускладнень та днів перебування у стаціонарі.

Ключові слова: рак яєчника, карциноматоз, лікування, гіпертермічна інтраопераційна внутрішньочеревна хіміотерапія, циторедукція.

Common forms of cancer of different localizations have a significant frequency and, as a consequence, are of great importance for improving the principles of treatment and diagnosis. The most common tumors with peritoneal metastases are ovarian cancer and gastric cancer. The number of new cases of ovarian cancer in the world, according to previous years, per year is 295414 (6.6% of all forms of cancer in women). Mortality from ovarian cancer in the world is 184 799 cases (3.9% in the structure of cancer mortality in women). There has been a steady increase in the incidence in recent years, as well as a high percentage of patients with III–IV disease stages [1–3, 6–8, 15–17].

Unfortunately, all patients with common forms of ovarian cancer have thoroughly disappointing overall and relapse-free survival rates, even when prescribed treatment. One-year mortality after diagnosis is about 20%. Thus, according to a multicentric prospective study of the development of carcinomatosis EVOCAPE-1, the median overall survival of patients is 3.1 months, and the average life expectancy is 6 months. Despite the removal of the tumor, which can achieve complete or partial regression, more than 1/2 of patients in the first 2 years have a recurrence of the disease. According to some authors, the average time of disease progression after treatment is 18 months [5, 10, 11, 13, 19–22].

Ovarian cancer is also a common and socially significant problem, as surgical techniques include removal of the ovaries, which involves surgical castration of women who are often of childbearing age. Modern diagnostic approaches do not meet the requirements of oncology. Low informativeness of preventive examinations, erased course of the disease, as a result of which the diagnosis is made at the III–IV stages of the process, lead to an increase in the incidence of ovarian cancer. The reason for late and imperfect diagnosis is the presence in more than 75% of cases of primary tumors of small size, when the main tumor focus and subsequent peritoneal metastases are nodes of small size. In the future, such tumors are simply not detected during preventive gynecological examinations [9, 12, 14, 17, 18, 23, 25].

The main principle of treatment of all tumors of ovarian origin is the implementation of surgical interventions, which are the most complete removal of tumor nodes, in combination with the use of chemotherapeutics at different stages. At the revealed recurrences of a disease it is also accepted to consider as an optimum variant of the further tactics of appointment of courses of chemotherapeutic treatment. However, there is quite convincing evidence of more aggressive methods of surgical manipulation with the removal of all visually identifiable tumor nodes. Cytoreductive surgery with peritonectomy was first described by P. Sugarbaker in 1995. With small technical variations, it was later tested in clinics around the world. Optimal resection in metastatic disease is a powerful determinant of

survival. The current strategy for the treatment of peritoneal carcinoma is based on the concept of regional impact: cytoreductive surgery and hyperthermic intraoperative intraperitoneal chemotherapy (HIPEC). The leading role is played by the implementation of an adequate amount of surgery, rather than the calculation to achieve regression of the disease on the background of chemotherapy. There is no definite certainty about the need for neoadjuvant chemotherapy (NACT) in the preoperative phase. Numerous studies have not shown significant differences in the median postoperative survival [13, 19, 21, 22, 24].

In the case of improving the tactics of treatment of ovarian cancer, there is no systematic common treatment option. Most clinics use established treatment protocols for this group of patients based on their own experience.

The objective: of the study is to analyze the results of treatment of patients with stage IIIC ovarian cancer with different versions of the performed surgical manuals, as well as with the inclusion in the treatment format of the method HIPEC; identification of factors influencing the effectiveness of treatment, the duration of the recurrence-free period and overall survival. The development of a topical treatment program for this group of patients was also included in the study.

MATERIALS AND METHODS

The study included 119 patients diagnosed with stage IIIC ovarian cancer that have been treated in University Clinic of Odessa National Medical University. The principle of operation is a clinical comparison of parallel groups.

The classification of cytoreductive surgical interventions of the Russian Society of Oncology (2020) was used to divide patients into the study groups (Fig. 1).

Complete cytoreductive surgery (CC-0) – performing extirpation of the uterus with appendages, removal of the large omentum, as well as all visible manifestations of the tumor process without macroscopically determined residual tumor masses.

Optimal cytoreductive surgery (CC-1) – extirpation of the uterus with appendages, removal of the large omentum, as well as visible manifestations of the tumor process with macroscopically identified residual nodules of tumors, each with a diameter of not more than 10 mm.

Suboptimal cytoreductive surgery (CC-2; CC-3) – extirpation of the uterus with appendages, removal of the large omentum, manifestations of the tumor process with macroscopically defined residual nodes, of which at least one is more than 10 mm in diameter.

According to this classification, the patients included in the study were divided into two groups.

Clinical comparison group (hereinafter – control group (control)): 53 patients with a diagnosis of ovarian cancer stage IIIC, where the first stage was 3 courses of NAHT; then performed suboptimal cytoreductive surgery (CC-2; CC-3) in the amount of extirpation of the uterus

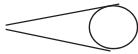
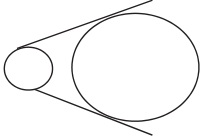
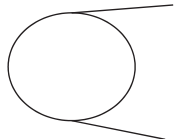
CC-0 No one visual foci	CC-1 0-2.5 mm	CC-2 2.5 mm – 2.5 cm	CC-3 More than 2.5 cm
			
<i>Complete cytoreduction</i>		<i>Incomplete cytoreduction</i>	

Fig. 1. Options for cytoreductive surgery

with appendages and resection of the large omentum. Then according to the same scheme in the postoperative period carried out 3 courses of adjuvant chemotherapy. This group was recruited from 2013 to 2016.

Main group: 66 patients diagnosed with stage IIIC ovarian cancer, where the obligatory component of the operation was cytoreductive intervention in the amount of complete or optimal cytoreduction (CC-0; CC-1), which includes not only extirpation of the uterus with appendages, omentectomy, but also removal of all organs involved in the tumor process. This group was recruited from 2016 to 2020.

The main group was divided into the main group 1 (hereinafter – CS (cytoreductive surgery)) and the main group 2 (hereinafter – HIPEC). The group of CS included 39 patients with a diagnosis of ovarian cancer stage IIIC, which used the scheme of interval cytoreduction: after 3 courses of NAHT performed surgery in the amount of complete or optimal cytoreduction (CC-0; CC-1), then the same scheme in the postoperative period conducted 3 courses of adjuvant chemotherapy. Group HIPEC consisted of 27 patients diagnosed with ovarian cancer stage IIIC, they carried out the scheme of primary cytoreduction: the first stage – cytoreductive surgery with HIPEC technology in the amount of complete or optimal cytoreduction (CC-0; CC-1), then, postoperative period, courses adjuvant chemotherapy.

Candidates for cytoreductive surgery and DIII:

- 1) verified ovarian cancer;
- 2) IIIC stage of the tumor process in the case of initially detected disease;
- 3) mandatory diagnostic laparoscopy with PCI assessment and establishment of process resectability (PCI value not more than 14);
- 4) the ability to perform only complete or optimal cytoreductive surgery;
- 5) age not more than 75 years;
- 6) general condition on the ECOG scale not more than 2 points, on the Karnowski scale – not less than 50%;
- 7) generally preserved patients, without gross concomitant pathology or with chronic diseases that are in the stage of compensation;
- 8) the absence of severe visceral carcinoma on the loops of the small intestine (with values of the PCI index of the corresponding loci slightly more than 1).

In the initial analysis of groups, time indicators (period before surgery, duration of surgery, number of postoperative bed-days), as well as the presence and nature of complications in the postoperative period were taken into account. The main tasks are to develop a modern topical

algorithm for managing such patients as the most promising group, which performs complete and optimal cytoreductive interventions, as well as mastered and implemented in the practice of HIPEC. The procedure of intraoperative hyperthermic chemotherapy was performed using the device Performer HT (RAND, Italy).

Patients in the main group underwent diagnostic laparoscopy with mandatory calculation of the peritoneal cancer index (PCI). PCI was the main criterion for the distribution of patients in the main group by subgroups 1 and 2. To determine it, we calculated the maximum size of the tumor node for each of the 13 areas of parietal and visceral peritoneum (Fig. 2).

The method of calculating the index of peritoneal carcinoma is as follows: determine the maximum size of the implant and set the appropriate score: 0 – no tumor, 1 – implant 0.5 cm or less, 2 – implant 5 cm or less, 3 – implant more than 5 cm or implant fusion. The sum of scores suggests the resectability of the tumor at the initial stage (the maximum possible value of the carcinoma index is 39).

Ovarian cancer staging was performed according to the FIGO classification (International Federation of Obstetrics and Gynecology – FIGO (2014) and TNM (8th edition, 2017)).

The following regimens were used as neoadjuvant and adjuvant chemotherapy regimens: docetaxel 75 mg/m² intravenously for 1 h on day 1, cisplatin 75 mg/m² intravenously for 2 h on day 1 every 3 weeks.

After the comprehensive treatment, all patients were under dispensary supervision with mandatory control of the level of tumor markers in the dynamics, they performed the full range of necessary diagnostic procedures.

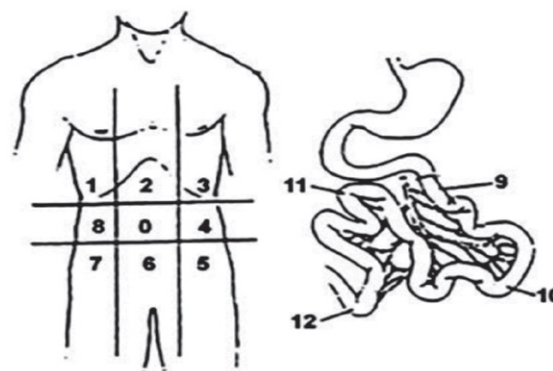


Fig.2. Segments for calculating the peritoneal carcinoma index

Table 1

The volume of cytoreductive surgery

Group	CC-0	CC-1	CC-2; CC-3
Control	0	0	53 (100%)
CS	32 (82.1%)	7 (17.9%)	0
HIPEC	26 (96.3%)	1 (3.75%)	0

Table 2

The duration of surgery (min)

Group	Middle index	Minimum	Maximum
Control	82.8±3.5	35	159
CS	184.2±12.8	75	390
HIPEC	450.5±15.0	290	615

Table 3

The term of postoperative presence in clinic (days)

Group	Middle index	Minimum	Maximum
Control	6.8±0.4	5	14
CS	9.7±0.7	8	12
HIPEC	12.5±0.7	11	16

The first follow-up examination in patients took place 4 weeks after the end of adjuvant chemotherapy. Subsequently, the frequency of examination was 1 time in 3 months during the 1st year after treatment, and the next 2 years – 1 time in 4 months.

Information was collected by analyzing medical histories and clinical cases during the examination period, conducting the main stage of treatment and subsequent dispensary observation.

Statistical processing of the results was performed using a personal computer and software package Microsoft Office Excel 2007, Microsoft Office Word 2007, IBM SPSS Statistics 17.0. Student's t-test was used to assess the reliability of differences in parametric quantities, and Mann-Whitney U-test was used in the analysis of nonparametric quantities. Differences between groups were taken into account in terms of asymptotic significance <0.05.

Statistical analysis of survival was performed by the method of constructing Kaplan-Meier curves. The Log rank criterion, the Breslow criterion, and the Tarone-Ware criterion were used to analyze survival curves. Differences between groups were considered significant at $p \leq 0.05$.

RESULTS AND DISCUSSION

119 patients from 3 groups underwent clinical observation: clinical comparison group (n=53), interval cytoreduction group (n=39) and primary cytoreduction group with GIIH (n=27).

The median age in the clinical comparison group was 54.6 ± 1.5 years, in the 1st main group – 57.4 ± 2.0 years, in the 2nd main group – 55.0 ± 2.1 years.

During the period from 2013 to 2016, all patients underwent suboptimal volume of cytoreduction. Starting from 2016 and still any cytoreductive volume of the operation in the selected pathology is necessarily complete or optimal in its performance (Table 1).

Analysis of the peritoneal carcinoma index showed significant differences in this value in the study groups ($p=0.001$). Characteristics of PCI groups (average): control – 6.5 ± 0.5 ; CH – 9.3 ± 0.8 ; GIIH – 13.0 ± 0.9 . There is an increase in this indicator, respectively, in the groups of clinical comparison - interval cytoreduction - primary cytoreduction with HIPEC. This explains the conduct of NAHT in the preoperative phase, and, as a result, in a higher percentage of cases there is a stabilization of the process or a full / partial response to chemotherapy. Assessment of the possibility of tumor reduction was performed during a collegial discussion of a clinical case in the operating room during diagnostic laparoscopy.

The total time of the operation also tended to increase in these groups due to large operative volumes and the implementation of the HIPEC procedure in primary cytoreduction ($p=0.001$) (Table 2).

The characteristics of the performed resections by groups also differed strikingly. Cytoreductive operations in a large percentage of cases, in addition to the ordinary gynecological volume, also involve resection of the small and large intestine, as well as other affected organs.

In our practice, we focused on the fundamental essence of several variants of peritoneumectomy depending

on the affected segments. The main clinically significant are the 4–8th segments, because they correspond to the lower floor of the abdominal cavity and primary metastasis occurs in these shallow places (Douglas space, ileocecal pockets, lateral canals of the abdominal cavity, inguinal and iliac fossae). The need for intervention in the upper floor of the abdominal cavity was noted in 20.5–66.6% of cases in the main group. Resection of the remaining segments (9–12th correspond to the visceral leaf of the peritoneum) involves resection of the small intestine in the affected areas – this is an infrequent situation, because the presence of miliary multiple carcinoma lesions often indicates the inability to perform optimal and complete cytoreductive volume.

The magnitude of blood loss emphasizes the general aspects of the aggressive surgical concept of cytoreductive surgery and is directly proportional to the total volume of organ complexes in the main group ($p = 0.001$). Blood loss in the control group was 116.9 ± 22.3 ml, CS group – 1106.4 ± 160.3 ml, HIPEC group – 1005.5 ± 110.0 ml.

In the postoperative period, there is a logical pattern in the increase in the number of beds in patients who have undergone large operative volumes, especially in combination with HIPEC ($p=0.001$) (Table 3).

In the analysis of postoperative complications of III-IV degree according to the Clavien-Dindo classification in the main group 2 (primary cytoreduction with HIPEC) in their total number was 22.2%. This indicator differs significantly from the clinical comparison group and the main group.

It should be mentioned that all surgical interventions are performed by the same surgical team. All surgeons have the highest qualification category and many years of experience in dealing with gynecological pathology and in the abdominal area in the upper and lower floors of

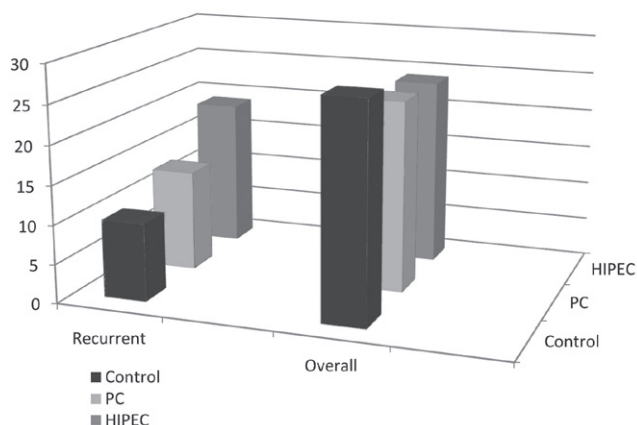


Fig. 3. Recurrent and overall survival (per months)

the abdominal cavity. Only a multidisciplinary approach and teamwork is the main point for achieving success and quality implementation of these methods in practice.

At this stage, the median follow-up of the groups was as follows: control 23 months, group CH 11 months, group HIPEC 9 months. Kaplan-Meier curve methods were used to analyze recurrence-free survival (DFS) and overall survival (OS).

Based on the observations, it was found that the median recurrence in the postoperative period in the control group was 10 ± 1.3 months, while in the groups after interval cytoreduction and primary cytoreduction with HIPEC – 13 ± 1.5 and 19 ± 6.3 months, respectively (Fig. 3). In pairwise analysis of the results obtained by the Breslow criterion (generalized Wilcoxon) obtained values that partially confirm the statistical significance of these differences and strive for it (p (counter/HIPEC) = 0.059 and p (counter / CS) = 0.046).

Analysis of the rate of relapse-free survival also showed that in the first 6 months in the control groups – CS – HIPEC was respectively 63.2–88.0–90.4%. One-year recurrence-free survival was 37.5–63.2–60.1%, respectively, which in absolute terms was 32 people with relapses in the control group (62.5% relapse occurred during the 1st year), 11 people in the CH group and 7 people in the HIPEC group.

At this stage of treatment there are no significant differences in overall survival in the study groups (Fig. 3).

Information about the author

Rybin Andriy I. – MD, PhD, DSc, Professor, Department of Radial Diagnosis, Therapy and Oncology, Odesa National Medical University. *E-mail:* Andriy.Rybin@gmail.com
ORCID: 0000-0002-1145-6690

Відомості про автора

Рибін Андрій Ігорович – д-р мед. наук, проф., кафедра променевої діагностики, терапії та онкології, Одеський національний медичний університет. *E-mail:* Andriy.Rybin@gmail.com
ORCID: 0000-0002-1145-6690

REFERENCES

1. Alkema NG, Wisman GB, Vander Zee AG, van Vugt MATM, de Jong S. Studying platinum sensitivity and resistance in high-grade serous ovarian cancer: Different models for different questions. *Drug Resist Updat.* 2016;24:55-69. doi: 10.1016/j.drug.2015.11.005.
2. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA. Cancer J Clin.* 2018;68(6):394-424. doi: 10.3322/caac.21492.
3. Chandra A, Pius P, Nabeel M, Nair M, Vishwanatha JK. Ovarian cancer: Current status and strategies for improving therapeutic outcomes. *Cancer Med.* 2019;8(16):7018-31. doi: 10.1002/cam4.2560.
4. Cortez AJ, Tudre P, Kujawa KA, Lisowska KM. Advances in ovarian cancer therapy. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2018;81(1):17-38. doi: 10.1007/s00280-017-3501-8.
5. Diab Y, Muallem MZ. Targeted Therapy in Ovarian Cancer. *A Comprehensive Systematic Review of Literature.* *Anticancer*

This is due to the short observation period in the main groups (recruitment has been conducted since 2016). The average values of overall survival in the control group are 27.7 ± 4.1 months against 24.5 ± 1.8 and 24.1 ± 2.2 months in CS and HIPEC, respectively.

CONCLUSIONS

Cytoreductive operations and methods of intraoperative intra-abdominal hyperthermic chemotherapy are promising ways to treat patients with peritoneal carcinomatosis in ovarian cancer. Recurrence of the disease in most cases after standard treatment in the first 1–2 years occurs in 80% of cases. In the study, the median recurrence-free survival ranged from 13 to 19 months in the main group. The peritoneal carcinoma index is an important indicator that determines the treatment tactics and prognosis for advanced ovarian cancer. In our opinion, at the first stage of complex treatment of ovarian cancer, complete cytoreduction with the use of the HIPEC procedure and subsequent adjuvant chemotherapy is justified.

Optimal, and preferably complete cytoreduction allows to reduce the amount of resistant tumor mass with weak blood flow and minimize it, then carry out the first course of therapeutic treatment with chemotherapy on the remaining tumor cells, directly during surgery. Incomplete cytoreduction significantly increases the number of recurrences of the disease: 62.5% in the 1st year of follow-up compared with 36.8–39.9% when performing complete or optimal cytoreduction. However, the percentage of postoperative complications and the number of bed days significantly increase during primary cytoreduction.

Prospects for further research

The study HIPEC usage results in ovarian cancer patients is part of a comprehensive study of the effectiveness of treatment of patients with oncological ovarian pathology.

Conflict of interests. The author of the manuscript consciously certify the absence of actual or potential conflict of interests regarding the results of this work with pharmaceutical companies, manufacturers of biomedical devices, other organizations whose products, services, financial support may be related to the subject of materials or sponsored by the research.

- cer Research. 2017;37(6):2809-15. doi: 10.21873/anticancer.11631.
6. Funston G, Hardy V, Abel G, Crosbie EJ, Emery J, Hamilton W, Walter FM. Identifying Ovarian Cancerin Symptomatic Women: A Systematic Review of Clinical Tools. *Cancers (Basel)*. 2020;12(12):3686. doi: 10.3390/cancers12123686.
7. Green AE, Garcia AA, Ahmed S. Ovarian Cancer [Internet]. 2022. Available from: <http://emedicine.medscape.com/article/255771-overview>.
8. Rybin AI. *Oncogynecology*. Odessa: ONMedU; 2013. 200 p.
9. Di Vita M, Cappellani A, Piccolo G, Zanghi A, Cavallaro A, Bertola G, et al. The role of HIPEC in the treatment of peritoneal carcinomatosis from gastric cancer: between lights and shadows. *Anticancer Drugs*. 2015;26(2):123-38. doi: 10.1097/cad.000000000000179.
10. Vasey PA, Jayson GC, Gordon A, Gabra H, Coleman R, Atkinson R, et al. Phase III randomized trial of docetaxel-carboplatin versus paclitaxel-carboplatin as first-line chemotherapy for ovarian carcinoma. *J Natl Cancer Inst*. 2004;96(22):1682-91. doi: 10.1093/jnci/djh323.
11. Diaz-Montes TP, Bristow RE. Secondary cytoreduction for patients with recurrent ovarian cancer. *Curr Oncol Rep*. 2005;7(6):451-8. doi: 10.1007/s11912-005-0010-4.
12. Santillan A, Karam AK, Li AJ, Giuntoli R 2nd, Gardner GJ, Cass I, et al. Secondary cytoreductive surgery for isolated nodal recurrence in patients with epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol*. 2007;104(3):686-90. doi: 10.1016/j.ygyno.2006.10.020.
13. Zhordania KI, Khokhlova SV. Early ovarian cancer: our view of the problem. *Tumors Fem Reprod System*. 2011;3:56-64.
14. Sugarbaker PH. Peritonectomy procedures. *Ann Surg*. 1995;221(1):29-42. doi: 10.1097/0000658-199501000-00004.
15. Deraco M, Baratti D, Kusamura S, Laterza B, Balestra MR. Surgical technique of parietal and visceral peritonectomy for peritoneal surface malignancies. *J Surg Oncol*. 2009;100(4):321-8. doi: 10.1002/jso.21388.
16. Deraco M, Kusamura S, Virzi S, Puccio F, Macri A, Famulari C, et al. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy as upfront therapy for advanced epithelial ovarian cancer: Multiinstitutional phase-II trial. *Gynecol Oncol*. 2011;122(2):215-20. doi: 10.1016/j.ygyno.2011.05.004.
17. Deraco M, Virzi S, Iusco D, Puccio F, Macri A, Famulari C, et al. Secondary cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for recurrent epithelial ovarian cancer: a multi-institutional study. *BJOG*. 2012;119(7):800-09. doi: 10.1111/j.1471-0528.2011.03207.x.
18. Medina-Lara A, Grigore B, Lewis R, Peters J, Price S, Landa P, et al. Cancer diagnostic tools to aid decision-making in primary care: mixed-methods systematic reviews and cost-effectiveness analysis. *Health Technol Assess*. 2020;24(66):1-332. doi: 10.3310/hta24660.
19. Rybin AI. The Experience and Results of Cytoreductive Surgery and HIPEC Using in Advanced Ovarian Cancer. *Oncol Clin Res*. 2021;3(1):95-8. doi: 10.21303/2313-8416.2020.001458.
20. Rybin AI, Bondar OV, Varabina A. Results of treatment of cancer patients with peritoneal carcinomatosis. *J Educ Health Sport*. 2022;12(№5):304-14. doi: 10.12775/JEHS.2022.12.05.024.
21. Rybin AI, Bondar OV, Varabina A. The quality of life of ovarian cancer patients as an indication of effectiveness of platinum-based adjuvant chemotherapy. *Georgian Med News*. 2021;320(11):32-6.
22. Rybin AI. Current ideas about molecular genetic subtypes of ovarian cancer: a personalized approach and a new platform for further research. *J Educ Health Sport*. 2021;11(11):157-68. doi: 10.12775/JEHS.2021.11.11.014.
23. Rybin AI, Bondar OV. The experience and results of cytoreductive surgery and HIPEC used in advanced ovarian cancer. *Sci Rise*. 2020;(5):19-23. doi: 10.21303/2313-8416.2020.001458.
24. Rybin AI, Varabina A, Borshkov M. Epidemiology and management of ovarian cancer based on the clinical experience of the southern region of Ukraine. *Georgian Med News*. 2019;(3):32-6.
25. Vinokurov VL. Ovarian Cancer: patterns of metastasis and choice of adequate treatment of patients. *Saint Petersburg: Folio*; 2009. 333 p.

Стаття надійшла до редакції 26.09.2022. – Дата першого рішення 29.09.2022. – Стаття подана до друку 16.11.2022

Clinical effectiveness of preconception training in women with sexually transmitted infections after an IVF program

O.I. Krotik

Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv

The objective: to prove the clinical effectiveness of preconception preparation of the women with a history of sexually transmitted infections (STIs) after pre-gravid training before assisted reproductive technology (ART) cycles.

Materials and methods. 115 women received the suggested pre-gravid training, of which 56 women became pregnant after ART programme and were included in the 1st group and received medical and preventive measures offered by us; 132 women after standard pre-gravid training, of which 55 women became pregnant after ART program and were included in the II group and received generally accepted medical and preventive measures.

A clinical analysis of the pregnancy course, childbirth and the condition of newborn children was conducted in 111 women (I and II groups). All patients in the I and II groups had STIs in medical history. Statistical processing of research results was carried out using standard programs "Microsoft Excel 5.0" and "Statistica 8.0".

Results. The rate of threat of pregnancy interruption was significantly lower in the I group – 6 (10.7 %) patients than in the II group – 19 (34.5 %; $p < 0.001$); missed abortion was determined in 3 (5.3 %) cases in the I group versus 6 (10.9%) cases in the II group; spontaneous pregnancy interruption in the I trimester was in 2 (7.1 %) patients in the I group versus 4 (7.3%) women in the II group. Pregnancy was terminated in 5 (8.9 %) pregnant women in the I group and 10 (18.2 %) – in the II group ($p < 0.05$).

The threat of late abortion in women in the I group was found significantly less than in patients in the II group – 4 (7.8 %) versus 12 (26.7%) persons, respectively ($p < 0.05$). Fetal growth retardation (FGR) was diagnosed significantly less in the pregnant women of the I group than in pregnant women of the II group, – 11 (21.6 %) versus 17 (37.8 %) individuals, respectively ($p < 0.05$). The results of cardiotocography (CTG) demonstrated that the satisfactory fetal state was determined in 40 (78.4 %) pregnant women in the I group, which is statistically significantly more than in the II group – 23 (51.1 %; $p < 0.05$) cases.

Doubtful non-stress test data were found in the I group more less – 10 (19.6 %) patients versus 15 (33.3 %) cases the II group ($p < 0.05$). Pathological data of CTG were registered in 1 (2.0 %) pregnant women in the I group versus 7 (15.6%) cases in the II group ($p < 0.05$). The risk of fetal distress in the pregnant women in the I group was 13.9 % (95 % CI 7.8-20.0), $RR = 0.5$ (95% CI 0.16-0.66; $p = 0.002$), which confirms the effect of the pre-gravid complex of medical and preventive measures on the fetal distress reducing in the pregnant women of the I group.

Premature births were observed significantly less in patients in the I group, than in the II group, which amounted to 6 (11.7 %) versus 12 (26.7 %) persons ($p < 0.05$). The condition of newborns in the I group was satisfactory in 49 (85.9 %) cases, and the total level of children born with asphyxia in the I group decreased by 2.5 times ($p < 0.05$).

Conclusions. Pathogenetically based pre-gravid preparation and therapy proved to be effective for the onset of pregnancy after ART method and positive pregnancy outcomes in 48.6 % of the women; it reduced the reproductive losses by 2 times, the threat of abortion by 3.2 times, the threat of premature birth by 1.6 times, preeclampsia and fetal growth retardation by 1.5 times, and fetal distress during delivery by 2.2 times.

Keywords: sexually transmitted infections, pre-gravid preparation, pregnancy course, obstetric and perinatal complications.

Клінічна ефективність прекоцепційної підготовки у жінок з інфекціями, що передаються статевим шляхом, після програми ЕКЗ

O.I. Кротік

Мета дослідження: доведення клінічної ефективності прекоцепційної підготовки у жінок з інфекціями, що передаються статевим шляхом (ІПСШ), в анамнезі після проведеної прегравідарної підготовки перед застосуванням циклів допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ).

Матеріали та методи. Запропоновану нами прегравідарну підготовку проведено 115 жінкам, із них у 56 жінок, які увійшли до I групи й одержували запропоновані нами лікувально-профілактичні заходи, програма ДРТ завершилася вагітністю. Стандартну прегравідарну підготовку проведено 132 жінкам, із них у 55 жінок, які увійшли до II групи й одержували загальноприйнятні лікувально-профілактичні заходи, програма ДРТ завершилася вагітністю.

Був проведений клінічний аналіз перебігу вагітності, пологів та стану новонароджених у 111 жінок з I та II груп. Усі пацієнтки I та II груп мали ІПСШ в анамнезі. Статистичне оброблення результатів досліджень виконано з використанням стандартних програм «Microsoft Excel 5.0» та «Statistica 8.0».

Результати. Загрозу переривання вагітності відзначали значуще рідше у I групі – 6 (10,7 %) пацієнток, ніж у жінок II групи – 19 (34,5 %; $p < 0,001$); зазмерлу вагітність у жінок I групи фіксували у 3 (5,3 %) випадках проти 6 (10,9 %) ви-

падків у пацієток II групи; мимовільне переривання у I триместрі вагітності відбулося у 2 (7,1 %) осіб I групи проти 4 (7,3 %) – у II групі. Вагітність була перервана у 5 (8,9 %) вагітних у I групі та у 10 (18,2 %) – у II групі ($p < 0,05$).

Загрозу пізнього абортів у жінок I групи виявляли достовірно рідше, ніж у пацієток II групи, – 4 (7,8 %) проти 12 (26,7 %) відповідно ($p < 0,05$). Синдром затримки росту плода у вагітних I групи спостерігався достовірно рідше, ніж у вагітних II групи, – 11 (21,6 %) проти 17 (37,8 %) відповідно ($p < 0,05$). Під час кардіокографії (КТГ) задовільний стан плода визначали у 40 (78,4 %) вагітних I групи, що статистично значуще більше, ніж у II групі – 23 (51,1 %; $p < 0,05$) випадки.

Сумнівні дані нестресового тесту рідше спостерігали у I групі – у 10 (19,6 %) пацієток проти 15 (33,3 %) вагітних II групи ($p < 0,05$). Патологічні дані КТГ були зареєстровані в 1 (2,0 %) жінки I групи проти 7 (15,6 %) вагітних II групи ($p < 0,05$). Ризик розвитку дистресу у пацієток I групи становив 13,9 % (95 % CI: 7,8–20,0), RR=0,5 (95 % CI: 0,16–0,66; $p = 0,002$), що підтверджує вплив прегравідарного комплексу лікувально-профілактичних заходів на зниження частоти дистресу плода у вагітних I групи. Передчасні пологи спостерігали у достовірно меншій кількості пацієток I групи, ніж у II групі (6 (11,7 %) проти 12 (26,7 %) осіб; $p < 0,05$). Стан новонароджених у I групі у 49 (85,9%) випадках був задовільним, а загальний рівень дітей, народжених в асфіксії, зменшився у I групі у 2,5 раза ($p < 0,05$).

Висновки. Патогенетично обґрунтована прегравідарна підготовка та терапія виявились ефективними для настання вагітності за допомогою ДРТ та сприятливого результату вагітності у 48,6 % жінок; для зниження репродуктивних втрат – у 2 рази, загрози переривання вагітності – у 3,2 рази, загрози передчасних пологів – в 1,6 рази, преекламсії та затримки росту плода – в 1,5 рази і дистресу плода під час пологів – у 2,2 рази.

Ключові слова: інфекції, що передаються статевим шляхом, прегравідарна підготовка, перебіг вагітності, акушерські та перинатальні ускладнення.

The long course, frequent exacerbations of chronic processes of the pelvic organs negatively affect the reproductive function of a woman, the course of pregnancy, the outcome of childbirth and the health of the newborn [1–4]. Inflammatory diseases are also one of the reasons for the development of placental dysfunction, fetal growth retardation, intrauterine infection of the fetus. The frequency of intrauterine infection of the fetus occurs in the range of 6–53.6 %, among premature children – up to 70 %. The specific weight of infection in the structure of perinatal mortality is 2–65 %. Profound hormonal changes during pregnancy and altered immunological reactivity can affect the clinical picture of the disease, activate the infection, have an adverse effect on the course and outcome of pregnancy, the fetus and the newborn [5–8].

Women's urogenital infections lead to infectious complications in the form of inflammatory diseases of the pelvic organs and to serious disorders of the reproductive function: tubal infertility and ectopic pregnancy, as well as affect the intrauterine development of the fetus, the outcome of childbirth and the course of the postpartum period [9–13]. The growing significance of intrauterine infections in perinatology is associated with the expansion of the range of investigated pathogens in recent years and the emergence of more informative diagnostic methods. On the other hand, a significant increase in the frequency of this pathology may be due to the growth of sexually transmitted infections (STIs) among women of reproductive age. According to a number of studies, infectious diseases are detected in 50–60 % of hospitalized full-term and 70 % of premature children [14–16].

Many infectious and inflammatory diseases during pregnancy have common features: first, infection of the fetus and infant can be caused both by an acute infection of the mother and by the activation of a chronic infection during pregnancy; secondly, a significant proportion of pregnant women's diseases leading to intrauterine infection is latent or subclinical; thirdly, the activation of persistent infection is possible with any violation of homeostasis in the body of a pregnant woman [17–19].

There are the following ways of pathogen penetration to the fetus and the baby: transplacental path (through the placental barrier to the fetus), ascending (through the cervix and fetal egg membranes), descending (through the fallopian

tubes); transmural (through the myometrium and decidual membrane); as well as intranatal (when the fetus passes through the infected birth canal) [3, 15, 16]. If the mother has a sexually transmitted infection (STI) during pregnancy from 10 % to 84 %, infection of the fetus and newborn can occur in any of the mentioned above ways [20, 21].

Clinical features and those of the course of chronic inflammatory diseases have a negative impact on a woman's body. The long course, frequent exacerbations of chronic processes of the pelvic organs negatively affect the reproductive function of a woman, the course of pregnancy, the outcome of childbirth and the health of the newborn [22–24].

However, research works devoted to the preparation for pregnancy of women with a history of STIs are extremely few and are usually aimed at correcting individual links of the pathological condition. Adequate pathogenetic prepregnancy training significantly reduces the risks to life and health of a specific woman with a history of sexually transmitted infection and her future child. Taking into account the facts mentioned above, the most important and integral stage is the effectiveness of pre-gravid training of women with infertility who had STIs in a medical history.

The objective: of the study is to prove the clinical effectiveness of preconception training of the women with of sexually transmitted infections (STIs) in a medical history after pregravid training, before assisted reproductive technology (ART) cycles.

MATERIALS AND METHODS

In accordance with the aim set, 247 women with infertility who had a history of STIs and planned to participate in the ART programme were examined: 115 women underwent our suggested pre-gravid training, of which 56 women completed the ART programme with pregnancy, who were included in the 1st group and received medical and preventive measures offered by us; 132 women underwent standard pre-gravid training, of which 55 women in the ART programme ended in pregnancy, they were included in group II and received generally accepted medical and preventive measures.

The generally accepted management of women before and during pregnancy was carried out in accordance with the recommendations and orders of the Ministry

of Health of Ukraine for therapy in group II pregnant women, which included hormonal correction, vitamin therapy, antioxidants, antispasmodics and antiplatelet agents, the use of sedatives, tocolytic drugs, vasoactive drugs and, according to indications, antibacterial and antiviral drugs. The purpose of pre-gravid preparation was to prepare the couple for a successful conception by ART method, a normal course of pregnancy and the birth of a healthy child, by assessing risk factors and eliminating them or reducing their impact based on the implementation of a complex of diagnostic, preventive and therapeutic measures [24].

Pregnant women of group I were prescribed treatment in the preconception period of preparation for the ART program, in the presence of STDs, in accordance with the latest recommendations of the European Union for specialists in sexually transmitted infections (IUSTI, 2018) [24]. During pregnancy, traditional maintenance therapy, prevention of placental dysfunction and treatment of concomitant extragenital pathology were carried out at the same time. In the presence of colpitis, local treatment was carried out by sanitizing the cervix and vagina using conventional methods.

Pregnant women who are diagnosed with blood circulation disorders in the “mother-placenta-fetus” system are simultaneously prescribed differential treatment for the correction of the detected disorders. The effectiveness of the treatment was evaluated based on the results of the analysis, clinical signs, dopplerometry indicators, mainly based on the outcome of the pregnancy. To achieve good results of pregnancy management and delivery for women with a history of STIs after ART, it is not enough to solve only one separate problem in reducing obstetric and perinatal losses, the situation requires only a comprehensive approach, where the individual characteristics of each specific woman acquire great importance.

Statistical processing of research results was carried out using standard programs “Microsoft Excel 5.0” and “Statistica 8.0”. Discrepancies at $p < 0.05$ are considered statistically significant [25-26].

The research was carried out in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki. The research protocol was approved by the Local Ethics Committee of the institution mentioned in the research work. Women's informed consent was obtained for the study.

RESULTS AND DISCUSSION

When conducting a statistical analysis, we established that groups I and II obtained while randomization are fully representative of each other. No significant differences related to age, living conditions, reproductive and somatic history were found. In view of the absence of statistically significant differences between all indicators of the subgroups under investigation, it can be stated that the randomization was carried out methodologically correctly.

The effectiveness of ART in women of group I was 56 (48.6 %) cases against 55 (41.6 %) cases in women of group II, $p < 0.05$. The most frequent complication of pregnancy in the examined patients of groups I and II was the threat of termination in the first trimester (Table 1).

However, it should be mentioned that by the end of the first trimester, the phenomenon of threat of termination was observed only in 6 (10.7 %) patients of group I who received pre-gravidarum complex and treatment, which is statistically significantly less frequent than in women of group II – 19 (34.5 %), $p < 0.001$. Frozen pregnancy in women of group I was 3 (5.3 %) cases against 6 (10.9 %) cases in patients of group II.

Spontaneous termination in the first trimester of pregnancy occurred in patients of the group I in 2 (7.1 %) cases against 4 (7.3 %) cases of women of group II. Isthmic-cervical insufficiency (ICI) was diagnosed in 6 (10.7 %) pregnant women of group I, who received the developed complex of pre-gravid preparation and treatment, against 9 (16.4 %) of pregnant women of group II, but the difference was not reliable $p > 0.05$. Thus, at the beginning of the second trimester of pregnancy, the number of pregnant women in the groups studied was: group I – 51 pregnant women, group II – 45 pregnant women. Pregnancy was terminated in 5 (8.9 %) cases in group I and, accordingly, in 10 (18.2 %) cases in group II of pregnant women, $p < 0.05$. The threat of late abortion in women of group I was found significantly less frequently than in patients of group II, 4 (7.8 %) versus 12 (26.7 %) $p < 0.05$.

Fetal growth retardation syndrome (FGR) in pregnant women of group I was observed significantly less frequently than in pregnant women of group II – 11 (21.6 %) versus 17 (37.8 %), $p < 0.05$. When analyzing the risk of developing the threat of abortion in patients of groups I and II, this indicator was 22.6 % (95 % CI: 10.7–34.5). The relative risk (RR) of the threat of abortion in preg-

Table 1

Peculiarities of the course of pregnancy for the pregnant women examined (abs. freq., %)

Indicators	I group, n=56/51	II group, n=55/45	P
Threat of interruption	6 (10,7 %)	19 (34,5 %)	<0,001
Frozen pregnancy	3 (5,3 %)	6 (10,9 %)	>0,05
Isthmic-Cervical Insufficiency	6 (10,7 %)	9 (16,4 %)	>0,05
Spontaneous miscarriage	2 (7,1 %)	4 (7,3 %)	>0,05
Threat of late abortion	4 (7,8 %)	12 (26,7 %)	<0,05
The threat of premature birth	5 (9,8 %)	8 (17,8 %)	<0,001
Gestational anemia	13 (25,4 %)	22 (48,5 %)	<0,001
Preeclampsia	4 (7,8 %)	6 (10,9 %)	<0,001
Fetal Growth Retardation	11 (21,6 %)	17 (37,8 %)	<0,05
Fetal distress	4 (7,8 %)	9 (20,0 %)	<0,05

Table 2

Doppler examination of pregnant women studied (abs.freq., %)

Indicators	I group, n=51	II group, n=45	P
S/D increase in UrA	4 (7,8 %)	20 (44,4 %)	<0,05
Early diastolic notch UrA	3 (5,9 %)	16 (35,6 %)	<0,05
S/D >3 UmA	2 (3,9 %)	10 (22,2 %)	0,005
Increase of PI UmA	2 (3,9 %)	6 (13,3 %)	0,44
UmA zero or reverse blood flow	0	5 (11,1 %)	<0,001
S/D reduction in MCA	0	0	0,25

nant women of the first group was 0.35 (95 % CI: 0.22–0.55) in comparison with the control group, $p < 0.001$. The obtained result demonstrates that the frequency of the development of this complication in pregnant women of the group I is three times lower than the frequency of this event in the patients of group II, confirming the statistically significant effect of the pre-gravid complex of treatment and preventive measures on the frequency of threatened termination of pregnancy in the 1st trimester.

The risk of miscarriage up to 12 weeks (frozen pregnancy, spontaneous miscarriage) in patients of groups I and II was 15.3 % (95 % CI: 12.4–18.2), $RR = 0.5$ (95 % CI: 0.27–0.55), $p = 0.038$, which confirms the effect of a complex of medical and preventive measures on reducing the frequency of miscarriage in the 1st trimester. When analyzing the risk of developing the threat of premature birth in pregnant women of groups I and II, the risk of developing this complication was 13.8 % (95 % CI: 9.8–17.8). $RR = 0.7$ (95 % CI: 0.05–0.24), $p < 0.001$, which confirms the effect of a complex of medical and preventive measures on reducing the risk of this complication.

The risk of developing preeclampsia in pregnant women of groups I and II was 9.35 % (95 % CI: 7.8–10.9 %). $RR = 0.7$ (95 % CI: 0.21–0.65), $p < 0.001$, which confirms the effect of the pregravid complex of medical and preventive measures on reducing the frequency of preeclampsia in pregnant women of the first group.

Thus, it was established that patients who received the set of measures developed by us had significantly less complicated pregnancy.

When evaluating the results of ultrasound in group I, whose pregnant women received a pre-gravid complex of medical and preventive measures, echographic changes in the structure of the placenta, pathology in the production of amniotic fluid were detected statistically significantly less often than in group II of pregnant women, $p < 0.05$ (Fig. 1).

During a dopplerometric examination of the uterine-placental-fetal blood circulation in 4 (7.8 %) pregnant women of group I, systolic-diastolic (S/D) increase in both uterine arteries (MA) was found, which is statistically lower than in patients of group II – in 20 (44.4 %), $p < 0.05$ (Table 2).

Early diastolic notch in UrA was recorded in 3 (5.3 %) patients of group I, respectively, which is statistically significantly lower than in pregnant women of group II – 16 (33.6 %), respectively, $p < 0.05$. Zero or reverse blood flow in the umbilical artery (UmA) was not recorded in women of group I and was observed in 5 (11.1 %) cases in group II of pregnant women. When circulatory decompensation was detected, all patients were delivered urgently. A decrease in the S/D ratio in the middle cerebral artery (MCA) of the fetus was not recorded in pregnant women of both groups.

During CTG, the satisfactory state of the fetus was determined in 40 (78.4 %) pregnant women of group I, which is statistically significantly more than 23 (51.1 %) in group II of pregnant patients ($p < 0.05$) (Fig. 2).

Doubtful non-stress test data were less often observed in 10 (19.6 %) patients of group I compared to 15 (33.3 %) cases in pregnant women of group II, $p < 0.05$. Pathological data of CTG were registered in 1 (2.0 %) in group I against 7 (15.6 %) cases in group II of pregnant women,

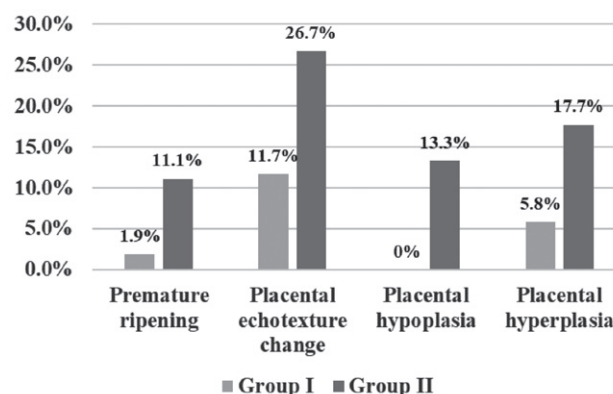


Fig. 1. Structural changes of the placenta in the III trimester in the examined women (%)

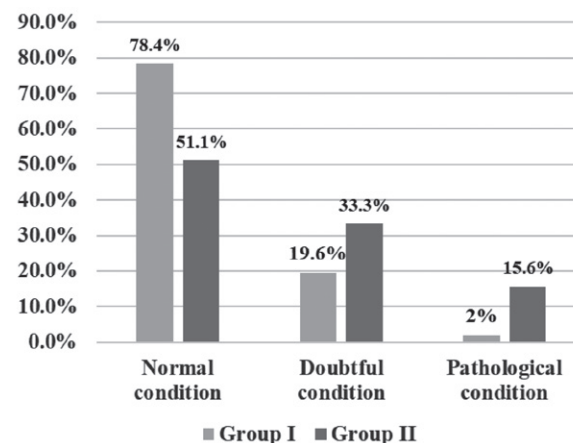


Fig. 2. CTG indicators in examined pregnant women (%)

$p < 0.05$. All patients with a pathological nature of CTG additionally underwent a dopplerometric study of the uterine-placental-fetal blood flow. Based on the studies conducted, fetal distress was diagnosed in 4 (7.8 %) pregnant women of group I and in 9 (20.0 %) patients of group II. The risk of developing distress in pregnant women of the first group was 13.9 % (95 % CI: 7.8–20.0). $RR = 0.5$ (95 % CI: 0.16–0.66), $p = 0.002$, which confirms the effect of the pre-gravid complex of medical and preventive measures on reducing the frequency of fetal distress in pregnant women in group I.

Morphometry of placentas of the pregnant women

Indicators	Group I, n=51	Group II, n=45	P
Mass of the placenta g	510,0 (440,0; 550,0)	550,0 (470,0; 610,0)	<0,001
Placenta thickness mm	24,0 (20,0; 26,0)	29,0 (28,0; 33,0)	<0,001
The diameter of the placenta cm	21,5 (20,0; 22,5)	22,0 (21,0; 24,0)	0,03
PFC	0,170 (0,164; 0,176)	0,150 (0,140; 0,160)	<0,001

As a result of the research, it was found that structural changes of the placenta, disruption of the utero-placental-fetal blood flow and a decrease in the adaptive and compensatory capabilities of the fetus detected during CTG, fetal distress are statistically significantly less common for pregnant women of group I, who received a pre-gravid complex of therapeutic and preventive drugs measures. Indicators of the functioning of the uterine-placental-fetal blood flow and the state of the fetus in utero were significantly better in pregnant women who received the complex of therapeutic and preventive measures developed.

The pregnant women in research had 51 and 45 deliveries. The largest specific weight of the total number of births in both groups was timely physiological births (Fig. 3). There were significantly fewer premature births observed in patients of group I and amounted to 6 (11.7 %) versus 12 (26.7 %) in group II, $p < 0.05$.

Caesarean section was performed in 39 (76.4) patients of group I and 40 (88.9 %) women of group II, $p < 0.05$. In both groups, there is a high percentage of surgical delivery due to treated infertility with a high risk of perinatal pathology and fertilization with the help of ART, but the number of urgent surgical interventions has decreased in the structure of indications.

Progressive fetal distress was an indication for operative delivery by cesarean section in 4 pregnant women of group I, which accounted for 7.8 % of cases, against 10 pregnant women of group II, which accounted for 22.2 % of cases. Indications for caesarean section consisted of labour abnormalities, fetal distress, and moderate or severe preeclampsia. The postpartum period in patients who received the developed complex of medical measures was uneventful.

During the morphometric and macroscopic examination of the placentas of the women of the groups studied, it was established that the morphometric parameters did not differ statistically significantly, $p > 0.05$ (Table 3).

It was found that the median indicator of placenta mass and the placental-fetal coefficient in women of group I was statistically greater (0.17) than in the patients of group II (0.15), $p < 0.001$. Data from the macroscopic examination of placentas were also ambiguous. Abnormalities of the shape of the placenta were not detected. When examining the maternal surface of the placenta, no such changes as hematomas and heart attacks were detected for women of both groups.

51 women of group I gave birth to 57 babies (i.e. 12 of them 6 twins, dichorial diamniotic), 45 women of group II gave birth to 54 babies (i.e. 8 of them 9 twins, dichorial diamniotic). When evaluating the condition of newborns, the median of their weight in group I was significantly higher than in group II, $p < 0.05$ (Table 4).

Perinatal consequences of childbirth are informative criteria for the effectiveness of the technique suggested.

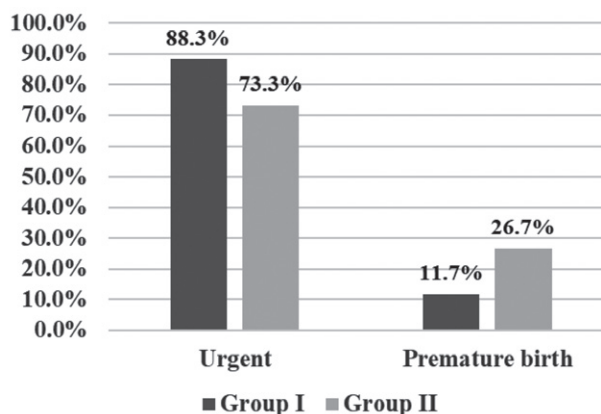


Fig. 3. Childbirth in women examined (%)

Analyzing the condition of newborns after childbirth, it can be said that in 49 (85.9 %) cases in group I the condition of children was satisfactory, and the overall level of children born asphyxiated in group I decreased by 2.5 times ($p < 0.05$). There was neither severe asphyxia, nor intra-amniotic infection, nor, moreover, antenatal death of the fetus in the first group of pregnant women. The rate of fetal growth retardation decreased from 37.8 % in group II to 21.6 % in group I ($p < 0.05$), respectively.

According to the data of modern foreign and native literature, the fight against STIs is currently an urgent global health problem, particularly in Ukraine. More than 3,000,000 million new cases of STDs are registered annually in the world. However, experts believe that the actual total number of STDs on our planet is about 1 billion [1–6]. The spread of STDs in the last decade, according to WHO, continues to be significant in the world and cannot but cause alarm. About 400,000 new cases of STIs have been registered in Ukraine in recent years. This puts our country in one of the highest places in terms of the prevalence of STDs in Europe [1–6].

According to the data of Ukrainian and foreign studies on the epidemiology of STDs, the incidence is especially high in the group of people of working and reproductive age. Age 25-40 is an established risk factor for sexually transmit-

Table 4

Weight and growth parameters of newborns from the women examined

Indicators	Group I, n=57	Group II, n=54	P
Weight, gr	3250,0 (3000,0; 3500,0)	3000,0 (2700,0; 3200,0)	0,01
Length, mm	50,0 (45,0; 55,0)	49,0 (48,0; 51,0)	0,04

ted diseases. Clinical and epidemiological data on obstetric and gynecological pathology in STIs are presented in various studies, research works mainly deal with tubal infertility and ectopic pregnancy of chlamydial etiology [10, 12]. Data on the course of pregnancy, childbirth and the condition of newborns with STIs are very limited in the modern scientific literature, but they all confirm the data we received about the high risk of developing severe obstetric and perinatal complications in this group of pregnant women. STDs are one of the causes of the threat of abortion, stillbirth, premature birth, placental dysfunction, fetal growth retardation syndrome, and distress during childbirth, which in turn increase perinatal morbidity and mortality [14, 17, 20].

According to the results of clinical studies, the effectiveness of the use of pre-gravid preparation and pregnancy management according to our proposed method has been proven, which made it possible to significantly reduce the frequency of obstetric and perinatal pathology in women with a history of STDs who became pregnant as a result of using assisted reproductive technologies (ART).

CONCLUSIONS

Pathogenetically based pre-pregnancy training and therapy proved to be effective for the onset of pregnancy

by the ART method and a favourable pregnancy outcome in 48.6 % of women; reduction of reproductive losses by 2 times, threats of abortion by 3.2 times, threats of premature birth by 1.6 times, preeclampsia and fetal growth retardation by 1.5 times, and fetal distress during childbirth by 2.2 times.

The advantage of STD therapy beyond pregnancy is the prevention of teratogenic and embryotoxic effects of drugs on the fetus, that is, effective antenatal protection of the fetus. Early diagnosis, prevention and treatment of infectious pathology in women before pregnancy, pre-pregnancy preparation and pregnancy planning for women with a history of STIs make it possible to effectively restore reproductive function, reduce the frequency of complications during the gestation period, the severity of the course (frequency and duration of relapses) of the infectious process during pregnancy, prevent severe forms of neonatal infection, reduce perinatal morbidity and mortality. Pre-pregnancy pathogenetic therapy restores a woman's reproductive function, contributes to the reduction of pregnancy complications and the birth of a healthy, viable newborn, as well as to the reduction of pregnancy losses.

The author declares no conflict of interest.

Information about the author

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

Відомості про автора

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

REFERENCES

- World Health Organization. Global health sector strategy on Sexually Transmitted Infections, 2016-2021 [Internet]. Geneva: WHO; 2016. 64 p. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-RHR-16.09>.
- Rischuk SV, Kahiani EI, Tatarova NA, Mirskiy VE, Dudnichenko TA, Melnikova SE. Infectious and inflammatory diseases of female genital organs: general and specific issues for infectious process: study guide. Saint Petersburg: SZGTU I. Mechnikov; 2016. 84 p.
- Kulakov VI, Ordzhonikidze NV, Tiutiunik VI. Placental Insufficiency and Infection. Moscow: Practical Medicine; 2004. 494 p.
- Cherniak MM, Korchynska OO. The status update on the problem of placental insufficiency in women with aggravated obstetric history. *Clinical Pract Pediatr*. 2018;4(30):42-8.
- Kolomitseva AH, Didenko LV, Chernenko TS. Prediction and prevention of pregnancy complications. *Pediatr, Obstet Gynecol*. 2008;(1):52-3.
- Laba O.V. Preventive controls for fetoplacental insufficiency in women with risk and threat of premature labour (Literature review). *Reprod Health Woman*. 2021;(2):32-6.
- Sukhikh GT, Vanko LV, Khodzhaeva ZS. Perinatal-related endothelial dysfunction. *Obstet Gynecol*. 2018;(5):3-7.
- Fedorova MV. Placental insufficiency. *Obstet Gynecol*. 1997;5:40-3.
- Tiutiunnik VL. Infection influence on pregnancy progress, fetus and newborn. *Bull Rus Assoc Obstet Gynecol*. 2019;(1):20-5.
- Unanyan AL, Snarskaya ES, Lomonosov KM. Sexually transmitted infections role in female infertility development: strategies for therapy and prevention. *Rus J Skin Venereal Dis*. 2014;(5):59-62.
- Timoshilov VI, Lastovetskii AG. Risk factors for contamination and spread of sexually transmitted infections: analytical review and expert judgement. *Bull New Med Technol*. 2018;(12):2.
- Prilepskaya VN, Dovelthanova ER. Chlamydial infection in obstetrics and gynecology. *Women's Health*. 2015;8:140-5.
- World Health Organization. Global Strategy For the Prevention and Control of Sexually Transmitted Infections: 2006 - 2015: breaking the chain of transmission [Internet]. Geneva: WHO; 2022. 61 p. Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/43853>.
- Maltseva LI. Contemporary issues of infectious pathology in obstetrics and gynecology. Moscow: Practical Medicine; 2020. 41 p.
- World Health Organization. WHO Guidelines for the treatment of neisseria gonorrhoeae [Internet]. Geneva: WHO; 2020. 61 p. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241549691>.
- Mavrov HI, Shcherbakova YuV, Osinska TV. The latest methods of controlling sexually transmitted infections. *Inf Dis*. 2019;1(95):4-10.
- Bondarenko HM, Mavrov HI, Osinska TV. Trichomonas vaginalis invasion problem of reproductive medicine. *J Nat Acad Med Sci Ukr*. 2016;22(4):368-76.
- Guffey MB, Richardson B, Husnik M, Makanani B, Chilongozi D, Yu E, Ramjee G, et al. HPTN 035 phase II/Ib randomised safety and effectiveness study of the vaginal microbicides BufferGel and 0.5 % PRO 2000 for the prevention of sexually transmitted infections in women. *Sex Transm Infect*. 2014;90(5):363-9. doi: 10.1136/sxtrans-2014-051537.
- Abramchenko V, Kostyuchek D, Hadzhieva E. Purulent-septic infection in obstetrics and gynecology. St. Petersburg: SpetsLit; 2005. 459 p.
- Petrov YuA, Bragina TV. Pregnancy, childbirth, the condition of fetus and newborn in mothers with chlamydial infection. *Chief Phys South Rus*. 2020;2(72):23-6.
- Savicheva AM. Maternal, fetal and newborn infections. *Pediatrician*. 2014;5(3):20.
- Gizinger OA, Ziganshin OR, Balan VE. Complex therapy of sexually transmitted viral infections. *Med Alphabet*. 2019;1(3):26-30.
- Shcherbyna MO, Vyhivska LA. Perinatal infections as the actual time being problem. *Obstet Gynecol Genetics*. 2018;4(2):25-32.
- Krotik OI. Obstetric and perinatal outcomes of delivery after drt in women with a history of sexually transmitted infections. *Ukr J Health Woman*. 2022;1(158):25-33.
- Mintser OP. Statistical research methods in clinical medicine. *Pract Med*. 2010;3:41-5.
- Lang TA, Sesik M. How to describe statistics in medicine: a guide for authors, editors and reviewers. Moscow: Practical Medicine; 2011. 480 p.

Стаття надійшла до редакції 11.10.2022. – Дата першого рішення 17.10.2022. – Стаття подана до друку 21.11.2022

Peculiarities of clinical characteristics of pregnant with symptoms of Great obstetrical syndromes

N. Yu. Lemish

State higher educational institution «Uzhhorod National University»

The objective: to establish the risk factors for development of great obstetrical syndromes (GOS) on the basis of a prospective analysis of somatic, reproductive, obstetric anamnesis in pregnant women with clinical manifestations of GOS

Materials and methods. We conducted the analyses of somatic, reproductive and obstetrical history of 572 pregnant with clinical symptoms of GOS, who had the following complications: 21 – preeclampsia, 38 – preterm deliveries, 13 – placental abruption, 457 – gestational anemia, 27 – intrauterine growth retardation, 16 – fetal distress, that were diagnosed based on clinical, functional, laboratory, ultrasound, cardiotocographic and morphological investigations. All these complications are included in the group of GOS.

Statistical analyze was conducted by using standard programs of Microsoft Excel 5.0 and Statistica 6.0.

Results. The average age of the pregnant women was 26.5 ± 2.3 years, most of them were in young reproductive age. The prevailing diseases in the structure of somatic pathology were thyroid gland pathology – 427 (74.6 %) persons, anemia 182 (31.8 %), arterial hypertension – 114 (19.9 %), kidney diseases – 241 (42.1 %) and diseases of gastro-intestinal tract – 187 (32.7 %). Disorders of menstrual cycle were determined in 137 (23.9 %) women, chronic pelvic inflammatory diseases – 98 (17.1 %), background diseases of cervix (erosion, cervical dysplasia) had 142 (24.8 %) patients in anamnesis, colpitis – 296 (51.7 %), polycystic ovaries – 74 (12.9 %).

The following pregnancy complications were diagnosed as preeclampsia – in 21 (3.7 %) persons, threatened preterm interruption of pregnancy in different gestational terms – in every third pregnant women (192 individuals – 33.7 %), anemia – 457 (79.9 %), preterm delivery – 38 (6.6 %) women, placental abruption – 13 (2.3 %), fetal growth retardation – in 27 cases (4.7 %), fetal distress – 16 (2.8 %). The rate of cesarean section in this group was 28.8 %.

Conclusions. The identified peculiarities of somatic, reproductive history and obstetrical and perinatal pathology in pregnant with complications from GOS group allowed to define the following risk factors of their development: young reproductive age, significant frequency of socio-hygienic, medical and demographic and socio-psychological problems, complicated somatic, gynecological and reproductive history.

Keywords: somatic history, reproductive history, obstetrical history, great obstetrical syndromes, prognosis of development.

Особливості клінічної характеристики вагітних з проявами великих акушерських синдромів

Н.Ю. Леміш

Мета дослідження: на підставі проспективного аналізу соматичного, репродуктивного, акушерського анамнезу у вагітних із клінічними проявами великих акушерських синдромів встановлення факторів ризику їхнього розвитку.

Матеріали та методи. Проведено аналіз соматичного, репродуктивного, акушерського анамнезу у 572 вагітних із клінічними проявами великих акушерських синдромів (ВАС), у яких на підставі клініко-функціональних, лабораторних, ультразвукових, кардіотокографічних та патоморфологічних досліджень були встановлені такі ускладнення: 21 – преєклампсія, 38 – передчасні пологи, 13 – передчасне відшарування нормально розташованої плаценти, 457 – гестаційна анемія, 27 – синдром затримки росту плода, 16 – дистрес плода. Усі ці ускладнення вагітності та пологів входять до групи ВАС.

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

Результати. Середній вік обстежених вагітних становив $26,5 \pm 2,3$ року, більшість з них знаходились у молодому репродуктивному віці. У структурі соматичної патології переважали: захворювання щитоподібної залози – у 427 (74,6 %) жінок, анемія – у 182 (31,8 %), артеріальна гіпертензія – у 114 (19,9 %), захворювання нирок – у 241 (42,1 %) і травного тракту – у 187 (32,7 %) жінок. Порушення менструального циклу відзначали у 137 (23,9 %) пацієнток, хронічні запальні захворювання органів малого таза – у 98 (17,1 %), фонові захворювання шийки матки (ерозії, дисплазії) мали в анамнезі 142 (24,8 %) жінки, вагітні – 296 (51,7 %), полікістоз яєчників – 74 (12,9 %).

Діагностовано такі ускладнення перебігу вагітності: преєклампсію виявлено у 21 (3,7 %) пацієнтки, загрозу переривання у різні терміни даної вагітності – у кожної третьої вагітної (192 жінки – 33,7 %), анемію – у 457 (79,9 %) випадках, передчасні пологи – у 38 (6,6 %), передчасне відшарування нормально розташованої плаценти – у 13 (2,3 %), затримку розвитку плода – у 27 (4,7 %) випадках, дистрес плода – у 16 (2,8 %). Частота кесарева розтину у цій групі становила 28,8 %.

Висновки. Виявлені особливості соматичного, репродуктивного анамнезу та акушерської і перинатальної патології у вагітних, які мали ускладнення із групи ВАС, дозволили визначити такі фактори ризику їхнього розвитку: молодий репродуктивний вік, значна частота соціально-гігієнічних, медико-демографічних і соціально-психологічних проблем, обтяжений соматичний, гінекологічний та репродуктивний анамнез.

Ключові слова: соматичний анамнез, репродуктивний анамнез, акушерський анамнез, великі акушерські синдроми, прогнозування розвитку

Perinatology, as a science, is based on the hypothesis (and finding more and more confirm this) that human health, and, consequently, his fate, is laid in the prenatal period. It is these 280 days, as well as the next 2 years of life (collectively, the “first 1000 days of life”) that determine what a person will be like, what he will eventually achieve, how and how long he will live [1–7]. Prevention and early diagnosis of gestational complications are of decisive importance not only for reducing the level of maternal and infant mortality, but also for reducing the incidence rate throughout a person’s life. For example, today there is evidence that maternal hypertensive disorders during pregnancy are associated with attention deficit disorder, autism spectrum disorders, and impaired mental development in the child in the future [8–13].

R. Romero in his article “Perinatal medicine: The child is a father of a man” (“Perinatal medicine: A child gives birth to a man”) emphasized that the perinatal period determines the state of a person’s health throughout his future life and plays a key role in shaping his future. At the same time, he noted that today the situation in perinatal medicine is such that we diagnose clinical syndromes, but do not determine the diseases and pathogenetic mechanisms underlying them. For example, we diagnose preterm labor, but we cannot always differentiate whether it is caused by infection, vascular disease, myometrial overactivity, or something else. Therefore, one should not expect that there is any universal marker that has prognostic value in all cases [2, 5–7, 14].

The development of perinatology, as a science about the fetus and the baby, the determination of the main parameters of normal and disturbed homeostasis of the fetoplacental complex, followed by the development of methods for predicting and correcting the identified disorders is an important reserve for reducing obstetric and perinatal pathology, neonatal morbidity and mortality. This determines not only the medical, but also the social

significance and relevance of main fetal life support system study – the fetoplacental complex, which integrates numerous relationships between the fetus and the mother.

Deterioration of the environmental situation, irrational nutrition, bad habits in combination with chronic diseases present in pregnant women and the use of medications without taking into account and taking into account their possible impact on placental homeostasis, leads to the development of placental dysfunction syndrome, which, in turn, is the cause of numerous violations in the functional to the mother-placenta-fetus system. Insufficiency of the placenta, due to violations of its adaptive and homeostatic reactions, and is either a complication associated with the pathological course of pregnancy against the background of extragenital pathology, or an independent nosological unit.

A growing body of evidence links placental vascular pathology to poor fetal growth and adverse pregnancy and delivery outcomes. And in turn, endothelial dysfunction and defective deep placentation are the basis of the development of “great obstetrical syndromes”) or placenta-associated diseases of pregnancy [22, 23]. Therefore, one of the tasks of our work was the development of an effective method of forecasting the development of «great obstetric syndromes».

The objective: is to develop an effective forecasting system for Great obstetrical syndromes development based on a prospective analysis of somatic, reproductive, and obstetric anamnesis in pregnant women with clinical manifestations of great obstetrical syndromes”).

MATERIALS AND METHODS

In order to develop an effective system for predicting GOS, we conducted a prospective analysis of 572 births in the Uzhhorod maternity hospital in 2021, in which the following complications were established on the basis of clinical and functional, laboratory, ultrasound, cardiocographic and pathomorphological studies: 21 women – preeclampsia (PE), 38 – premature delivery (PD), 13 –

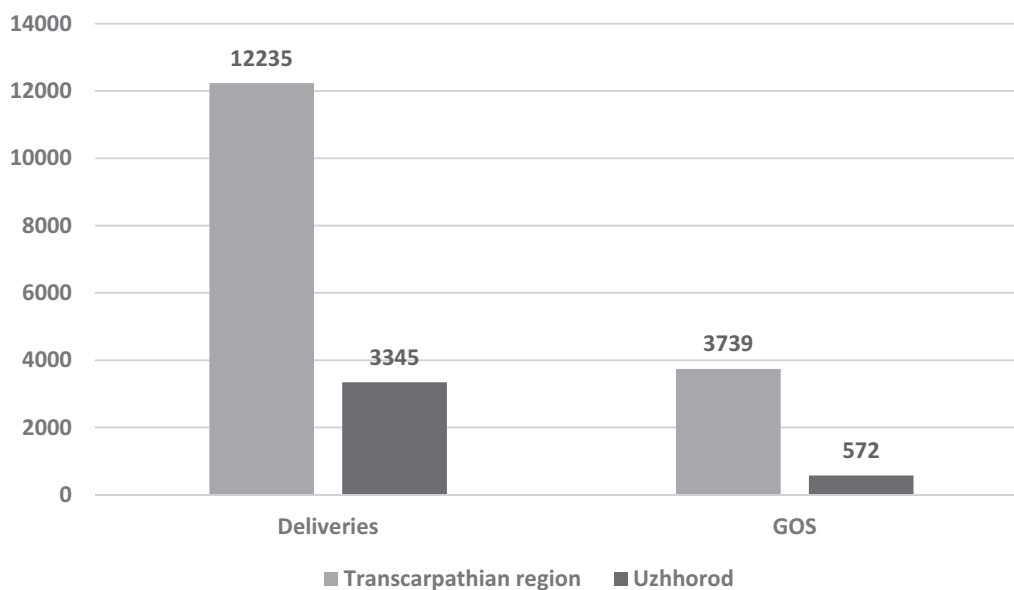


Fig. 1. GOS in pregnant of Transcarpathian region in 2021 (%)

Table 1

Characteristics of social risk factors on development of GOS among investigated patients

Index	Prognostic group, n=572	
	Absolute	Relative (%)
Social-hygenic (poor material and living conditions: mother or both parents-students; the work of the parents, especially the mother, is associated with occupational hazards, poor level of general and sanitation culture of the family)	297	51,9
Medical and demographic (incomplete family; mother aged below 18 or over 40 years; families with a child with congenital diseases or developmental defects; families in which there is a case of death of a child at an early age or stillbirth)	170	29,7
Social-psychological (alcohol or drug abuse, smoking, families with unwanted child, unfavourable psychological climat; families with a seriously ill member)	102	17,8
No risk factors present	3	0,6

placental abruption (PA), 457 – gestational anemia (GA), 27 – fetal growth retardation syndrome (IUGR), 16 – fetal distress (FD).

All these complications of pregnancy and childbirth are included in the group of GOS. The study of peculiarities of somatic, reproductive and perinatal pathology in pregnant, who had complications from Great obstetrical syndromes group allowed to determine risk factors and further in the study will indicate the clinical signs to evaluate individual risk for GOS development.

Statistical processing of research results was carried out using standard programs Microsoft Excel 5.0 and Statistica 6.0 [24-25].

RESULTS AND DISCUSSION

In Transcarpatian region, the number of births in 2021 was 12,235, complications in the form of GOS occurred in 3,739 (30.6 %) cases. Among them, the number of births in 2021 in Uzhhorod was 3345, and complications in the form of Great obstetrical syndromes were observed in 572 (16.1 %) cases (Figure 1).

According to the age structure, women were distributed as follows: the largest majority aged 20–25 years (44.5 %) and 26–30 years (34.6 %), women under 20 years of age 4,9 %, over 35 years – 7.4 %. The average age of the examined pregnant women was 26.5±2.3 years. Thus, most of them were at young reproductive age.

Table 1 and Figure 2 show the incidence of socio-hygenic, medico-demographic and socio-psychological risk factors that occurred in the pregnant women examined by us, which indicate the impact of these factors on development of GOS during pregnancy.

The study of extragenital pathology showed rather high incidence and diversity of nosological forms of somatic pathology (fig. 3). Comorbid extragenital pathology amounted to 2.7 of nosological forms for each woman and was characterized by a combination of several diseases. The majority of somatic pathology was diseases of the thyroid gland – 427 (74.6 %), anemia 182 (31.8 %), arterial hypertension – 114 (19.9 %), kidney diseases – 241 (42.1 %) and gastrointestinal tract – 187 (32.7 %). Other nosological forms of extragenital pathology were rare.

Data concerning gynecological history are presented on fig.4. Disorders of menstrual cycle (MC) were present in 137 of patients (17.1 %), background diseases of uter-

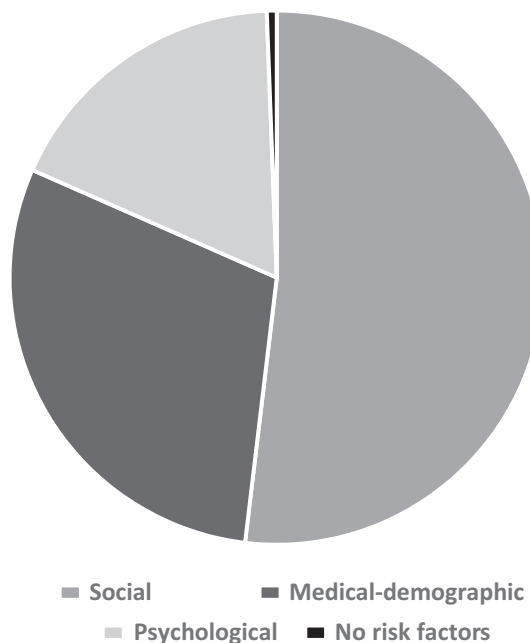


Fig. 2. Characteristic of social risk factors for GOS development (%)

ine cervix (cervical dysplasia) – 142 (24.8 %), colpitis – 296 (51.7 %), polycystic ovarian syndrome (PCOS) – 74 (12.9 %).

According to data from table 2, primigravida patients were 25.2 %, multigravida – 74.8 %, primipara – 70.3 %, multipara – 29.7 %, thus in the prognostic group the majority of women were multigravida primipara patients.

Table 2

Parity of pregnancy and labour (%)

Index	Prognostic group n=572	
	Absolute	Relative (%)
Primigravida	144	25,2
Multigravida	428	74,8
Primipara	402	70,3
Multipara	170	29,7

Extragenital pathology

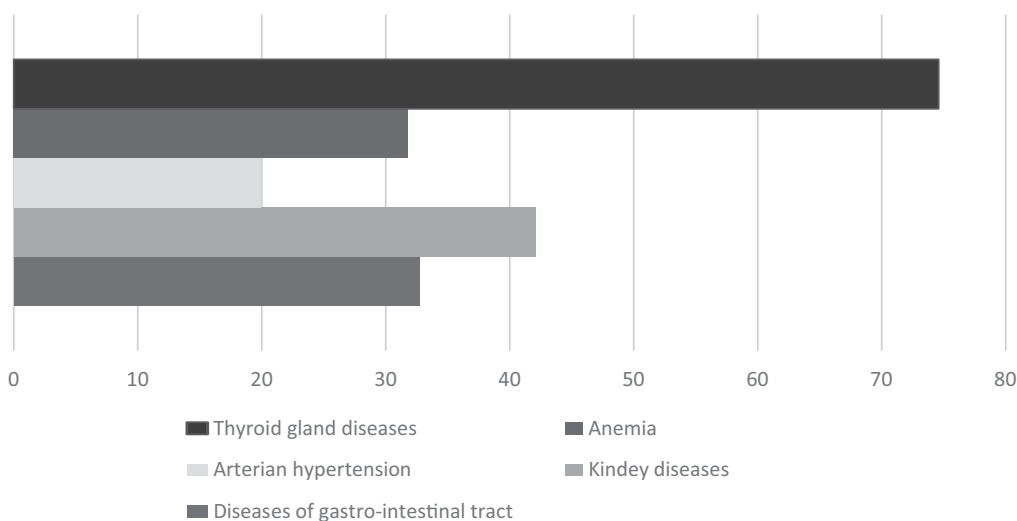


Fig. 3. Structure of extragenital pathology (%)

Gynecological pathology

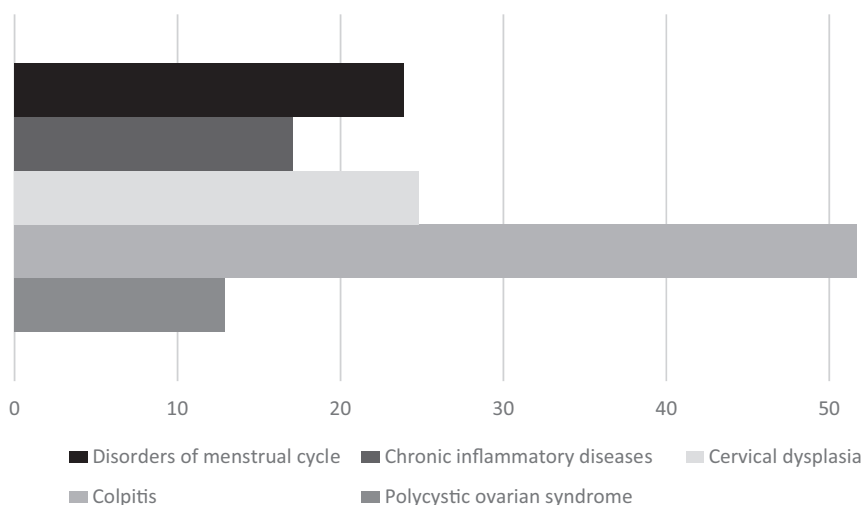


Fig. 4. Structure of gynecological pathology (%)

Complications of pregnancy course in presented group were (fig. 4): 21 of women were diagnosed with preeclampsia (PE)(3.7%), threatened pregnancy termination in different gestational terms (TPT) was diagnosed every third patient – 192 (33,7%), gestational anemia (GA) complicated the course of gestation in 457 of prognostic group, that composed 79.9% of cases, preterm delivery (PD) – 38 pregnant (6.6%), placental abruption (PA) – 13 (2.3%), intrauterine growth retardation (IUGR) – 27 patients (4.7%), fetal distress (FD) – 16 (2.8%), Cesarean section (CS) incidence was 28.8%.

Vaginal delivery was in 407 of pregnant, that made up 71.2%, the incidence of operative delivery was 28.8%. Incidence of delivery complications was 274 (47.9%), mainly fetal distress 138 (24.1%), abnormalities of uter-

ine action 86 (15.0%), atonic bleedings in IIIrd trimester 37 (6.4%). Placental abruption was diagnosed in 13 women of prognostic group (2.3%) (fig. 5).

In 572 women livebirth was in 561, 11 stillbirth (antenatal deaths) and 2 died in early neonatal period, perinatal mortality in this group was 23,2%. According to table 3, practically healthy were 124 children, that composes 21.1%, in asphyxia 437 (77.9%), mild asphyxia 282 (50.3%), moderate and severe – 155 (27.6%), 2 neonates died in early neonatal period from this group (one neonate due to acute hypoxia on the background of chronic placental insufficiency complicated by placental abruption, second – on the background of respiratory distress syndrome, intrauterine growth retardation and preterm delivery).

Pregnancy and delivery complications

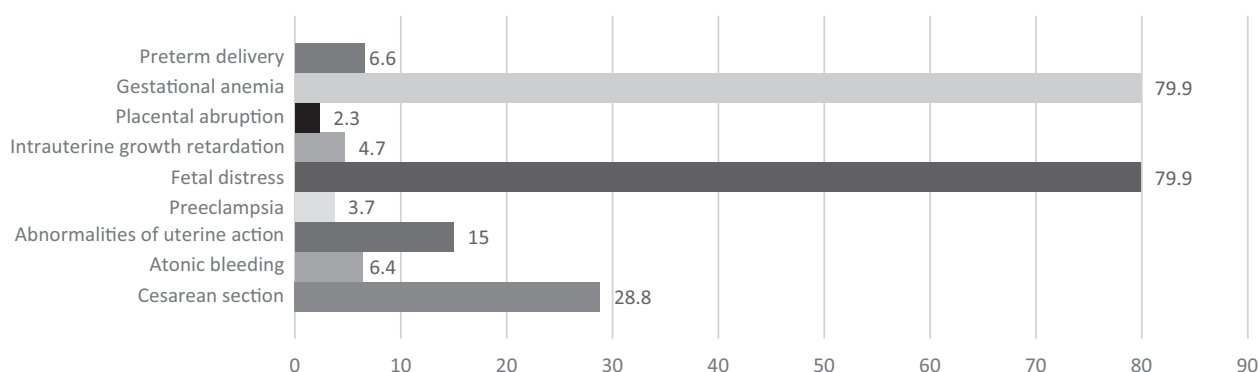


Fig. 5. Gestational and delivery complications in pregnant of prognostic group (%)

According to recent publications, risk factors for the development of Great obstetrical syndromes include anemia, endometriosis, polycystic ovary syndrome (PCOS), early adolescence, chronic arterial hypertension, complications of previous pregnancies with preeclampsia, premature birth [1–3, 6, 16]. Anemia in pregnant women is a common complication of the gestational process in developing countries. It leads to a violation of the supply of nutrients and oxygen to the fetoplacental complex, which causes the development of Great obstetrical syndromes [22, 23].

The risk of great obstetric syndromes development, such as preeclampsia, fetal growth retardation (FGR) and premature birth in primigravida women is inversely proportional to their age [3, 6, 14]. This is a confirmation of the research results obtained by us, namely: young reproductive age of pregnant women, extragenital pathology (represented in most cases by hypertension, diseases of the thyroid gland, gastrointestinal tract and kidneys); complicated gynecological history (menstrual cycle disorders, chronic adnexitis, polycystic ovaries and colpitis); complicated course of gestation (anemia, threat of termination), i.e., that unfavorable background in which there is a high probability of great obstetrical syndromes development.

Thus, based on analyses of clinical characteristic the development of GOS depends mainly on presence of complicated somatic and gynecological history and on the peculiarities of present gestation course. In presented group of pregnant, majority were women of young reproductive age aged 20–30 years, with high incidence of socio-hygienic, medical demographic and socio-psychological problems.

All pregnant had extragenital pathology (majority arterial hypertension, diseases of thyroid gland, gastrointestinal tract and kidneys); complicated gynecological history (disorders of menstrual cycle, chronic adnexitis, polycystic ovarian syndrome and colpitis); complicated gestational course (anemia, threatened pregnancy termination), thus – it is a unfavourable background of high possibility of GOS development. It causes disorders of metabolic reactions processes in the mother-fetus system, stress and further to disruption of fetal adaptation reserves. Perinatal mortality in this group was 23,2%. It

Table 3

Neonatal outcome from prognostic group (absolute, %)

Index	Prognostic group n=561	
	Absolute	Relative (%)
Practically healthy	124	22,1
Mild asphyxia	282	50,3
Moderate and severe asphyxia	155	27,6

should be noted, that there were no severe extragenital diseases in investigated group of patients.

The course of pregnancy and labor in women, with complications from GOS group, was complicated by threatened pregnancy termination, gestational anemia. Complications as fetal distress, severe preeclampsia, intrauterine growth retardation with decompensated hemodynamic disorders of utero-placental blood circulation caused high incidence of operative delivery in these patients. So, the peculiarities of obstetrical and perinatal pathology in pregnant, who had complications from GOS group, may be used as markers of prognosis of increased obstetrical and perinatal complications risk from maternal and fetal side in these patients.

We assume, the further analyses of functional, instrumental and laboratory parameters of the patients of this group will make it possible to identify the most informative prognostic criteria for the development of GOS, and will allow to develop a more effective method of predicting obstetric and perinatal complications in these women. In our opinion, these features can serve as risk factors for the Great obstetrical syndromes development.

CONCLUSIONS

The identified features of the somatic, reproductive history and obstetric and perinatal pathology in pregnant women who had complications from the great obstetrical syndromes group made it possible to identify the following risk factors for their development: young reproductive age, a high incidence of socio-hygienic, medico-demographic and socio-psychological problems, complicated somatic, gynecological and reproductive history.

In further research, these risk factors will serve as clinical signs for assessing the degree of individual risk for the development of Great obstetrical syndromes.

Information about the author

Lemish Nataliya Yu. – MD, PhD, Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Medical Faculty, State Higher Educational Institution «Uzhhorod National University»; tel.: (050) 560-05-17. *E-mail: lemishny@gmail.com*
ORCID: 0000-0003-0893-8565

Відомості про автора

Леміш Наталія Юріївна – канд. мед. наук, доцент, кафедра акушерства та гінекології, медичний факультет, ДВНЗ «Ужгородський національний університет»; тел.: (050) 560-05-17. *E-mail: lemishny@gmail.com*
ORCID: 0000-0003-0893-8565

REFERENCES

- Holger S, Hund M, Andrzejczak T. Combining biomarkers to predict pregnancy complications and redefine preeclampsia: the angiogenic-placental syndrome. *Hypertension*. 2020;75(4):918-26. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.13763.
- Tsoutsouki J, Patel B, Comminos AN, Dhillon WS, Abbara A. Kisspeptin in the prediction of Pregnancy Complications. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13:942664. doi: 10.3389/fendo.2022.942664.
- Romanenko TG, Mitsoda PM, Bobyk YuYu, Lemish NY. Modern look at the great obstetric syndromes (Review of foreign literature). *Women's health*. 2019;(2):96-103.
- Karapetyan AO, Baeva MO, Baev OR. The role of extracellular fetal DNA in predicting the great obstetric syndromes. *Akush Gin*. 2018;(4):10-5. doi: 10.18565/aig.2018.4.10-15.
- Kosińska-Kaczyńska K. Placental Syndromes – A New Paradigm in Perinatology. *Int J Environmental Res Public Health*. 2022;19(12):7392. doi: 10.3390/ijerph19127392.
- Lemish NU. Peculiarities of obstetric and perinatal pathology in vaginal, as a small aggravation of the group of great obstetric syndromes. *Reprod Healthy Woman*. 2022;(2):59-65.
- Loskutov TO. Polymorphism of genes in the system of hemostasis, endothelial dysfunction and regulation of arterial pressure in vaginal preeclampsia and fetal development. *Patol*. 2018;15(1):29-33.
- Lahti-Pulkkinen M, Girchenko P, Tuovinen S, Sarmalahti S, Reynolds RM, Lahti J, et al. Maternal hypertensive pregnancy disorders and mental disorders in children. *Hypertension*. 2020;75(6):1429-38. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.14140.
- Demers S, Boutin A, Gasse C, Drouin O, Girard M, Bujold E, et al. First-trimester uterine artery Doppler for the prediction of preeclampsia in nulliparous women: the Great Obstetrical Syndrome study. *Am J Perinatol*. 2019;36(09):930-5. doi: 10.1055/s-0038-1675209.
- Ivo B, Puttemans P, Benagiano G. Placental bed research: I. The placental bed: from spiral arteries remodeling to the great obstetrical syndromes. *Am J Obstet Gynecol*. 2019;221(5):437-56. doi: 10.1016/j.ajog.2019.05.044.
- Docheva N, Romero R, Chaemsaitong P, Tarca AL, Bhatti G, Pacora P, et al. The profiles of soluble adhesion molecules in the "great obstetrical syndromes". *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 2019;32(13):2113-36. doi: 10.1080/14767058.2018.1427058.
- Gasse C, Boutin A, Demers S, Chaillet N, Bujold E, et al. Body mass index and the risk of hypertensive disorders of pregnancy: the great obstetrical syndromes (GOS) study. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2019;32(7):1063-8. doi: 10.1080/14767058.2017.1399117.
- Cedric G, Boutin A, Coté M, Chaillet N, Bujold E, Demers S. First-trimester mean arterial blood pressure and the risk of preeclampsia: The Great Obstetrical Syndromes (GOS) study. *Pregnancy hypertension*. 2018;12:178-82. doi: 10.1016/j.preghy.2017.11.005.
- Romero Roberto, Jung E, Chaiworapongsa T, Erez O, Gudicha DW, Kim YM, et al. Toward a new taxonomy of obstetrical disease: improved performance of maternal blood biomarkers for the great obstetrical syndromes when classified according to placental pathology. *Am J Obstet Gynecol*. 2022;227(4):615-e1. doi: 10.1016/j.ajog.2022.04.015.
- Tezikov YuV, Lipatov IS, Frolova NA, Kutuzova OA, Prikhodko AV, et al. Methodology for the prevention of major obstetric syndromes. *Women's health*. 2018;(10):19-27.
- Offer Erez, Romero R, Jung E, Chaemsaitong P, Bosco M, Suksai M, et al. Preeclampsia and eclampsia: the conceptual evolution of a syndrome. *Am J Obstet Gynecol*. 2022;226(2):786-803. doi: 10.1016/j.ajog.2021.12.001.
- Aswathi J, Collier CH, Martin JN. Preterm parturition and pre-eclampsia: The confluence of two great gestational syndromes. *Int J Gynaecol Obstet*. 2020;150(1):10-6. doi: 10.1002/ijgo.13173.
- Amélie B, Gasse C, Demers S, Giguère Y, Tétu A, Bujold E. Maternal characteristics for the prediction of preeclampsia in nulliparous women: the great obstetrical syndromes (GOS) study. *J Obstet Gynaecol Can*. 2018;40(5):572-8. doi: 10.1016/j.jogc.2017.07.025.
- Amélie B, Guerby P, Gasse C, Tapp S, Bujold E. Pregnancy outcomes in nulliparous women with positive first-trimester preterm preeclampsia screening test: the Great Obstetrical Syndromes cohort study. *Am J Obstet Gynecol*. 2021;224(2):204-e1. doi: 10.1016/j.ajog.2020.08.008.
- Simcha Y, Cohen SM, Goldman-Wohl D. An integrated model of preeclampsia: a multifaceted syndrome of the maternal cardiovascular-placental-fetal array. *Am J Obstet Gynecol*. 2022 Feb;226(2S):S963-S972. doi: 10.1016/j.ajog.2020.10.023.
- Chiara T, Vatish M, D'Ippolito S, Scambia G, Di Simone N, et al. Abnormal uterine inflammation in obstetric syndromes: molecular insights into the role of chemokine decoy receptor D6 and inflammasome NLRP3. *Mol Hum Reprod*. 2020;26(2):111-21. doi: 10.1093/molehr/gaz067.
- Nosenko EN, Zhuk SI, Rutinska AV. Prevention of major obstetric syndromes in pregnant women with resistance to bioavailable progesterone. *Health woman*. 2020;148(2):15-20. doi: 10.15574/HW.2020.148.15.
- Nosenko OM, Zhuk SI, Rutinskaya AV. Problematic issues of major obstetric syndromes. *Woman's Doctor*. 2017;70(2):28-35.
- Mincer A. Statistical methods of investigation in clinical medicine. *Practical medicine*. 2017;9(5):157-63.
- Lang T, Sestic M. How to describe statistics in medicine: guide for authors, editors and reviewers. *Moskow: Practical Medicine*; 2011. 480 p.

Стаття надійшла до редакції 28.09.2022. – Дата першого рішення 04.10.2022. – Стаття подана до друку 15.11.2022

Роль істміко-цервікальної недостатності у невиношуванні вагітності

О.В. Голяновський, О.В. Морозова, К.В. Супрунчук, С.В. Фролов

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

Істміко-цервікальна недостатність (ІЦН) є одним з основних патологічних станів, що призводить до невиношування вагітності, зокрема, до повторних викиднів та передчасних пологів, які становлять до 5 % усіх акушерських випадків. Повторні втрати вагітності, спричинені ІЦН, завдають серйозної психологічної травми як жінці, так і членам її сім'ї, а також великих економічних збитків для всього суспільства. Однак багато жінок у деяких регіонах світу досі не знають про дану патологію, а клініцисти не завжди вчасно діагностують її.

Разом з тим, етіологія ІЦН залишається досі невизначеною, і все ще є неоднозначні моменти стосовно її діагностики та лікування. Діагноз ІЦН має бути встановлений шляхом аналізу історії хвороби, клінічних проявів та результатів ультразвукового дослідження. Лікування ІЦН переважно включає хірургічні та консервативні методи. Хірургічне лікування здійснюють за допомогою накладання цервікального серкляжу, тоді як консервативна методика переважно включає застосування вагінального прогестерону та різних видів шийкового пessarію.

У даній статті узагальнено потенційні фактори ризику, пов'язані з ІЦН, які варті уваги та можуть бути корисними для майбутніх досліджень. Також в огляді розглядаються сучасні методи діагностики та лікування ІЦН з метою кращого розуміння цієї патології шийки матки. З сучасних позицій представлено консенсус і проблемні питання відповідно до нещодавно оновлених рекомендацій, які мають практичне значення, а також важливі для проведення подальших, більш глибоких досліджень з цієї актуальної проблеми сучасного акушерства.

Ключові слова: істміко-цервікальна недостатність, звичний викидень, передчасні пологи, невиношування вагітності.

The role of isthmic-cervical insufficiency in miscarriage

O.V. Golyanovsky, O.Z. Morozova, K.V. Supruniuk, S.V. Frolov

Cervical insufficiency (CI) is one of the main pathological conditions that leads to pregnancy loss, in particular, recurrence miscarriages and premature births, which account for up to 5 % of all obstetric cases. Recurrence pregnancy losses caused by CI lead to serious psychological trauma for both the woman and her family members, as well as significant economic losses for the society. However, many women in some regions of the world still do not know about this pathology, and clinicians do not always diagnose this condition in time.

At the same time, etiology of CI remains uncertain, and there are still ambiguous points regarding the diagnosis of this pathology and its treatment. The diagnosis of CI should be established by analyzing the medical history, clinical manifestations and results of ultrasound examination. Treatment of CI mainly includes surgical and conservative methods. Surgical treatment is performed with cervical cerclage, while conservative techniques mainly include the use of vaginal progesterone and insertion of various types cervical pessaries.

This article summarizes the potential risk factors associated with cervical insufficiency that are of great attention and may be useful for future researches. Also, the review of the literature considers modern methods of diagnosis and treatment of CI to understand this pathology of the cervix better. From a modern standpoint, a consensus and problematic issues are presented in accordance with the recently updated recommendations, which are of practical importance, and are also important for further deeper research on this topical issue of modern obstetrics.

Keywords: cervical insufficiency, recurrent miscarriage, premature birth, pregnancy loss.

Передчасні пологи є другою за значущістю прямою причиною дитячої смертності у віці до 5 років [1]. Щороку гине 1,1 млн недоношених дітей, і багато з тих, хто вижив, зрештою стають інвалідами [2].

Передчасні пологи – багатофакторне захворювання, однак аномалії шийки матки є помітними ознаками у багатьох пацієнток [3]. Проспективне багатоцентрове дослідження у вагітних продемонструвало, що жінки з укороченою шийкою матки, що виявлено за допомогою трансвагінального ультразвуку, мали підвищений ризик спонтанних передчасних пологів [4]. Крім того, істміко-цервікальна недостатність (ІЦН) також є однією з основних причин звичного невиношування,

станом, з яким стикаються близько 3% пар, що намагаються завагітніти [5].

ІЦН – це патологічний стан шийки матки, який проявляється переважно повторними викиднями у II триместрі вагітності або спонтанними передчасними пологами. Коли канал шийки матки розширюється, а амніотичний міхур виходить за межі зовнішнього вічка шийки матки, навіть до піхви, у вагітної відсутні типові симптоми пологів, такі, як скорочення матки та біль у животі (рис. 1). Приховані симптоми невиношування або передчасних пологів зумовлені обмеженою здатністю шийки матки витримувати тиск. Частота діагностики цього стану становить 0,1–3% та в останній час зростає [6].

Потенційні фактори ризику та етіологія цервікальної недостатності

Фактори ризику та етіологія	Пов'язані фактори
Вроджені причини (не включаючи гени)	Вроджений внутрішньоутробний вплив діетилстильбестролу/ вада розвитку матки/ аномалія колагену/ втрата колагенових судин/ мюллерова аномалія [10, 11]
Набуті причини	Історія втрат у II триместрі або передчасних пологів / операції, що вимагають розширення шийки матки/ петльова електроконізація шийки матки, конізація холодним ножом та інші операції на шийці матки/ розриви шийки матки [10, 11]
Склад шийки матки	Низький рівень концентрації колагену у тканині шийки матки і висока розчинність колагену [12]
Гени/расова приналежність	Алель G13 у послідовності IL-10 G [13] / Col1α1 генотип гомозиготного поліморфізму TT та TGF-β (ArgPro та ProPro) [14] / синдром Марфана через мутацію FBN1 [15] / афроамериканки [16]
Причини, пов'язані із запаленням	Високі рівні IL-1β, IL-6, IL-10, IL-12, MCP-1 та TNF [13, 17]
Інші фактори	Високий рівень релаксину у сироватці крові [18] / СПКЯ [8] / багатоплідна вагітність [19]

Примітки: IL – інтерлейкін; Col1α1 – колаген 1 альфа1; TGF – трансформівний фактор росту; FBN – фібринін; MCP – моноцитний хемоатрактантний білок; СПКЯ – синдром полікістозних яєчників.

Дослідження, виконане у провідній лікарні провінції Шаньсі, Китай (населення 37 180 000 осіб), продемонструвало, що рівень ІЦН у лікарнях зріс з 1,1% у 2013 р. до 2,8% у 2017 р. [7]. Рекомендації Товариства акушерів і гінекологів Канади (SOGC) у 2019 р. свідчать, що ІЦН може спостерігатися приблизно в 1% усіх вагітних [8].

Звичне невиношування та передчасні пологи, спричинені ІЦН, зумовлюють значне економічне навантаження на суспільство, а також величезне психологічне навантаження для жінки і членів її сім'ї. Крім того, дослідження встановили, що жінки з викиднем у II триместрі вагітності мають значно підвищений ризик спонтанних передчасних пологів, а також небезпеку повторної втрати у середині II триместра під час наступної вагітності [9]. Відповідно, якщо цей патологічний стан не діагностувати та не почати лікування, шанси пацієнтки зберегти вагітність природним шляхом будуть мізерними. Тому акушери-гінекологи повинні пам'ятати про цю патологію шийки матки і проводити своєчасну діагностику і корекцію.

Виходячи із зазначених вище причин, необхідно розглянути фактори ризику виникнення ІЦН, які є потенційним напрямком для вивчення етіології, а також представити відповідний консенсус і проблемні питання відповідно до останніх оновлених рекомендацій, що мають практичне значення для діагностики та лікування ІЦН.

Фактори ризику та етіологія цервікальної недостатності

Фактори ризику ІЦН неодноразово обговорювались у доступній літературі. Уроджені фактори ризику ІЦН включають вроджений внутрішньоутробний вплив діетилстильбестролу, вади розвитку матки, патологію колагену, втрату колагенових судин і мюллерову аномалію. Набуті фактори ризику ІЦН включають попередню втрату вагітності у II триместрі або передчасні пологи в анамнезі, а також гінекологічні операції, що потребували розширення каналу шийки матки, наприклад, вишкрібання стінок порожнини матки.

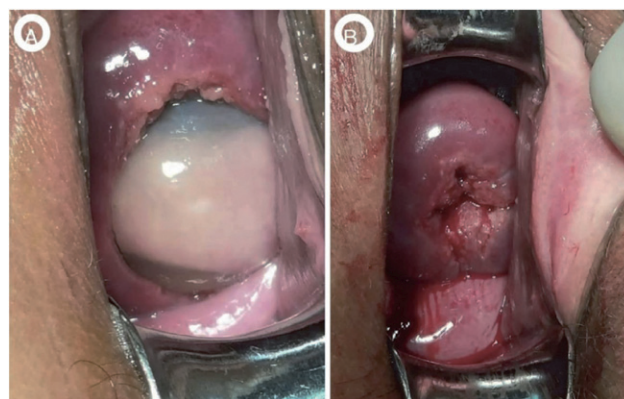


Рис. 1. Під час огляду: 29-річна вагітна у терміні 19 тиж з двома пренатальними втратами в анамнезі у II триместрі мала безболісне розширення шийки матки – амніотичний міхур увійшов у піхву, і в дзеркалах через плодовий міхур можна бачити ніжку плода (А). Шийка матки була відновлена після повернення амніотичного міхура у порожнину матки та накладання цервікального серкляжу (В)

Більше того, відомі інші процедури, такі, як петльова електроконізація шийки матки (LEEP), конізація холодним ножом та інші операції на шийці матки. Також відіграють роль у ризику виникнення ІЦН розриви шийки матки, спричинені пологами або штучним абортom [10].

Останніми роками дослідження етіології ІЦН також включали структуру шийки матки, поліморфізм споріднених генів, релаксин та запалення. У табл. 1 наведено їхнє узагальнення.

Будова і склад шийки матки. Оскільки біохімічні зміни у тканині шийки матки після вагітності можуть призвести до різких змін механічних властивостей шийки матки, необхідно дослідити зміни структури та складу шийки матки у жінок з ІЦН.

Шийка матки в основному складається зі сполучної тканини разом з гладенькими м'язовими волокнами, кровоносними судинами та еластичними волокнами.

Дослідження підтвердили, що колагенові волокна шийки матки розташовані у різних напрямках, внутрішні і зовнішні шари яких містять переважно поздовжні колагенові волокна, паралельні каналу шийки матки, а середня ділянка містить циркулярні колагенові волокна, що оточують окружність каналу шийки матки [20].

У недавніх дослідженнях встановлено, що внутрішнє вічко шийки матки містить скоротливі циркулярні гладком'язові клітини, які мають прямий зв'язок з гладком'язовими клітинами матки. Крім того, для дослідження нових та цільових методів лікування спонтанних передчасних пологів необхідно приділяти достатню увагу взаємодії між шийкою матки, маткою, плодовою оболонкою, плодом, плацентою та оточуючими анатомічними структурами і молекулярним середовищем [21].

Недавні дослідження продемонстрували, що процес дозрівання шийки матки відрізняється у жінок з передчасними пологами та у жінок з доношеною вагітністю, також існують різні механізми, що спричинюють ремоделювання позаклітинного матриксу шийки матки і втрату еластичності колагенових волокон, які залежать від етіології передчасних пологів [22]. Це також свідчить про те, що акушерам-гінекологам доцільно своєчасно звернути увагу на початкові патологічні зміни у шийці матки, що свідчать про клінічні ознаки ПЦН.

Відомо, що механічні властивості шийки матки зумовлені позаклітинним матриксом, найважливішим компонентом якого є фібрилярний колаген. Дослідження House et al. продемонстрували, що порівняно з невагітними жінками без ПЦН в анамнезі невагітні пацієнтки з ПЦН в анамнезі мали більш низьку концентрацію колагену у тканині шийки матки, а також більш високу розчинність колагену. Виявилось, що те саме стосується пацієнток ПЦН з вагітністю у терміні 13–15 тиж порівняно з пацієнтками без ПЦН на 10-у тижні вагітності. Результати засвідчили, що підвищена розчинність та зниження концентрації колагену пов'язані з ПЦН і призводять до процесу розм'якшення шийки матки [12].

Більше того, у дослідженні Anum et al. виявлено підвищену частоту ПЦН серед жінок з генетичними дефектами, пов'язаними з синтезом або структурою колагену та еластину, – такими, як синдроми Елерса–Данлоса та Марфана [15]. Це підкреслило важливість синтезу та структурування колагену у тканині шийки матки для підтримки нормальної функції шийки матки.

Гени/раса. Наразі недостатньо досліджень щодо причин розвитку ПЦН на генетичному рівні. У 2007 р. Warren et al. виділили ДНК у 121 жінки з ПЦН та 165 жінок контрольної групи і проаналізували поліморфізм колагену 1α1 (Col1α1) інтрона 1sp1 та трансформівного фактора росту-β (TGF-β) Arg-25-Pro. Вони встановили, що 34 (27,2%) зі 125 жінок з ПЦН мали принаймні одну родичку з таким самим ускладненням, а частота генотипу Col1α1 гомозиготного поліморфізму TT та TGF-β (ArgPro та ProPro) у групі випадків зросла [14].

У 2009 р. Warren et al. провели розширене дослідження «випадок-контроль» за участю 121 вагітної з ПЦН порівняно зі 157 вагітними з групи контролю. При цьому алель G13, виявлений у послідовності G

інтерлейкіну-10 (IL-10), частіше виявляли у жінок з ПЦН [13]. У тому самому році Anum et al. повідомили, що синдром Марфана через мутацію гена фібрину-1 (FBN-1), а також поліморфізм генів Col1α1 і TGF-β1 пов'язані з ПЦН [15].

У 2015 р. Miller et al. обстежували вагітних однокрової раси / національності, з них 315 першороділь із довжиною шийки матки <30 мм на ТВ УЗД у терміні 16–22 тиж та 124 вагітні із контрольної групи з довжиною шийки матки >40 мм. Було доведено, що генотип β2-адренергічного рецептора (β2-AR) не пов'язаний з короткою шийкою матки або передчасними пологами після укорочення шийки матки у II триместрі. Вплив генотипу β2-AR на кількість передчасних пологів не включає укорочену шийку матки [23].

У 2017 р. Harville et al. провели проспективне дослідження, яке встановило, що у афроамериканок і жінок із меншою довжиною шийки матки частіше спостерігалися передчасні пологи; означені характеристики шийки матки вже існують на ранніх термінах вагітності [16].

Ці дослідження демонструють, що ПЦН певною мірою має генетичні передумови. У майбутніх дослідженнях необхідно додатково вивчити етіологію ПЦН на генетичному рівні, щоб ефективніше попереджати, діагностувати та лікувати патологічні зміни шийки матки під час вагітності.

Фактори, пов'язані із запаленням. IL-10 пов'язаний з регуляцією запальних реакцій. Warren et al. виявили, що алель G13 у послідовності IL-10 частіше виявляють у жінок з ПЦН [13]. Це свідчить про те, що зміни запальних процесів можуть відігравати роль у розвитку ПЦН. Спричинюючи запальні реакції в ектоцервікальних і ендокервікальних клітинах ліпополісахаридом (LPS), Nold et al. виявили, що рівні IL-6 та IL-8 у клітинах шийки матки підвищуються після індукції, а також підвищується проникність епітеліальних клітин шийки матки [24]. Це дослідження демонструє, що стимуляція запалення функціонально змінює бар'єр епітеліальних клітин шийки матки.

У 2017 р. у цервіковагінальній рідині вагітних з ПЦН виявлено більш високі рівні IL-1β, IL-6, IL-12, хемоатрактантного білка моноцитів-1 (MCP-1) та фактора некрозу пухлин (TNF), ніж у контрольній групі (згідно з дослідженням, проведеним у 28 вагітних з ПЦН на 12–20-у тижні вагітності та у 19 вагітних контрольної групи з відповідним гестаційним віком) [17]. Збільшення рівня цих запальних факторів свідчить про те, що у вагітних з ПЦН виникли локальний дисбаланс цитокінів та запальні реакції, що спонукає до подальшого з'ясування ролі запальних реакцій у розвитку ПЦН.

Інші фактори. Китайські вчені Xunke Gu та Yongqing Wang разом з іншими дослідниками виявили, що високі рівні релаксину у сироватці крові є незалежними факторами ризику розвитку ПЦН і можуть мати прогностичну цінність [18]. Крім того, рекомендації SOGC пояснюють, що синдром полікістозних яєчників (СПКЯ) є незалежним фактором ризику ПЦН [8], тоді як Королівський коледж акушерства та гінекології (RCOG) вважає, що багатоплідна вагітність також є фактором ризику ПЦН [19].

Ці різноспрямовані дослідження етіології ПЦН додатково ілюструють, що ПЦН не є єдиною клінічною сутністю. Фактично – це наслідок різноманітних взаємопов'язаних та індукуючих факторів, що є компонентом більшого та складнішого синдрому передчасних пологів [25]. У результаті повторні аборти протягом II триместра та передчасні пологи, спричинені ПЦН, також можуть бути зумовлені одним або багатьма потенційними факторами, такими, як місцеve запалення, генетична схильність, інфекція децидуальної або амніотичної оболонки і, навіть, вплив гормонів [25].

Діагностика недостатності шийки матки

У 2019 р. SOGC визначила, що такі клінічні діагностичні методи, як гістеросальпінгографія, оцінка розширювача Гегара 9-го розміру, що проходить через внутрішнє вічко шийки матки без опору, балон для розширення перешийка матки або катетер Фолея, не можуть використовуватися як діагностичні критерії. Натомість діагноз має бути в основному встановлений шляхом синтезу історії хвороби, клінічних проявів та результатів ультразвукового дослідження [8]. Крім того, є дані, що ПЦН не може бути діагностована за відсутності вагітності, і використання гістероскопії або візуалізації не допомагає в оцінюванні ризику [10, 26]. На сьогодні загально-визнані методи діагностики ПЦН узагальнено, що наведено нижче [10, 27].

Методи діагностики ПЦН

Ультразвукова діагностика

- Використовується, коли у минулому була одна або кілька втрат вагітності або передчасні пологи у терміні 22–36 тиж, а довжина шийки матки < 25 мм вимірюється за допомогою трансвагінального ультразвукового дослідження (ТВУЗ) до 24 тиж вагітності (рис. 2).

Діагностика на підставі фізикального обстеження

- Використовується, коли під час ручного дослідження або дзеркала було виявлено безболісне розширення шийки матки або випадання плодових оболонок до 24 тиж вагітності, незалежно від того, чи є в анамнезі втрата вагітності у середині триместра чи передчасні пологи.

Діагностика на підставі анамнезу

- Використовується при безболісному розкритті шийки матки, що призводить до повторних викиднів у II триместрі та передчасних пологів без інших причин.

Однак рекомендації SOGC стверджують, що анамнез хвороби не є обов'язковим фактором для діагностики ПЦН, оскільки існує багато причин передчасних пологів [8]. Крім того, деякі публікації наголошують, що ПЦН слід діагностувати за довжини шийки матки менше 25 мм з такими значущими факторами ризику, а саме:

- розширення та евакуація,
- розширення та кюретаж,
- внутрішньоутробний вплив діетилстильбестролу,
- колагенові судинні порушення,
- мюллерова аномалія,

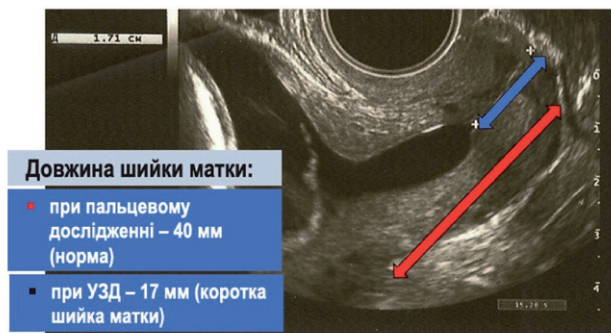


Рис. 2. Результати визначення довжини шийки матки за даними трансвагінального датчика і ручного вагінального дослідження

- розрив шийки матки,
- процедура електрохірургічного висічення,
- конізація холодним ножом,
- інші хірургічні втручання на шийці матки [10].

Лікування недостатності шийки матки

Лікування ПЦН переважно включає хірургічні та консервативні методи. Хірургічне лікування здійснюють за допомогою цервікального серкляжу, тоді як консервативна методика в основному включає застосування вагінального прогестерону та різних видів шийкового песарію. Останнім часом білкововмісні біоматеріали на основі шовку для ін'єкцій стали новим напрямком досліджень. Інші нехірургічні методи лікування, такі, як ліжковий режим і обмеження активності, не рекомендують використовувати через відсутність доказової ефективності [11].

У табл. 2 наведені основні варіанти лікування ПЦН та пов'язана з ними оцінка ефективності.

Хірургічне лікування

За методами хірургічної корекції шийковий серкляж можна розділити на трансвагінальний серкляж, який в основному включає методики за Широдкармом, Макдональдом та їхні модифікації [32], та трансабдомінальний серкляж, що в основному включає лапаротомічну та лапароскопічну малоінвазивну хірургію. Останніми роками також проводять роботизоване лапароскопічне втручання.

За термінами хірургічного лікування серкляж шийки матки можна розділити на серкляж за показаннями УЗД, серкляж за показаннями фізикального огляду шийки матки та за показаннями даних анамнезу. Кожне показання до хірургічної корекції ПЦН таке саме, як і зазначені вище діагностичні показання на підставі характеристик УЗД, фізикального огляду та даних історії хвороби.

У трансвагінальній хірургії методики за Широдкармом і Макдональдом не відрізняються за клінічною ефективністю [11]. Вибір хірургічного методу визначають відповідно до методики та підбору акушера. Однак частіше використовують процедуру за Макдональдом, оскільки вона відносно простіша і не вимагає розтину слизової оболонки сечового міхура і

Основні варіанти лікування ІЦН та пов'язана з ними оцінка

Хірургічне лікування	Оцінка	Консервативне лікування	Оцінка
ТВС за Макдональдом	Відносно простий в експлуатації та схожий за якістю за Широкардом [11]	Ліжковий режим / Обмеження активності	Ефективність не доведена [11]
ТВС за Широкардом	Вимагає розсічення слизової оболонки сечового міхура та прямої кишки і може бути пов'язаний з більш високою частотою кесарева розтину [8]	Вагінальний прогестерон	Існує різниця щодо використання прогестерону між рекомендаціями ACOG, SOGC та RCOG [8, 11, 28]
ТАС: Лапаротомія	За наявності більшої хірургічної травми та тривалішої госпіталізації	17-Гідроксипрогестерон	Знижує рівень пологової та перинатальної смертності під час пологів у <24 тиж [29]
ТАС: Лапароскопія	Малоінвазивний, з більш короткою госпіталізацією та кращими акушерськими результатами, ніж лапаротомія [30]	Песарій (мал. 3)	Докази щодо потенційної вигоди обмежені [11]
ТАС: Робот-асистована лапароскопія	Результати подібні до традиційної лапаротомії [31]	Ін'єкційні біоматеріали	Масштабних клінічних випробувань не було

Примітки: ТВС – трансвагінальний серкляж; ТАС – трансабдомінальний серкляж.

прямої кишки. Крім того, метод за Широкардом може бути пов'язаний з більш високою частотою кесарева розтину [8].

Трансабдомінальний цервікальний серкляж можна проводити до вагітності або у терміні 10–14 тиж вагітності. Це хірургічне втручання показано для вагітних, у яких попередній вагінальний серкляж був невдалим, і у випадку, якщо шийка матки була надто вкорочена або відсутня, і серкляж вагінальним шляхом не може бути проведений [11].

Хоча для лапароскопії характерно більш швидке післяопераційне відновлення та коротший термін госпіталізації, оскільки цей підхід є мінімально інвазивним, немає доказів того, що лапаротомічний чи лапароскопічний метод мають кращі акушерські результати [11, 33, 34].

Останні дані свідчать, що лапароскопічний доступ має кращі акушерські результати [30]. Більше того, робот-асистований лапароскопічний серкляж має подібні результати порівняно з традиційною лапаротомією [31]. Хоча загальна тривалість трансабдомінального лапароскопічного серкляжу більша, особливих ускладнень не зафіксовано через скорочення об'єму крововтрати та часу перебування вагітної в акушерському стаціонарі [35].

Консервативне лікування

Вагінальний прогестерон або внутрішньом'язові ін'єкції 17-гідроксипрогестерону для лікування ІЦН завжди були у центрі уваги клінічних досліджень. Однак у більшості проведених досліджень немає послідовного однозначного висновку.

Деякими дослідженнями встановлено, що вагінальний прогестерон і серкляж однаково ефективні для запобігання передчасним пологам у вагітних з короткою шийкою матки у II триместрі у разі наявності одноплідної вагітності та попередніх передчасних пологів [36]; вагінальний прогестерон знижує ризик перед-



Рис. 3. Силіконовий цервікальний песарій

часних пологів і покращує перинатальні результати у жінок з короткою шийкою матки у разі одноплідної вагітності [37, 38]. Однак рекомендації щодо використання прогестерону для лікування ІЦН відрізняються залежно від країни.

Американський коледж акушерів і гінекологів (ACOG) виступає за те, щоб вагінальний прогестерон використовували як варіант лікування, аби зменшити ризик передчасних пологів у безсимптомних жінок, які не мали в анамнезі передчасних пологів і мали при випадковому вимірюванні довжину шийки матки <20 мм, проте рутинне застосування прогестерону після проведення серкляжу не рекомендують [11].

За даними SOGC, необхідно провести додаткові дослідження щодо ефективності вагінального прогестерону у поєднанні із серкляжем, саме тому, на думку акушерів-гінекологів Канади, рутинне застосування прогестерону або прогестерону у поєднанні із цервікальним серкляжем не рекомендується для лікування ІЦН [8].

Рекомендації RCOG, востаннє оновлені у 2019 р., зазначають, що вагінальний прогестерон слід розглядати для профілактичного застосування у вагітних з наявністю одного із таких факторів: спонтанні передчасні пологи в анамнезі (<34 тиж), або втрата вагітності у II триместрі (>16 тиж), або трансвагінальне ультразвукове дослідження, яке продемонструвало довжину шийки матки <25 мм між 16-м і 24-м тижнями гестації. При застосуванні вагінального прогестерону лікування починають з 16-го до 24-го тижня гестації і воно триває щонайменше до 34 тиж [28].

Дослідження встановили, що 17-гідроксипрогестерон не може запобігти вкороченню шийки матки, або продовжити вагітність у II триместрі у пацієнток з ІЦН за результатами УЗД, або знизити частоту спонтанних передчасних пологів у жінок з короткою шийкою матки [38–40]. Більше того, у пацієнток із показаннями до серкляжу в анамнезі внутрішньом'язова ін'єкція 17-гідроксипрогестерону не має синергічного ефекту щодо зниження частоти рецидивів передчасних пологів та покращення перинатальних наслідків [41]. Проте було встановлено, що застосування 17-гідроксипрогестерону зменшує кількість пологів і перинатальної смертності у терміні гестації до 24 тиж [40], а трансвагінальний серкляж у поєднанні з 17-гідроксипрогестероном знижує частоту пологів у терміні гестації до 24 тиж [29].

Питання використання песарію завжди залишалось дискусійним. Найбільш дослідженим є песарій Agrabin, крім того, нещодавно був представлений більш персоналізований песарій для 3D-друку [42]. Три великомасштабні рандомізовані дослідження продемонстрували, що песарій не знижував частоти передчасних пологів до 34 тиж у вагітних з довжиною шийки матки < 25 мм у разі одноплідної вагітності [43–45]. Однак Cochrane Review і два широкомасштабні рандомізовані дослідження довели, що песарій може знизити частоту передчасних пологів до 34 тиж у вагітних з довжиною шийки матки < 25 мм [46–48]. Тому докази, що підтверджують потенційну користь цієї технології та рутинного лікування ІЦН, залишаються обмеженими, і необхідні подальші рандомізовані дослідження.

З прогресом науки і техніки запроваджено нові заходи для лікування ІЦН, такі, як ін'єкційні білковмісні біоматеріали на основі шовку, також відомі як ін'єкційний серкляж. На сьогодні масштабних клінічних випробувань даної методики не існує. У зразках тканини шийки матки людини, отриманих під час гінекологічної гістеректомії за наявності лейоміоми матки, щільність уведеної тканини була вдвічі вищою, ніж у контрольній групі без ін'єкції [49]. У білих кроликів була виявлена хороша біосумісність і природна здатність до розкладання, і не спостерігалося негативного впливу на виживання крільчат [50]. Очікується, що білковмісні біоматеріали на основі шовку сприятимуть ущільненню та зміцненню тканини шийки матки і стануть можливою альтернативою серкляжу під час вагітності, але для остаточного оцінювання цієї методики необхідні подальші ґрунтовні дослідження.

Питання та напрямки майбутніх досліджень

Хоча методики накладання серкляжу продемонстрували багато позитивних клінічних результатів, запобігаючи передчасним пологам і збільшуючи кількість живонароджених, цей підхід залишається суперечливим через відсутність великомасштабних рандомізованих контрольованих досліджень. У короткостроковій перспективі деякі проблемні питання залишаються дискусійними. Отже, клініцисти повинні комунікувати з жінками репродуктивного віку та їхніми родичами щодо наявних результатів досліджень щодо ІЦН та інформувати їх про інноваційні методики, які покращують показники виживання вагітності.

При одноплідній вагітності переваги застосування серкляжу за наявності показань за даними анамнезу не завжди абсолютні. Деякі рандомізовані контрольовані дослідження не фіксували жодних переваг [51], тоді як інші демонструють зниження частоти передчасних пологів у терміні до 33 тиж вагітності [52]. Рекомендації ACOG констатують, що у більшості жінок не потрібно виконувати серкляж, поки довжина шийки матки не стане менше 25 мм у терміні 16–24 тиж [11]. Рекомендації SOGC також стверджують, що серкляж із втратою вагітності у II триместрі або передчасними пологами в анамнезі може збільшити ризик передчасних пологів, а також рівень перинатальної і неонатальної захворюваності та смертності [8]. Крім того, RCOG рекомендує даний метод лише для жінок з трьома або більше спонтанними передчасними пологами та/або втратою вагітності у II триместрі за наявних показань в анамнезі для доведеної ефективності.

Деякі дослідження демонструють, що у жінок зі спонтанними передчасними пологами в анамнезі серкляж за показаннями УЗД може значно запобігти передчасним пологам та зменшити перинатальну смертність та захворюваність [53, 54]. Однак у мета-аналізі 2011 р. порівнювали відмінності у частоті передчасних пологів між проведенням серкляжу за даними анамнезу та за показаннями при УЗД у жінок з високим ризиком передчасних пологів. Достовірних відмінностей у частоті передчасних пологів і наслідках для матері та новонародженого виявлено не було [55].

Крім того, дослідження засвідчили, що серкляж за даними фізикального обстеження подовжує вагітність і збільшує виживання новонароджених [56]. Однак дані, що підтверджують це, обмежені, тому слід повністю пояснити ризики як вагітним, так і їхнім родинам. RCOG рекомендує виконувати серкляж за показанням жінкам у терміні від 16 до 27 тиж з розкриттям шийки матки, оголенням плодових оболонок та за їхньої цілісності [28]. У той самий час SOGC вважає, що серкляж за даними бімануального обстеження слід розглядати для жінок з розкриттям шийки матки < 4 см без переймів у терміні до 24 тиж вагітності [8].

Під час багатоплідної вагітності серкляж не має жодних переваг і може підвищити ризик передчасних пологів у жінок з довжиною шийки матки < 25 мм. Тим не менш, серкляж може бути корисним, якщо довжина шийки матки < 15 мм [8].

Відомості про авторів

Голяновський Олег Володимирович – д-р мед. наук, проф., завідувач, 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: 0000-0002-5524-4411

Морозова Ольга Віталіївна – канд. мед. наук, 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: morozova.kafedra@gmail.com*

ORCID: 0000-0002-1363-8869

Супрунюк Катерина Вікторівна – аспірантка, кафедра акушерства та гінекології № 1, Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, м. Київ; тел.: (044) 489-35-64. *E-mail: katerynkaS93@gmail.com*

ORCID: 0000-0002-1363-311X

Фролов Сергій Володимирович – аспірант, кафедра акушерства та гінекології № 1, Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, м. Київ; тел.: (044) 489-35-64. *E-mail: serhiy.frolov.1995@gmail.com*

ORCID: 0000-0003-4154-6969

Information about the authors

Golyanovskiy Oleg V. – MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology N1, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv; tel.: (044) 489-35-64. *E-mail: obstet.gynec.1@gmail.com*

ORCID: 0000-0002-5524-4411

Morozova Olga V. – MD, PhD, Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology N1, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv; tel.: (044) 489-35-64. *E-mail: morozova.kafedra@gmail.com*

ORCID: 0000-0002-1363-8869

Supruniuk Kateryna V. – MD, Postgraduate Student, Department of Obstetrics and Gynecology N1, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv; tel.: (044) 489-35-64. *E-mail: katerynkaS93@gmail.com*

ORCID: 0000-0002-1363-311X

Frolov Serhii V. – MD, Postgraduate Student, Department of Obstetrics and Gynecology N1, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv; tel.: (044) 489-35-64. *E-mail: serhiy.frolov.1995@gmail.com*

ORCID: 0000-0003-4154-6969

ПОСИЛАННЯ

- Blencowe H, Cousens S, Oestergaard MZ, Chou D, Möller A-B, Narwal R, et al. National, regional, and worldwide estimates of preterm birth rates in the year 2010 with time trends since 1990 for selected countries: a systematic analysis and implications. *Lancet*. 2012;379(9832):2162-72. doi: 10.1016/S0140-6736(12)60820-4.
- Chang HH, Larson J, Blencowe H, Spong CY, Howson CP, Cairns-Smith S, et al. Preventing preterm births: analysis of trends and potential reductions with interventions in 39 countries with very high human development index. *Lancet*. 2013;381(9862):223-34. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61856-X.
- House M, McCabe R, Socrate S. Using imaging-based, three-dimensional models of the cervix and uterus for studies of cervical changes during pregnancy. *Clin Anat*. 2013;26:97-104. doi: 10.1002/ca.22183.
- Iams JD, Goldenberg RL, Meis PJ, Mercer BM, Moawad A, Das A, et al. The length of the cervix and the risk of spontaneous premature delivery. National Institute of Child Health and Human Development Maternal Fetal Medicine Unit Network. *N Engl J Med*. 1996;334(9):567-72. doi: 10.1056/NEJM199602293340904.
- Matijala MJ, Hoffman A, van der Spuy ZM. Medical conditions associated with recurrent miscarriage-is BMI the tip of the iceberg? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2017;214:91-6. doi: 10.1016/j.ejogrb.2017.05.003.
- Wang SW, Ma LL, Huang S, Liang L, Zhang JR. Role of cervical cerclage and vaginal progesterone in the treatment of cervical incompetence with/without preterm birth history. *Chin Med J (Engl)*. 2016;129(22):2670-5. doi: 10.4103/0366-6999.193451.
- Yu H, Fang H, Hailan Y. Clinical data analysis of 111 patients with modified McDonald's cervical cerclage [In Chinese with English Abstract]. *J Practical Med*. 2019;35:252-6.
- Brown R, Gagnon R, Delisle MF. No. 373-cervical insufficiency and cervical cerclage. *J Obstet Gynaecol Can*. 2019;41(2):233-47. doi: 10.1016/j.jogc.2018.08.009.
- Goldberg A, Srinivas S, Elovitz M. Second trimester loss and subsequent pregnancy outcomes: What is the real risk? *Am J Obstet Gynecol*. 2006;195(6):1-6. doi: 10.1016/j.ajog.2006.10.162.
- Suhag A, Berghella V. Cervical cerclage. *Clin Obstet Gynecol*. 2014;57:557-67.
- American College of Obstetricians and Gynaecologists. ACOG Practice bulletin No.142: cerclage for the management of cervical insufficiency. *Obstet Gynecol*. 2014;123(2 Pt 1):372-9. doi: 10.1097/01.AOG.0000443276.68274.cc.
- House M, Kaplan DL, Socrate S. Relationships between mechanical properties and extracellular matrix constituents of the cervical stroma during pregnancy. *Semin Perinatol*. 2009;33(5):300-7. doi: 10.1053/j.semper.2009.06.002.
- Warren IE, Nelson LM, Stoddard GJ, Esplin MS, Varner MW, Silver RM. Polymorphisms in the promoter region of the interleukin-10 (IL-10) gene in women with cervical insufficiency. *Am J Obstet Gynecol*. 2009;201(4):372.e1-5. doi: 10.1016/j.ajog.2009.05.022.
- Warren IE, Silver RM, Dalton J, Nelson LT, Branch DW, Porter TF. Collagen I α 1 and transforming growth factor-beta polymorphisms in women with cervical insufficiency. *Obstet Gynecol*. 2007;110(3):619-24. doi: 10.1097/01.AOG.000.0277261.92756.1a.
- Anum EA, Hill LD, Pandya A, Strauss JF, 3rd. Connective tissue and related disorders and preterm birth: clues to genes contributing to prematurity. *Placenta*. 2009;30(3):207-15. doi: 10.1016/j.placenta.2008.12.007.
- Harville EW, Miller KS, Knoepf LR. Racial and social predictors of longitudinal cervical measures: the Cervical Ultrasound Study. *J Perinatol*. 2017;37(4):335-9. doi: 10.1038/jp.2016.240.
- Monsanto SP, Daher S, Ono E, Pendelowski KPT, Traina E, Mattar R, et al. Cervical cerclage placement decreases local levels of proinflammatory cytokines in patients with cervical insufficiency. *Am J Obstet Gynecol* 2017;217(4):455 el-e8. doi: 10.1016/j.ajog.2017.06.024.
- Gu X, Wang D, Tao L, Jin H, Zhao Y, Wang Y. Serum relaxin in cervical incompetence patients. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 2015;95(35):2817-20.
- Sperling ID, Gonzalez IM. Cerclage use: a review of 3 national guidelines. *Obstet Gynecol Surv*. 2017;72(4):235-41. doi: 10.1097/OGX.0000000000000422.
- Aspden RM. Collagen organisation in the cervix and its relation to mechanical function. *Coll Relat Res*. 1988;8(2):103-12. doi: 10.1016/s0174-173x(88)80022-0.
- Vink J, Feltovich H. Cervical etiology of spontaneous preterm birth. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2016;21(2):106-12. doi: 10.1016/j.siny.2015.12.009.
- Mahendroo M. Cervical remodeling in term and preterm birth: insights from an animal model. *Reproduction* 2012;143(4):429-38. doi: 10.1530/REP-11-0466.
- Miller R, Smiley R, Thom EA, Grobman WA, Iams JD, Mercer BM, et al. The association of beta-2 adrenoceptor genotype with short-cervix mediated preterm birth: a case-control study. *BjOG*. 2015;122(10):1387-94. doi: 10.1111/1471-0528.13243.
- Nold C, Anton L, Brown A, Elovitz M. Inflammation promotes a cytokine response and disrupts the cervical epithelial barrier: a possible mechanism of premature cervical remodeling and preterm birth. *Am J Obstet Gynecol* 2012;206(3):208 el-7. doi: 10.1016/j.ajog.2011.12.036.
- Owen J, Mancuso M. Cervical cerclage for the prevention of preterm birth. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2012;39:25-33.

26. Berghella V. Cervical insufficiency [Internet]. Official reprint from UpToDate; 2022. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/cervical-insufficiency/print>.
27. Roman A, Suhag A, Berghella V. Overview of cervical insufficiency: diagnosis, etiologies, and risk factors. *Clin Obstet Gynecol.* 2016;59(2):237-40. doi: 10.1097/GRF.000000000000184.
28. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health (UK). Preterm labour and birth. London: National Institute for Health and Care Excellence; 2015. (NICE Guideline, No. 25). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK327571/>.
29. Stetson B, Hibbard JU, Wilkins I, Leftwich H. Outcomes with cerclage alone compared with cerclage plus 17alpha-hydroxyprogesterone caproate. *Obstet Gynecol.* 2016;128(5):983-8. doi: 10.1097/AOG.0000000000001681.
30. Moawad GN, Tyan P, Bracke T, Abi Khalil ED, Vargas V, Gimovsky A, et al. Systematic review of transabdominal cerclage placed via laparoscopy for the prevention of preterm birth. *J Minim Invasive Gynecol.* 2018;25(2):277-86. doi: 10.1016/j.jmig.2017.07.021.
31. Gonzales SK, Adair CD, Torres C, Rodriguez ED, Mohling S, Elkattah R, et al. Robotic-assisted laparoscopic abdominal cerclage placement during pregnancy. *J Minim Invasive Gynecol.* 2018;25(8):32-5.
32. Wood SL, Owen J. Cerclage: shirodkar, McDonald, and modifications. *Clin Obstet Gynecol.* 2016;59(2):302-10. doi: 10.1097/GRF.000000000000190.
33. Ades A, Dobromilsky KC, Cheung KT, Umstad MP. Transabdominal cervical cerclage: laparoscopy versus laparotomy. *J Minim Invasive Gynecol.* 2015;22(6):968-73. doi: 10.1016/j.jmig.2015.04.019.
34. Burger NB, Brolmann HA, Einarsson JI, Langebrenke A, Huirne JA. Effectiveness of abdominal cerclage placed via laparotomy or laparoscopy: systematic review. *J Minim Invasive Gynecol.* 2011;18(6):696-704. doi: 10.1016/j.jmig.2011.07.009.
35. Smith RB, Brink J, Hu C, Gerkin R, Perlow JH, Mourad J. Robotic transabdominal cerclage vs laparotomy: a comparison of obstetric and surgical outcomes. *J Minim Invasive Gynecol.* 2020;27(5):1095-102. doi: 10.1016/j.jmig.2019.08.014.
36. Conde-Agudelo A, Romero R, Nicolaides K, Chaiworapongsa T, O'Brien JM, Cetingoz E, et al. Vaginal progesterone vs. cervical cerclage for the prevention of preterm birth in women with a sonographic short cervix, previous preterm birth, and singleton gestation: a systematic review and indirect comparison metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2013;208:42e1-e18. doi: 10.1016/j.ajog.2012.10.877.
37. Romero R, Conde-Agudelo A, Da Fonseca E, O'Brien JM, Cetingoz E, Creasy GW, et al. Vaginal progesterone for preventing preterm birth and adverse perinatal outcomes in singleton gestations with a short cervix: a meta-analysis of individual patient data. *Am J Obstet Gynecol.* 2018;218(2):161-80. doi: 10.1016/j.ajog.2017.11.576.
38. Romero R, Yeo L, Chaemsaitong P, Chaiworapongsa T, Hassan SS. Progesterone to prevent spontaneous preterm birth. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2014;19(1):15-26. doi: 10.1016/j.siny.2013.10.004.
39. Wood SL, Williams BN, Szychowski JM, Owen J. The effect of intramuscular 17alpha-hydroxyprogesterone in women screened for shortened cervical length. *Am J Perinatol.* 2020;37(7):659-65. doi: 10.1055/s-0039-3400448.
40. Berghella V, Figueroa D, Szychowski JM, Owen J, Hankins GD, Iams JD, et al. 17-alpha-hydroxyprogesterone caproate for the prevention of preterm birth in women with prior preterm birth and a short cervical length. *Am J Obstet Gynecol.* 2010;202(4):351 e1-6. doi: 10.1016/j.ajog.2010.02.019.
41. Samson FD, Merriman AL, Tate DL, Apostolakis-Kyrus K, Gomez LM. Adjuvant administration of 17-alpha-hydroxyprogesterone caproate in women with three or more second trimester pregnancy losses undergoing cervical cerclage is no more effective than cerclage alone. *J Perinat Med.* 2018;46(2):155-61. doi: 10.1515/jpm-2017-0074.
42. Barsky M, Kelley R, Bhora FY, Hardart A. Customized pessary fabrication using three-dimensional printing technology. *Obstet Gynecol.* 2018;131(3):493-7. doi: 10.1097/AOG.0000000000002461.
43. Nicolaides KH, Syngelaki A, Poon LC, Picciarelli G, Tul N, Zamprakou A, et al. A randomized trial of a cervical pessary to prevent preterm singleton birth. *N Engl J Med.* 2016;374:1044-52. doi: 10.1056/NEJMoa1511014.
44. Hui SY, Chor CM, Lau TK, Lao TT, Leung TY. Cerclage pessary for preventing preterm birth in women with a singleton pregnancy and a short cervix at 20 to 24 weeks: a randomized controlled trial. *Am J Perinatol.* 2013;30(4):283-8. doi: 10.1055/s-0032-1322550.
45. Cruz-Melguizo S, San-Frutos L, Martinez-Payo C, Ruiz-Antoran B, Adiego-Burgos B, Campillos-Maza JM, et al. Cervical pessary compared with vaginal progesterone for preventing early preterm birth: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol.* 2018;132(4):907-15. doi: 10.1097/AOG.0000000000002884.
46. Abdel-Aleem H, Shaaban OM, Abdel-Aleem MA. Cervical pessary for preventing preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;(5):CD007873. doi: 10.1002/14651858.CD007873.pub3.
47. Goya M, De la Calle M, Pratorcorona L, Merced C, Rodo C, Munoz B, et al. Cervical pessary to prevent preterm birth in women with twin gestation and sonographic short cervix: a multicenter randomized controlled trial (PECEP-Twins). *Am J Obstet Gynecol.* 2016;214(2):145-52. doi: 10.1016/j.ajog.2015.11.012.
48. Goya M, Pratorcorona L, Merced C, Rodo C, Valle L, Romero A, et al. Cervical pessary in pregnant women with a short cervix (PECEP): an open-label randomized controlled trial. *Lancet.* 2012;379(9828):1800-6. doi: 10.1016/S0140-6736(12)60030-0.
49. Heard AJ, Socrate S, Burke KA, Norwitz ER, Kaplan DL, House MD. Silk-based injectable biomaterial as an alternative to cervical cerclage: an in vitro study. *Reprod Sci.* 2013;20(8):929-36. doi: 10.1177/1933719112468952.
50. Zhang Y, Raia N, Peterson A, Kaplan DL, House M. Injectable silk-based hydrogel as an alternative to cervical cerclage: a rabbit study. *Tissue Eng Part A.* 2020;26(7-8):379-86. doi: 10.1089/ten.TEA.2019.0210.
51. To MS, Alfirevic Z, Heath VC, Cicero S, Cacho AM, Williamson PR, et al. Cervical cerclage for prevention of preterm delivery in women with short cervix: randomized controlled trial. *Lancet.* 2004;363(9424):1849-53. doi: 10.1016/S0140-6736(04)16351-4.
52. Berghella V. Cerclage use should be more evidence-based. *Obstet Gynecol.* 2015;126(2):240-2. doi: 10.1097/AOG.0000000000000980.
53. Berghella V, Rafael TJ, Szychowski JM, Rust OA, Owen J. Cerclage for short cervix on ultrasonography in women with singleton gestations and previous preterm birth: a meta-analysis. *Obstet Gynecol.* 2011;117(3):663-71. doi: 10.1097/AOG.0b013e31820ca847.
54. Owen J, Hankins G, Iams JD, Berghella V, Sheffield JS, Perez-Delboy A, et al. Multicenter randomized trial of cerclage for preterm birth prevention in high-risk women with shortened midtrimester cervical length. *Am J Obstet Gynecol.* 2009;201(4):375 e1-8. doi: 10.1016/j.ajog.2009.08.015.
55. Berghella V, Mackeen AD. Cervical length screening with ultrasound-indicated cerclage compared with history-indicated cerclage for prevention of preterm birth: a meta-analysis. *Obstet Gynecol.* 2011;118(1):148-55. doi: 10.1097/AOG.0b013e31821fd5b0.
56. Ehsanipoor RM, Seligman NS, Saccone G, Szymanski LM, Wissinger C, Werner EF, et al. Physical examination-indicated cerclage: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol.* 2015;126(1):125-35. doi: 10.1097/AOG.0000000000000850.

Стаття надійшла до редакції 23.02.2022. – Дата першого рішення 02.03.2022. – Стаття подана до друку 11.04.2022

Актуалізація диференціальної діагностики синдрому хронічного тазового болю у жінок репродуктивного віку

О.Б. Соломко, С.О. Шурпяк

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

Мета дослідження: вивчення значущості рівнів фактора некрозу пухлин α (tumor necrosis factor, TNF- α) та нейтрофічного фактора мозку (brain-derived neurotrophic factor, BDNF) у крові хворих із синдромом хронічного тазового болю (СХТБ).

Матеріали та методи. В обстежувану когорту увійшли 150 пацієток із СХТБ, які за клінічною картиною були розподілені на групи А та В: група А (n=74) – хворі із СХТБ та підозрою на ендометріоз та група В (n=76) – хворі із СХТБ та підозрою на доброякісні проліферативні захворювання репродуктивних органів. До контрольної групи увійшли здорові жінки (n=50).

Рівні TNF- α у сироватці крові та BDNF у плазмі крові досліджували за допомогою імуноферментного аналізу. Для вивчення інтенсивності болю використовували візуальну аналогову шкалу (ВАШ).

Результати. Середня концентрація TNF- α у сироватці крові була достовірно більшою у жінок групи А ($10,76 \pm 0,55$ пг/мл) та групи В ($14,65 \pm 0,95$ пг/мл), ніж у контрольній групі ($5,02 \pm 0,31$ пг/мл). Середня концентрація BDNF у плазмі крові була вищою у жінок у групі А ($1473,88 \pm 53,02$ пг/мл; $p < 0,001$) та у групі В ($1711,65 \pm 66,79$ пг/мл; $p < 0,01$) порівняно з контрольною групою ($1082,91 \pm 56,24$ пг/мл). Рівні TNF- α ($p < 0,001$) та BDNF ($p < 0,01$) достовірно є вищими у крові пацієток із СХТБ та підозрою на поєднані доброякісні проліферативні захворювання репродуктивних органів (група В), ніж у пацієток із СХТБ та підозрою на ендометріоз (група А).

Між інтенсивністю болю за ВАШ та рівнем TNF- α у крові виявлено середньої сили прямий кореляційний зв'язок ($r=0,56$) у пацієток групи А та групи В ($r=0,62$). Сильний прямий кореляційний зв'язок між інтенсивністю болю за ВАШ та рівнем BDNF у крові встановлено у жінок групи А ($r=0,74$) та групи В ($r=0,83$).

Виявлено прямий середньої сили кореляційний зв'язок ($r=0,65$) між тривалістю захворювання та рівнем TNF- α у крові пацієток групи А та прямий сильний кореляційний зв'язок ($r=0,72$) – групи В. Також встановлено прямий середньої сили кореляційний зв'язок ($r=0,67$) між тривалістю захворювання та рівнем BDNF у крові пацієток групи А та прямий сильний кореляційний зв'язок ($r=0,78$) – групи В.

Висновки. У жінок із СХТБ та підозрою на доброякісні проліферативні захворювання органів репродуктивної системи виявляються вірогідно вищі концентрації TNF- α та BDNF у крові порівняно зі здоровими жінками ($p < 0,001$). Наявність прямого кореляційного зв'язку між інтенсивністю болю, тривалістю захворювання та рівнями TNF- α та BDNF дозволяють припустити можливість їхнього використання у якості об'єктивних маркерів ефективності діагностичних і терапевтичних заходів.

Ключові слова: синдром хронічного тазового болю, ендометріоз, доброякісні проліферативні захворювання, біомаркери, TNF- α , BDNF.

Actualization of differential diagnosis of chronic pelvic pain syndrome in women of reproductive age

O.B. Solomko, S.O. Shurpyak

The objective: to study the significance of the levels of tumor necrosis factor α (TNF- α) and brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in the blood of patients with chronic pelvic pain syndrome (CPPS).

Materials and methods. The examined cohort included 150 patients with CPPS, who according to the clinical manifestations were divided into groups A and B: group A (n=74) included the patients with CPPS and suspicion of endometriosis and group B (n=76) – patients with CPPS and suspicion for benign proliferative diseases of reproductive organs. The control group included healthy women (n=50).

Serum TNF- α and plasma BDNF levels were investigated by enzyme-linked immunosorbent assay. A visual analog scale (VAS) was used to study pain intensity.

Results. The mean concentration of TNF- α in blood serum was significantly higher in women of group A (10.76 ± 0.55 pg/ml) and group B (14.65 ± 0.95 pg/ml) than in the control one (5.02 ± 0.31 pg/ml). The mean concentration of BDNF in blood plasma was higher in women in group A (1473.88 ± 53.02 pg/ml; $p < 0.001$) and in group B (1711.65 ± 66.79 pg/ml; $p < 0.01$) compared to the control group (1082.91 ± 56.24 pg/ml). The levels of TNF- α ($p < 0.001$) and BDNF ($p < 0.01$) are significantly higher in the blood of patients with CPPS and suspected combined benign proliferative diseases of the reproductive organs (group B) than in patients with CPPS and suspected endometriosis (group A).

Between the intensity of pain according to VAS and the level of TNF- α in the blood a direct correlation of medium strength was found ($r=0.56$) in patients of group A and group B ($r=0.62$). A strong direct correlation between the intensity of pain according to VAS and the level of BDNF in the blood was established in women of group A ($r=0.74$) and group B ($r=0.83$).

Between the disease duration and the level of TNF- α in the blood of patients a direct correlation of medium strength ($r=0.65$) in group A and a direct strong correlation ($r=0.72$) in group B were determined. Between the duration of the disease and the level of BDNF in the blood of patients a direct correlation of average strength was also established, a strong correlation ($r=0.67$) was determined in group A and a direct strong correlation ($r=0.78$) – group B.

Conclusions. Women with CPPS and suspicion of benign proliferative diseases of the organs of the reproductive system have significantly higher concentrations of TNF- α and BDNF in the blood compared to healthy women ($p<0.001$).

The existence of a direct correlation between the intensity of pain, the duration of the disease, and the levels of TNF- α and BDNF suggest the possibility of their use as objective markers of the effectiveness of diagnostic and therapeutic measures.

Keywords: *chronic pelvic pain syndrome, endometriosis, benign proliferative diseases, biomarkers, TNF- α , BDNF.*

На сьогодні синдром хронічного тазового болю (СХТБ) є однією з основних причин звернень по медичну допомогу серед жінок репродуктивного віку. При цьому найчастіше основою для виникнення даної патології первинно є проліферативні процеси репродуктивних органів. Серед них одне з очільних місць посідає ендометріоз, який діагностують у 10% жінок репродуктивного віку, спричинюючи тазовий біль, безпліддя та багато інших симптомів [1–3]. До 70% з усіх жінок із СХТБ мають ендометріоз [4].

При цьому одна з основних проблем діагностики – це своєчасне встановлення діагнозу. Середній час діагностики ендометріозу не покращувався протягом десятиліття. Так, середня тривалість встановлення діагнозу ендометріозу від початку прояву симптомів становить 8 років. Найпоширенішими його симптомами є:

- Біль у тазі – 95%
- Втома – 93%
- Сильна менструальна кровотеча – 85%
- Болісні рухи кишки – 84%
- Біль під час або після сексу – 83%
- Труднощі у настанні вагітності – 73% (з 6600 осіб відповіли ті, для кого це було доречно)
- Сечовивідні симптоми – 60%.

До встановлення діагнозу за наявності цих симптомів:

- 58% жінок відвідували лікаря загальної практики більше 10 разів, а 41% – більше 15 разів;
- 43% осіб відвідували лікарів у лікарні понад 5 разів, а 21% – 10 і більше разів;
- 53% здійснювали візит до відділення невідкладної допомоги із симптомами, а 21% – 3 і більше разів;
- 32% визнали візити до своїх гінекологів безрезультатними або непотрібними;
- 72% не отримували інформації про хворобу та варіанти її лікування;
- 90% хотіли б отримати доступ до психологічної підтримки, але їм цього не пропонували [5].

За іншими даними, у США більше 50% жінок чекали 6 і більше років на встановлення діагнозу ендометріозу, 54,3% щодня відчували біль, пов'язаний з ендометріозом [6]. За відсутності відповідного діагностичного маркера інтервал між появою симптомів та підтвердженням діагнозом становить у Сполучених Штатах 11,7 року [10]. Крім цього, на діагностику СХТБ з ендометріозом витрачається значно більше ресурсів, ніж на інші хронічні захворювання [7].

Цю хворобу важко розпізнати на підставі неспецифічного опису симптомів у пацієнок, особливо на ранніх стадіях [2]. Відсутність остаточного діагнозу і, як наслідок, адекватного лікування болю при ендометріозі призводить до виникнення центральної сенсоризації [1]. Тому однією з найбільших проблем СХТБ

як для пацієнок, так і для клініцистів є встановлення діагнозу із діагностичною затримкою на 6–12 років. Затримка діагностики трапляється частіше у жінок з більшою кількістю тазових симптомів (хронічний тазовий біль, дисменорея, диспареунія) та у жінок з високим індексом маси тіла (ІМТ).

Незважаючи на роки хронічного тазового болю, дискомфорту та інших симптомів, що призводять до втрати працездатності, у деяких жінок вперше встановлюють діагноз СХТБ з підозрою на ендометріоз, коли вони намагаються завагітніти. На ендометріоз страждають від 25–50% жінок із безпліддям. Багато симптомів СХТБ можуть бути неспецифічними та перекриватися іншими захворюваннями органів таза [3]. У той самий час затримка діагностики спричиняє посилення та поширення цих симптомів [2, 6].

«Золотим стандартом» діагностики ендометріозу була і залишається лапароскопія, яка забезпечує одночасно переваги як діагностики, так і терапії. Однак це своєю чергою зумовлює відтермінування встановлення остаточного діагнозу, оскільки як пацієнтки, так і лікарі відтермінують використання цього методу через його інвазивність [3]. У той самий час, за даними нового дослідження у 39% пацієнок, яким проводили лапароскопію з приводу СХТБ, під час біопсії очеревини було виявлено прихований мікроскопічний ендометріоз за відсутності клінічно видимих змін очеревини [8].

Усе це зумовлює потребу у точному діагностичному методі, який буде більш доступним та неінвазивним, щоб забезпечити більш ранню діагностику та лікування, а також можливість контролювати рецидив захворювання без використання лапароскопії. Проведення ранньої діагностики ендометріозу надасть можливість знизити ризик виникнення синдрому ХТБ, а також усіх ускладнень, пов'язаних із болем, вчасно призначити ефективну персоналізовану терапію, покращити якість життя жінок, зберегти репродуктивний потенціал [9].

Неінвазивні біомаркери з високою специфічністю та чутливістю становлять виклик для діагностики СХТБ із підозрою на проліферативні доброякісні захворювання репродуктивних органів не тільки через неоднорідність характеристик захворювання, а й через супутні захворювання, від яких страждають пацієнтки. Концентрація периферійних маркерів у крові чи перитонеальній рідині може розбавлятися іншими факторами, що зумовлені розвитком у пацієнок інших станів, окрім ендометріозу [10].

Протягом останніх 5–10 років значна кількість робіт пролили світло на цитокіни та нейротрофіни як потенційно надійні біомаркери для діагностики ендометріозу. Деякі із них можуть бути молекулярними індикаторами для неінвазивного виявлення ендометріозу.

Нейротрофічний фактор мозку – BDNF (brain-derived neurotrophic factor) – належить до нейротрофінів, секретованих факторів росту, які беруть участь у розвитку, зростанні та функціонуванні як центральних, так і периферійних нейронів. BDNF здатний стимулювати виживання, диференціацію та пластичність нейронних клітин [14].

Згідно з теорією нейроангіогенезу, BDNF, як відомо, є трофічним як для нервів, так і для капілярів [13]. BDNF бере участь у шляхах болю не лише на центральному рівні, відіграючи ключову роль у центральній сенсibiлізації при багатьох формах гіпералгезії, але також і на периферії після пошкодження нерва, модулюючи сенсорну нейротрансмісію у ноцицептивному шляху, тому відіграє важливу роль у перебігу ноцицептивного та нейропатичного болю [15, 17]. Механізм нейрогенезу при ендометріозі залучає нейротрофіни, такі, як BDNF.

За даними останніх досліджень, виявлено підвищення концентрації BDNF у сироватці та плазмі крові у жінок з ендометріозом, асоційованим із тазовим болем і безпліддям, порівняно з контрольними групами [7, 13–15, 18]. Рівень BDNF у крові пацієнок з ендометріозом позитивно корелює з клінічною стадією ендометріозу, тяжкістю СХТБ та ступенем дисменореї [7, 17, 19]. Також рівні BDNF у плазмі крові позитивно корелюють із показниками рівня тяжкості болю [14, 18, 19]. Окрім цього, виявлено зниження рівня BDNF після хірургічного та консервативного лікування [14, 15, 20].

Фактор некрозу пухлини альфа (ФНП- α або TNF- α) є прозапальним цитокином, який відіграє істотну роль у запальному процесі. Він переважно продукується активованими макрофагами, меншою мірою його синтезують інші типи клітин. Також TNF- α активує запальні лейкоцити та сприяє виробленню інших прозапальних цитокинів та факторів, таких, як інтерлейкін-1 (IL-1), інтерлейкін-6 (IL-6) та додатковий TNF- α , які сприяють хронічній регуляції болісних запальних процесів, що пошкоджують тканини [21, 22]. Є докази того, що TNF- α сприяє як прикріпленню стромальних клітин до мезотелію, так і стимулює проліферацію ендометріозних стромальних клітин [21, 23–25].

У жінок з СХТБ та ендометріозом спостерігаються більш високі концентрації TNF- α у перитонеальній рідині, ніж у здорових пацієнок, а високі концентрації TNF- α в перитонеальній рідині корелюють зі стадією ендометріозу. Сироватковий рівень TNF- α також значно підвищується у пацієнок з ендометріозом, особливо на ранніх стадіях захворювання [12, 21, 23, 24, 26].

Мета дослідження: вивчення значущості рівнів TNF- α та BDNF у крові хворих з СХТБ.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

В обстежувану когорту увійшли 150 пацієнок з СХТБ, які за клінічною картиною були розподілені на групи А та В:

- група А (n=74) – хворі із СХТБ та підозрою на ендометріоз,
- група В (n=76) – хворі із СХТБ та підозрою на доброякісні проліферативні захворювання репродуктивних органів.

До контрольної групи увійшли здорові жінки (n=50).

Критеріями включення були: підтверджений СХТБ; вік 19 до 49 років; індивідуальна інформована згода жінки на участь у дослідженні.

Критеріями виключення були: тяжкі супутні вроджені та набуті захворювання; імунодефіцитні стани; сифіліс; туберкульоз; вагітність; онкологічні захворювання будь-якої локалізації.

Клінічне дослідження включало поглиблене вивчення анамнестичних, клінічних даних, особливостей результатів інструментальних і лабораторних показників, даних гістологічних досліджень, операцій у 150 хворих.

Для проведення кількісного оцінювання інтенсивності болю була використана Візуальна Аналогова Шкала (ВАШ). Легкий ступінь інтенсивності болю відповідає 1–3 балам, середній ступінь – 4–6 балам, тяжкий ступінь – 7–10 балам.

Матеріалом для проведення імунологічних досліджень була сироватка та плазма крові пацієнок. Зразки крові брали з периферійної вени у випадковий день менструального циклу до отриманого лікування. Зі всіх отриманих зразків відділяли сироватку та плазму крові згідно з лабораторними нормативами і зберігали у спеціальній морозильній камері.

Для дослідження рівнів TNF- α та BDNF використовували імуноферментний аналіз (ІФА). Концентрацію TNF- α у сироватці крові визначали за допомогою набору IL E-3100 фірми LDN (Labor Diagnostika Nord), Німеччина. Концентрацію BDNF у плазмі крові визначали за допомогою набору E-EL-H0010 фірми Elabscience, США. Дослідження виконували на аналізаторі Labsystems Multiskan Plus. Методику виконання ІФА застосовували стандартно згідно з інструкцією, вкладеною у відповідні набори.

Статистичне оброблення результатів проводили з використанням програмного пакета Microsoft Excel відповідно до існуючих рекомендацій.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Обстежувані групи оцінювали проспективно, що дозволило встановити залежність між рівнями TNF- α та BDNF у крові пацієнок з СХТБ та підозрою на ендометріоз (табл. 1, рис. 1 та 2).

На підставі наведених даних можна ($p < 0,001$) стверджувати, що рівень TNF- α у крові пацієнок з СХТБ та підозрою на ендометріоз був достовірно вищий, ніж у здорових пацієнок. У той самий час і рівень BDNF ($p < 0,001$) у крові пацієнок з СХТБ та підозрою на ендометріоз був достовірно вищий, ніж у здорових пацієнок. Також можна стверджувати, що рівні TNF- α з вірогідністю $p < 0,001$ та BDNF з вірогідністю $p < 0,01$ вищі у крові пацієнок з СХТБ та підозрою на проліферативні захворювання репродуктивних органів, ніж у пацієнок тільки з СХТБ та підозрою на ендометріоз (табл. 2).

Під час оцінювання тяжкості больового синдрому у жінок групи А легкий ступінь спостерігався у 23 пацієнок (31% від усіх жінок групи А), середній ступінь – у 35

Таблиця 1

Рівні TNF- α у сироватці та BDNF у плазмі крові пацієток обстежуваної когорти, M \pm m (SD)

Показник	Група А, n=74	Група В, n=76	Контрольна група, n=50	p
TNF- α , пг/мл	10,76 \pm 0,55 (4,76)	14,65 \pm 0,95 (8,32)	5,02 \pm 0,31 (2,22)	pA<0,001 pB<0,001 pAB<0,001
BDNF, пг/мл	1473,88 \pm 53,02 (456,06)	1711,65 \pm 66,79 (582,25)	1082,91 \pm 56,24 (397,65)	pA<0,001 pB<0,001 pAB<0,01

Примітки: pA – вірогідність різниці між показниками групи А та контрольної групи, pB – вірогідність різниці між показниками групи В та контрольної групи, pAB – вірогідність різниці між показниками групи А та групи В, m – середня похибка середнього арифметичного, SD – середнє квадратичне відхилення, сигма.

Таблиця 2

Прогностична цінність визначення показників TNF- α та BDNF у пацієток обстежуваної когорти, %

Показник	Діагностична чутливість	Діагностична специфічність	Прогностична значущість позитивних результатів	Прогностична значущість негативних результатів	Діагностична ефективність
TNF- α	93,33	78,00	92,72	79,59	89,50
BDNF	90,67	76,00	91,89	73,08	87,00

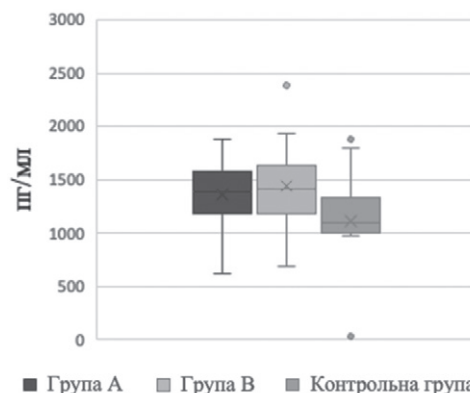
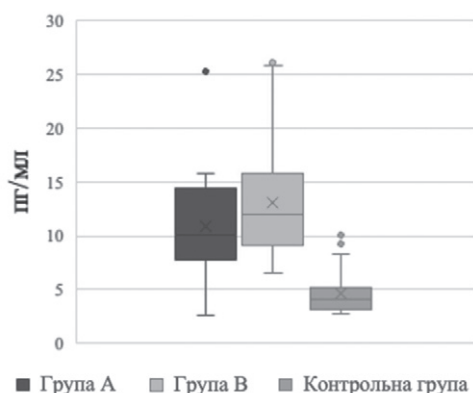
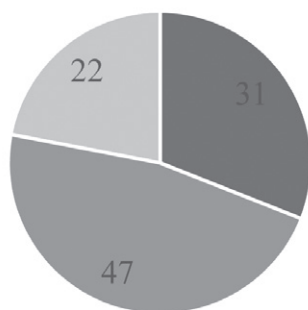


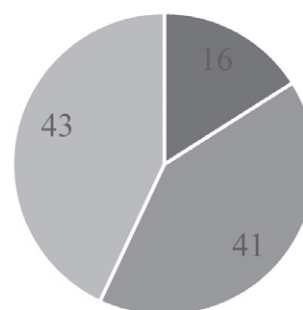
Рис. 1. Концентрація TNF- α у крові обстежених жінок

Рис. 2. Концентрація BDNF у крові обстежених жінок



■ Легкий ХТБ ■ Середній ХТБ ■ Тяжкий ХТБ

Рис. 3. Суб'єктивна оцінка вираженості больового синдрому у жінок групи А, %



■ Легкий ХТБ ■ Середній ХТБ ■ Тяжкий ХТБ

Рис. 4. Суб'єктивна оцінка вираженості больового синдрому у жінок групи В, %

пацієток (47% від усіх жінок групи А), тяжкий ступінь – у 16 пацієток (22% від усіх жінок групи А) (рис. 3).

Під час оцінювання тяжкості больового синдрому у жінок групи В легкий ступінь спостерігався у 12 пацієток (16% від усіх жінок групи В), середній ступінь – у 31 пацієтки (41% від усіх жінок групи В), тяжкий

ступінь – у 33 пацієток (43% від усіх жінок групи В) (рис. 4). Можна стверджувати із вірогідністю p<0,01, що частка пацієток з тяжкими СХТБ є більшою у групі В, ніж у групі А.

Середній бал інтенсивності болю за ВАШ у групі А становив 4,93 \pm 0,25 (2,23), у групі В – 5,87 \pm 0,26 (2,30).

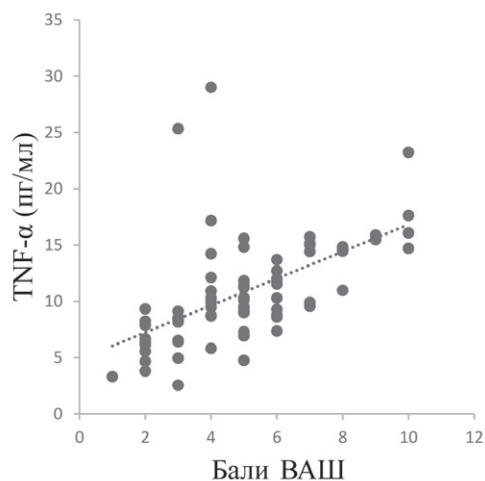


Рис. 5. Лінійна кореляція рівнів TNF- α та інтенсивності болю за ВАШ у групі А

Можна стверджувати з вірогідністю $p=0,01$, що комбінація ендометріозу та гіперпроліферативних захворювань органів репродуктивної системи призводить до більш вираженого болювого синдрому порівняно з тільки ендометріозом.

Результати проведеного кореляційного аналізу свідчать про прямий зв'язок між інтенсивністю болю за ВАШ та показниками TNF- α і BDNF у крові. Виявлено прямий середньої сили кореляційний зв'язок ($r=0,56$) між інтенсивністю болю за ВАШ та рівнем TNF- α у крові пацієток групи А (рис. 5) та прямий середньої сили кореляційний зв'язок ($r=0,62$) – у групі В (рис. 6).

Також виявлено прямий сильний кореляційний зв'язок ($r=0,74$) між інтенсивністю болю за шкалою ВАШ та рівнем BDNF у крові пацієток групи А (рис. 7) та прямий сильний кореляційний зв'язок ($r=0,83$) – у групі В (рис. 8). Тобто більш високі значення концентрацій TNF- α та BDNF відповідали більш високим балам інтенсивності болю за ВАШ у пацієток з СХТБ.

Середня тривалість захворювання у групі А становила $3,81 \pm 0,23$ року (1,99), у групі В – $4,41 \pm 0,25$ року (2,21).

У групі А до трьох років хворіли 22 жінки (30% від усіх жінок групи А), від трьох до п'яти років – 34 жінки (46% від усіх жінок групи А), п'ять і більше років – 18 жінок (24% від усіх жінок групи А) (рис. 9). У групі В до трьох років хворіли 15 жінок (20% від усіх жінок групи В), від трьох до п'яти років – 30 жінок (39% від усіх жінок групи В), п'ять і більше років – 31 жінка (41% від усіх жінок групи В) (рис. 10). Можна стверджувати із вірогідністю $p < 0,05$, що частка пацієток у групі В, які хворіють 5+ років, є більшою, ніж у групі А.

Спостерігався прямий середньої сили кореляційний зв'язок ($r=0,65$) між тривалістю захворювання та рівнем TNF- α у крові пацієток групи А (рис. 11) та прямий сильний кореляційний зв'язок ($r=0,72$) – у групі В (рис. 12).

Також виявлено прямий середньої сили кореляційний зв'язок ($r=0,67$) між тривалістю захворювання

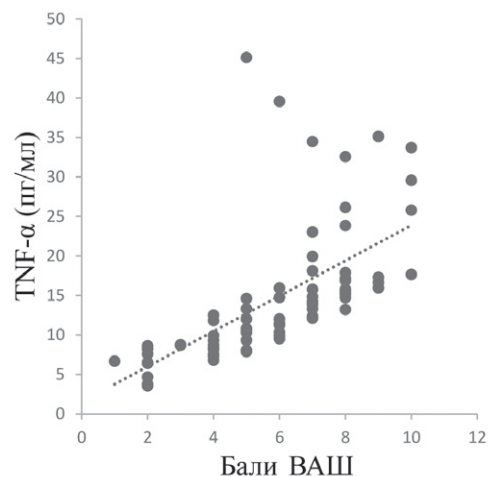


Рис. 6. Лінійна кореляція рівнів TNF- α та інтенсивності болю за ВАШ у групі В

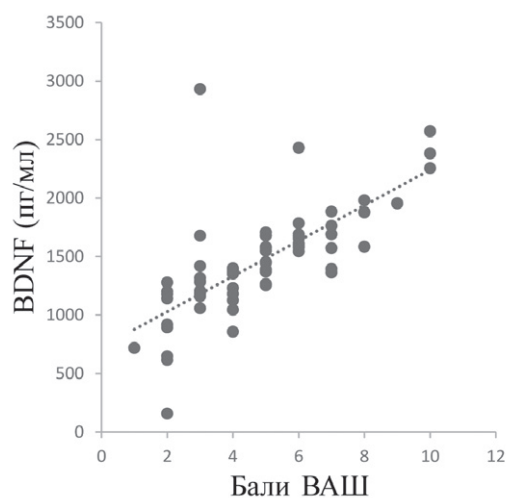


Рис. 7. Лінійна кореляція рівнів BDNF та інтенсивності болю за шкалою ВАШ у групі А

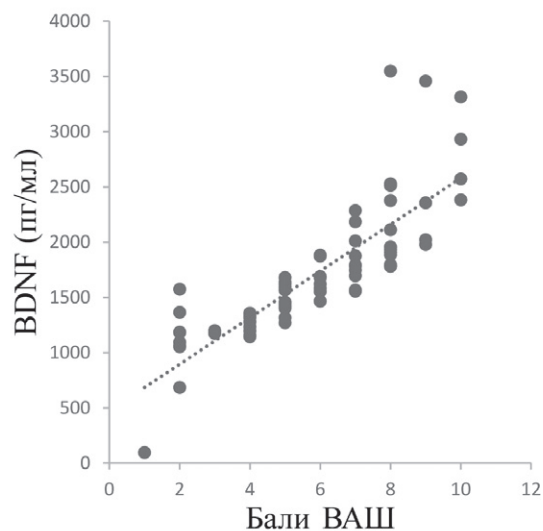
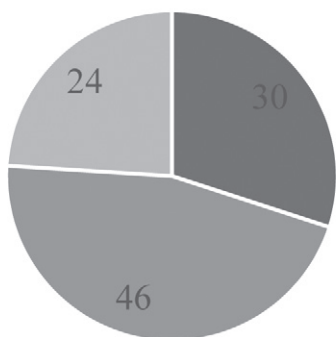
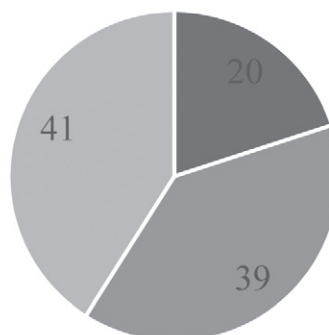


Рис. 8. Лінійна кореляція рівнів BDNF та інтенсивності болю за ВАШ у групі В



■ До 3 років ■ 3-5 років ■ 5 і більше років

Рис. 9. Тривалість ХТБ у жінок групи А, %



■ До 3 років ■ 3-5 років ■ 5 і більше років

Рис. 10. Тривалість ХТБ у жінок групи В, %

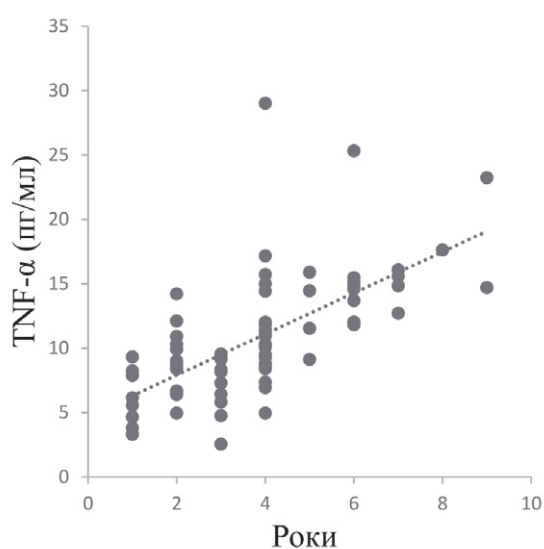


Рис. 11. Лінійна кореляція концентрації TNF-α і тривалості захворювання у групі А

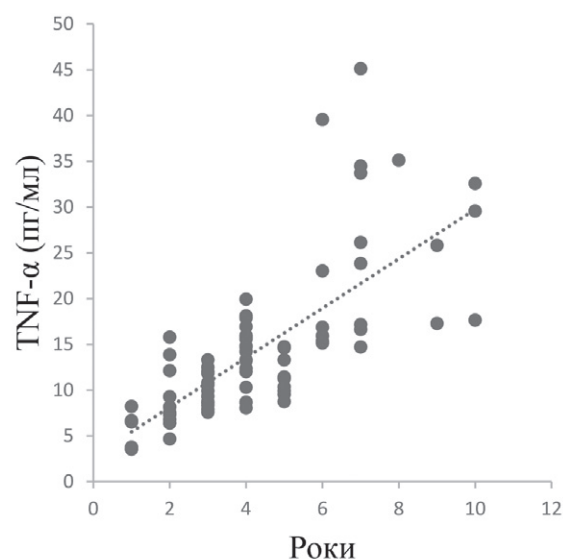


Рис. 12. Лінійна кореляція концентрації TNF-α і тривалості захворювання у групі В

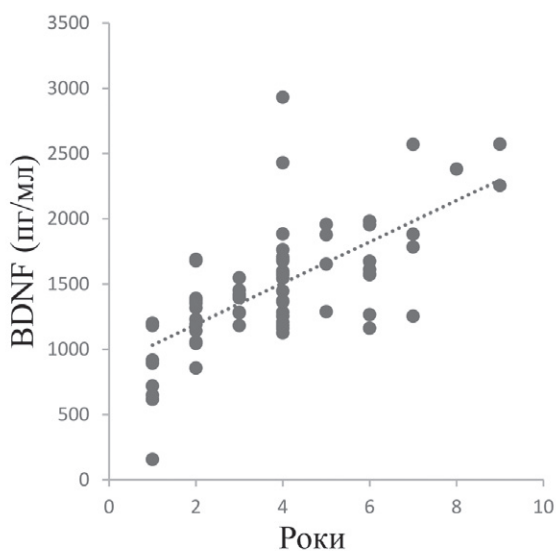


Рис. 13. Лінійна кореляція концентрації BDNF і тривалості захворювання у групі А

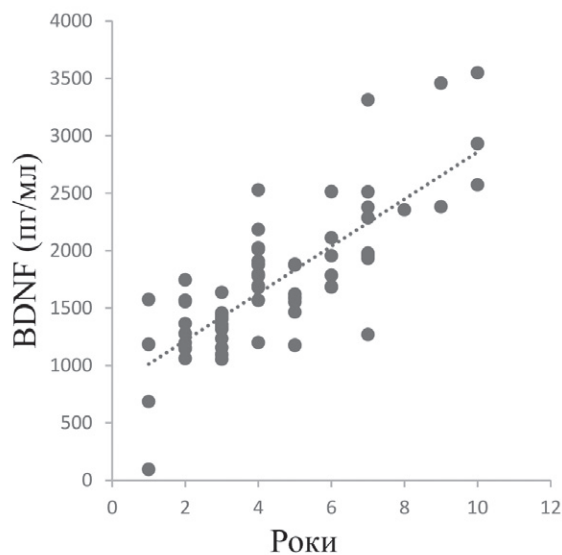


Рис. 14. Лінійна кореляція концентрації BDNF і тривалості захворювання у групі В

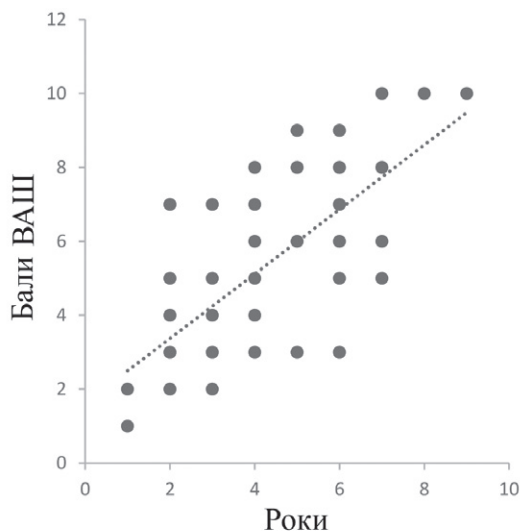


Рис. 15. Лінійна кореляція інтенсивності болю і тривалості захворювання у групі А

та рівнем BDNF у крові пацієнок групи А (рис.13) та прямий сильний кореляційний зв'язок ($r=0,78$) – у групі В (рис.14). Тобто, чим довша тривалість захворювання у пацієнок, тим більш високі значення концентрації TNF- α та BDNF.

Результати проведеного кореляційного аналізу свідчать про прямий сильний зв'язок ($r=0,76$) між інтенсивністю болю і тривалістю захворювання у групі А (рис. 15) та прямий сильний зв'язок ($r=0,73$) – у групі В (рис. 16). Тобто існує закономірність у тому, що чим пацієнтка довше хворіє, тим інтенсивніше у неї згодом проявляється больовий синдром.

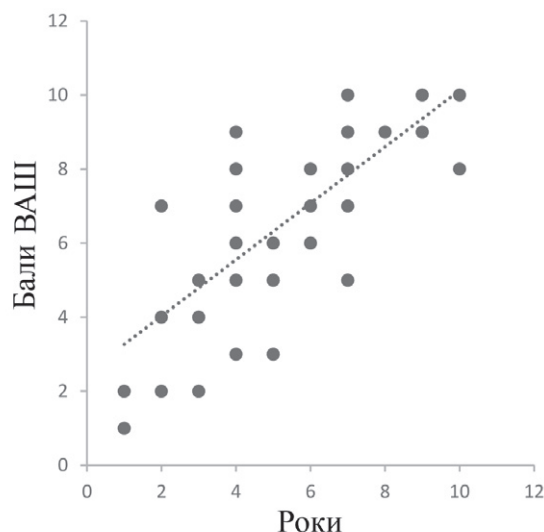


Рис. 16. Лінійна кореляція інтенсивності болю і тривалості захворювання у групі В

ВИСНОВКИ

У жінок із синдромом хронічного тазового болю (СХТБ) та підозрою на доброякісні проліферативні захворювання органів репродуктивної системи виявлено вірогідно вищі концентрації TNF- α та BDNF у крові порівняно з контрольною групою ($p<0,001$). Наявність прямого кореляційного зв'язку між інтенсивністю болю, тривалістю захворювання та рівнями TNF- α і BDNF дозволяють припустити можливість використання даної методики у якості об'єктивного маркера ефективності діагностичних і терапевтичних заходів.

Відомості про авторів

Соломко Олег Богданович – аспірант, кафедра акушерства акушерства, гінекології та перинатології, факультет післядипломної освіти, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького; тел.: (093) 535-69-05. *E-mail:* solo.oleg1987@gmail.com

ORCID: 0000-0001-5277-6853

Шурпак Сергій Олександрович – д-р мед. наук, проф., кафедра сімейної медицини, факультет післядипломної освіти, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького; тел.: (097) 051-42-21. *E-mail:* serhiy_shurpyak@yahoo.com

ORCID: 0000-0002-5445-6375

Information about the authors

Solomko Oleg B. – MD, PhD student, Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Faculty of Postgraduate Education, Danylo Halytskyi Lviv National Medical University; tel.: (093) 535-69-05. *E-mail:* solo.oleg1987@gmail.com

ORCID: 0000-0001-5277-6853

Shurpyak Serhiy O. – MD, PhD, DSc, Professor, Department of Family Medicine, Faculty of Postgraduate Education, Danylo Halytskyi Lviv National Medical University; tel.: (097) 051-42-21. *E-mail:* serhiy_shurpyak@yahoo.com

ORCID: 0000-0002-5445-6375

ПОСИЛАННЯ

1. Chapron C, Marcellin L, Borghese B, Santulli P. Rethinking mechanisms, diagnosis and management of endometriosis. *Nat Rev Endocrinol.* 2019;15(11):666-82. doi: 10.1038/s41574-019-0245-z.
2. Moustafa S, Burn M, Mamillapalli R, Nematian S, Flores V, Taylor HS. Accurate diagnosis of endometriosis using serum microRNAs. *Am J Obstet Gynecol.* 2020;223(4):557.e1-557.e11. doi: 10.1016/j.ajog.2020.02.050.
3. Bjorkman S, Taylor HS. MicroRNAs in endometriosis: Biological function and emerging biomarker candidates. *Biol Reprod.* 2019;100(5):1135-46. doi: 10.1093/biolre/iox014.
4. Petit É. Endometriosis: Epidemiology. *Imagerie de la Femme.* 2016;26(3):196-8. doi: 10.1007/s13244-017-0591-0.
5. APPG. Endometriosis in the UK: time for change APPG on Endometriosis Inquiry Report 2020. APPG; 2020, p. 1-78.
6. Lamvu G, Antunez-Flores O, Orady M, Schneider B. Path to diagnosis and women's perspectives on the impact of endometriosis pain. *J Endometr Pelvic Pain Disord.* 2020;12(1):16-25. doi: 10.1177/2284026520903214.
7. Wessels JM, Kay VR, Leyland NA, Agarwal SK, Foster WG. Assessing brain-derived neurotrophic factor as a novel clinical marker of endometriosis. *Fertil Steril.* 2016;105(1):119-28.e5. doi: 10.1016/j.fertnstert.2015.09.003.
8. Gubbels AL, Li R, Kreher D, Mehandru N, Castellanos M, Desai NA, et al. Prevalence of occult microscopic endometriosis in clinically negative peritoneum during laparoscopy for chronic pelvic pain. *Int J Gynecol Obstet.* 2020;151(2):260-6. doi: 10.1002/ijgo.13303.
9. Ballweg M Lou. Treating Endometriosis in Adolescents: Does It Matter? *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2011;24(5):S2. doi: 10.1016/j.jpog.2011.07.003.

10. Ahn SH, Singh V, Tayade C. Biomarkers in endometriosis: challenges and opportunities. *Fertil Steril*. 2017;107(3):523-32. doi: 10.1016/j.fertnstert.2017.01.009.
11. Godin SK, Wagner J, Huang P, Bree D. The role of peripheral nerve signaling in endometriosis. Vol. 3, *FASEB BioAdvances*. John Wiley and Sons Inc; 2021, p. 802-13. doi: 10.1096/fba.2021-00063.
12. Chopiak W, Koval HD, Yuzko OM, Pashkovska NV, Kurchenko AL. Immunodiagnostyka endometriozu u zhinok z bezpliddiam (metodychni rekomendatsii). *Chernivtsi*; 2016. 25 p.
13. Yu J, Francisco AMC, Patel BG, Cline JM, Zou E, Berga SL, et al. IL-1 β Stimulates Brain-Derived Neurotrophic Factor Production in Eutopic Endometriosis Stromal Cell Cultures: A Model for Cytokine Regulation of Neuroangiogenesis. *Am J Pathol*. 2018;188(10):2281-92. doi: 10.1016/j.ajpath.2018.06.011.
14. Rocha AL, Vieira EL, Ferreira MC, Maia LM, Teixeira AL, Reis FM. Plasma brain-derived neurotrophic factor in women with pelvic pain: A potential biomarker for endometriosis? *Biomark Med*. 2017;11(4):313-7. doi: 10.2217/bmm-2016-0327.
15. Giannini A, Bucci F, Luisi S, Cela V, Pluchino N, Merlini S, et al. Brain-Derived Neurotrophic Factor in Plasma of Women with Endometriosis. *J Endometr*. 2010;2(3):144-50. doi: 10.1177/228402651000200305.
16. Adamyan LV, Sonova MM, Arslanyan KN, Loginova ON. The role of cytokines in the clinical presentation of external genital endometriosis and chronic pelvic pain. *Vopr. ginek. akus. Perinatol Gynecol, Obstet Perinatol*. 2020;19(1):5-11.
17. Wang S, Duan H, Li B, Hong W, Li X, Wang Y, et al. BDNF and TrkB expression levels in patients with endometriosis and their associations with dysmenorrhoea. *J Ovarian Res*. 2022;15(1):35. doi: 10.1186/s13048-022-00963-9.
18. Dwiningsih SR, Meliani Ch, Hadi S. Brain Derived Neurotrophic Factor as a Non-invasive Biomarker for Detection of Endometriosis. *J Reprod Infertil*. 2022;23(3):207-12. doi: 10.18502/jri.v23i3.10012.
19. Liang YF, Huang XM, Wen LL, Kang H, Tao MH, Ye MZ. Relationship between serum brain-derived neurotrophic factor and clinical stage and dysmenorrhoea of endometriosis. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 2020;100(10):771-4. doi: 10.3760/cma.j.cn112137-20191205-02659.
20. Kiselev MA, Repina NB. Non-invasive diagnosis of endometriosis: review of modern biomarkers of peripheral blood and endometrium. *IP Pavlov Russian Med Biol Herald*. 2020;28(3):371-6. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2018.04.001.
21. Lu D, Song H, Shi G. Anti-TNF- α treatment for pelvic pain associated with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;2013(3):CD008088. doi: 10.1002/14651858.CD008088.pub3.
22. Gobjila C, Craina ML, Toader DO, Petre I, Andor CB, Tudor A, et al. Pro-inflammatory Cytokines (IL6, IL8 and TNF- α) in the Evaluation of Ovarian Endometriosis Cyst. *Revista de Chimie*. 2019;70(8):2944-7. doi: 10.5114/ceji.2015.50840.
23. Howard FM. Endometriosis and Mechanisms of Pelvic Pain. *J Minimally Invasive Gynecol*. 2009;16(5):540-50. doi: 10.1016/j.jmig.2009.06.017.
24. Wei Y, Liang Y, Lin H, Dai Y, Yao S. Autonomic nervous system and inflammation interaction in endometriosis-associated pain. *J Neuroinflammation*. 2020;17:80. doi: 10.1186/s12974-020-01752-1.
25. Koval HD. Endometrioz, asotsiovanyi iz bezpliddiam: interaktsiia immunoendokrynnykh porushen (ohliad literatury). *Int J Endocrinol*. 2021;14(4):383-91.
26. Malutan AM, Drugan T, Costin N, Ciortea R, Bucuri C, Rada MP, et al. Pro-inflammatory cytokines for evaluation of inflammatory status in endometriosis. *Central Eur J Immunol*. 2015;40(1):96-102. doi: 10.5114/ceji.2015.50840.

Стаття надійшла до редакції 21.09.2022. – Дата першого рішення 28.10.2022. – Стаття подана до друку 02.11.2022

ВИМОГИ ДО ПОДАВАННЯ НАУКОВИХ СТАТЕЙ

Редакція приймає на розгляд статті за умови, що:

- це перша публікація
 - стаття не передавалася для публікації в інші редакції
 - оформлення виконано відповідно до вимог щодо оформлення наукових статей нашого видання.
- Під час подання статті до журналу автори повинні підтвердити її відповідність усім встановленим вимогам, зазначеним нижче. У разі виявлення невідомості поданої роботи до пунктів цих вимог редакція повертатиме авторам матеріали на доопрацювання.

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

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

Стаття складається з наступних елементів: титул, основний текст, резюме українською, англійською мовами з ключовими словами, список літератури, відомості про автора/авторів.

Титул

- УДК (Універсальна десятична класифікація)
- ПІБ автора
- Назва статті
- заголовки наукових статей повинні бути інформативними, передавати основний зміст статті (не більше 150 символів),
- у назвах статей можна використовувати тільки загальноприйнятні скорочення,
- у перекладі назв статей англійською мовою не повинно бути транслітерації, крім неперекладних назв власних імен, приладів та інших об'єктів, що мають власні назви; також не використовуються неперекладний сленг.
- Місце роботи автора/авторів.

Основний текст

- Основний текст статті та матеріали до нього за структурою та змістом мають відповідати певному виду наукової публікації (оригінальна стаття, оглядова стаття, огляд клінічних випадків, матеріали наукових медичних форумів).
- У статті не допускається скорочення слів, крім загальноприйнятих в науковій літературі. Усі вимірювання подаються у системі одиниць СІ. Аббревіатури, що наводяться у статті, повинні бути розшифровані при першому згадуванні.
- Ілюстрації (таблиці, рисунки) повинні розташовуватися після першого згадування у тексті.
- У тексті слід вказувати бібліографічні посилання у вигляді цифри у квадратних дужках, що відповідає номеру у списку цитованої літератури.

Додатки до основного тексту

До статті повинні бути додані всі використовувані в роботі таблиці, ілюстрації, список літератури.

Ілюстрації мають бути подані у формі фотографії, слайду, рентгенограми, електронного файлу та підготовлені на високому якісному рівні.

- Ілюстрації мають відповідати основному змісту статті.
- Ілюстрація повинна бути максимально вільна від написів, які слід перенести у підпис до неї.
- Підписи до ілюстрацій подаються на окремому аркуші у кінці статті.
- Кожна ілюстрація повинна мати загальну назву.
- Оригінальні ілюстрації слід передавати в окремому конверті із зазначенням назви статті та ПІБ автора.
- У статті слід зазначити місце, де, на думку автора, бажано було б помістити ілюстрацію.
- Ілюстрація, подана в електронному вигляді, повинна мати роздільну здатність не менше 300 dpi (масштаб 1:1).

Таблиці повинні мати заголовок і порядковий номер. На всі таблиці повинні бути посилання в основному тексті. Їх слід пронумерувати послідовно у тому порядку, в якому вони зустрічаються в основному тексті.

- Розміщувати таблиці слід в основному тексті статті одразу після абзацу, де вони згадуються.
- Посилання на таблицю робиться за допомогою арабських цифр.
- Таблиці не повинні дублювати зміст тексту.
- Автори повинні перекопати, що дані у таблицях відповідають тим, які зазначені у відповідних місцях у тексті.
- Підсумкові суми необхідно складати коректно, а відсотки – правильно розраховувати.
- Назви стовпців і рядків повинні відповідати їхньому змісту, текст подається без скорочень.
- Примітки до таблиці розміщуються під таблицею.

Резюме

До статті додаються резюме українською та англійською мовами. Резюме на всіх мовах обов'язково містять назву статті (малими літерами, починаючи з великої), автора/авторів (ініціали та прізвище), назви організації (повні, без аббревіатур), місто, країна, ключові слова. Обсяг резюме має становити не менше ніж 1800 знаків.

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

- Резюме для оригінальних статей повинні бути структурованими з наступними підзаголовками: мета дослідження, матеріали та методи, результати, заключення та ключові слова.
- Структурування резюме оглядових статей не вимагається.
- Резюме статей, присвячених опису клінічних випадків, можуть бути структурованими з наступними підзаголовками: вступ, клінічний випадок, заключення, ключові слова.

Список літератури

- Список літератури наводиться латиницею. Джерела на українській та російській мовах наводяться у тому написанні, як вони зазначені та реєструються на англійських сторінках сайтів журналів. Якщо джерело не має назви англійською мовою – воно наводиться транслітерацією.
- Оформлення списку літератури здійснюється відповідно до стилю Vancouver (Банкуверський) англійською мовою.
- Посилання в тексті наводяться у квадратних дужках, повний бібліографічний опис джерела у списку літератури в порядку згадування у тексті статті.
- У списку літератури – включаються тільки рецензовані джерела (статті з наукових журналів і монографій), що використовуються в тексті статті. Якщо необхідно посилатися на статтю у збірці масової інформації, на текст з онлайн-ресурсу, слід помістити інформацію про джерело у посиланні.
- Посилання на прийняті до публікації, але ще не опубліковані статті, повинні бути позначені словами «у друку»; автори повинні отримати письмовий дозвіл для посилання на такі документи і підтвердження того, що вони прийняті до друку. Інформація з неопублікованих джерел повинна бути відзначена словами «неопубліковані дані / документи», автори також повинні отримати письмове підтвердження на використання таких матеріалів.

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

Відомості про авторів

Відомості про авторів наводяться у кінці рукопису і містять інформацію про авторів українською та англійською мовами:

- Прізвища, імена, по-батькові (повністю).
- Науковий ступінь, вчене звання, посада в установі/установах (якщо автор працює у декількох організаціях, зазначаються дані за всіма організаціями).
- Робоча адреса з поштовим індексом, службовий номер телефону (за бажанням – особистий).
- Адреса електронної пошти всіх авторів.
- Ідентифікатор ORCID (http://orcid.org/register).

Скорочення не допускаються.

На останній сторінці статті повинні бути підписи авторів та зазначено внесок кожного автора у підготовку рукопису.

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

Вітамінний комплекс
на всіх етапах вагітності

Сумавіт

матерна

інно**АКТИВНИЙ**
фолат

 **Quatrefolic**[®]
4-те покоління



ОМЕГА-3
вже з етапу
планування

Активний
фолат



Сумавіт. 30 капсул. Склад: глюкозамінова сіль (6S)-5-метилтетрагідрофолату (Кватрефолік/Quatrefolic[®]), йод, вітамін В₁, вітамін В₂, вітамін В₆, вітамін В₁₂, вітамін D₃, вітамін Е, кальцій, ДГК, ЕПК. Не є лікарським засобом. Free Sale Certificate – Сумавіт матерна від 12.12.2019 р.
* Quatrefolic[®] – зареєстрована торговельна марка Gnosis, www.quatrefolic.com.

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

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

Диклоберл® diclofenac sodium

ДИКЛОФЕНАК № 1 В УКРАЇНІ¹



Диклоберл® N 75

Розчин для ін'єкцій, 75 мг/3мл
диклофенаку натрію

1 ампула по 3 мл містить
диклофенаку натрію 75 мг.

Допоміжні речовини:
ацетилцистеїн, ма...

Дотримуватись вк...

Зберігати при тем...

Для захисту від ді...

в оригінальній уп...

Лікарський засіб с...

в недоступному д...

Диклоберл® ретард

Діюча речовина: диклофенак натрію

20 капсул твердих пролонгованої дії

Для перорального застосування

Анальгетичний засіб
Протизапальний засіб

BERLIN-CHEMIE
MENARINI

ЛЕЙБУХІ
ВЕЙГІ-СХЕМІЕ

**НАЙЧАСТІШЕ ПРИЗНАЧУВАНИЙ І
ПЕРЕВІРЕНИЙ ЧАСОМ «ЗОЛОТИЙ
СТАНДАРТ» ЗНЕБОЛЮВАЛЬНОЇ ТЕРАПІЇ²⁻⁴**

**В СЕРЕДНЬОМУ МАКСИМАЛЬНА
КОНЦЕНТРАЦІЯ У ПЛАЗМІ ЧЕРЕЗ
20 ХВИЛИН ПІСЛЯ ІН'ЄКЦІЇ^{5*}**

Інформація про рецептурний лікарський засіб для професійної діяльності спеціалістів в галузі охорони здоров'я.

Фармакотерапевтична група. Нестероїди протизапальні та протиревматичні засоби. Код АТХ M01A B05. **Склад:** Ампули: 3 мл розчину для ін'єкцій містить 25 мг диклофенаку натрію (1 ампула містить 3 мл розчину для ін'єкцій, що дорівнює 75 мг диклофенаку натрію); Капсули: 1 капсула тверда пролонгованої дії містить диклофенаку натрію 100 мг.

Показання, Диклоберл® N75

Препарат при внутрішньом'язовому введенні призначений для лікування: запальних та дегенеративних форм ревматизму, ревматоїдного артриту, анкілозуючого спонділіту, остеоартриту, спонділоартриту, вертебрального больового синдрому, несуглобового ревматизму; гострих нападів подагри; м'язової та білярної коліки; болю та набряку після травми і операції; тяжких нападів мігрені.

Диклоберл Ретард

Поліпшення болю та зменшення запалення різного ступеня при різних станах, включаючи: патологію суглобів: ревматоїдний артрит, анкілозуючий спонділіт, остеоартрит, гострі напади подагри; гострі м'язово-скелетні захворювання, такі як періартрит (наприклад, плечо-опіхотковий періартрит), тендіт, тендовагіт, бурсит; інші патологічні стани, спричинені травмами, у тому числі переломи, біль у попереку, розтягнення, вивихи, ортопедичні, стоматологічні та інші незначні оперативні втручання.

Протипоказання. Кровотеча або перфорація шлунково-кишкового тракту в анамнезі, пов'язана з попереднім лікуванням не стероїдними протизапальними засобами (НПЗЗ). Активна форма виразкової хвороби/кровотеча або рецидивуюча виразкова хвороба/кровотеча в анамнезі (два або більше окремих епізодів діагностованої виразки або кровотечі). Печурливність до діючої речовини або до будь-якого іншого компонента препарату. Виконаний ризик розвитку післяопераційних кровотеч, незгорання крові, порушення гемостазу, гемопоетичних порушень чи цереброваскулярних кровотеч. Печінкова недостатність. Ниркова недостатність. Застійна серцева недостатність (NYHA II-IV). Шемічна хвороба серця у пацієнтів, які мають стенокардію, перенесений інфаркт міокарда та інше.

Спосіб застосування та дози.

Диклоберл® N 75. Небажані ефекти можна мінімізувати шляхом застосування мінімальної ефективної дози протягом найменшого можливого терміну, достатнього для контролю симптомів. **Дорослі.** Лікування Диклоберлом® N75 слід здійснювати у вигляді одноразової ін'єкції. У разі необхідності лікування можна продовжити, застосовуючи лікарські форми для перорального або ректального введення. Загальна доза не повинна перевищувати 150 мг, навіть у день ін'єкції. **Діти.** Диклоберл® N75 у лікарській формі розчину для ін'єкцій протипоказаний для застосування дітям.

Диклоберл® ретард. Дозу слід підбирати індивідуально, починаючи з мінімальної ефективної дози, та слід застосовувати впродовж найкоротшого терміну. Рекомендована початкова доза диклофенаку для дорослих становить 75-150 мг на добу (1 капсула Диклоберл® ретард 100 мг) залежно від вираженості симптомів захворювання. При тривалій терапії, як правило, достатнім є застосування 1 капсули Диклоберл® ретард 100 мг на добу. Якщо симптоми захворювання найбільш виражені впродовж ночі або вранці, Диклоберл® ретард 100 мг не рекомендований для застосування дітям.

Побічні реакції. Біль у грудях, набряки, інфаркт міокарда, інсульт, порушення кровотоку (анемія, лейкопенія, тромбоцитопенія, панцитопенія, агранулоцитоз), головний біль, сонливість, розлад шлунку та діарея, дзвін у вухах, нудота, блювання, діарея, також незначні шлунково-кишкові кровотечі, диспепсія, метеоризм, виразки шлунка або кишечнику з кровотечею або без неї, гастрит, стоматит, запор, панкреатит, екзантема, екзема, еритема, реакції гіперчутливості, такі як шкірний висип та свербіж, алергічний васкуліт, астма, підвищення рівня трансаміназ у крові, психічні реакції, депресія, тривожність, нічні кошмари, безсоння та інше. За повною детальною інформацією звертайтеся до інструкції для медичного застосування лікарського засобу, затвердженою наказом МОЗ Диклоберл® N75 №1562 від 08.07.2020, Диклоберл® ретард 100 мг від 06.03.2020 №630). Перед призначенням обов'язково уважно прочитайте повну інструкцію для медичного застосування лікарського засобу, а саме повний перелік побічних ефектів, особливостей

застосування, спосіб застосування та дози.

Виробник. Диклоберл® ретард 100 мг: Берлін-Хемі АГ, Глінікер Вег 125, 12489 Берлін, Німеччина, № UA/9701/04/01. Диклоберл® N75: А. Менаріні Мануфактурінг Логістік енд Сервісес С.р.Л. Віа Сете Санти 3, 50131 Флоренція (ФІ), Італія. РІІ №UA/9701/01/01.

Для особистого використання для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників. Матеріал для ознайомлення спеціалістів у галузі охорони здоров'я під час проведення конференцій, семінарів.

За додатковою інформацією про лікарський засіб звертайтеся за адресою:

Представництво «Берлін-Хемі/А.Менаріні Україна ГмБХ» в Україні, 02098, м. Київ, вул. Березняківська, 29, тел.: (044)494-33-88.

1. За результатами роздрібного продажу лікарських засобів у грошовому вираженні в АТС-групі M01A B05 «Диклофенак» за счень 2021 - серпень 2022 рр., за даними аналітичної системи дослідження ринку «PharmExplorer»/«Фармстандарт» компанії «Роїна Research», Z. Altman R, et al. Drugs. 2015;75(8):859-77. 3. Shah K, et al. J Pain Res. 2017;10:1273-1278. 4. da Costa BR, et al. Lancet. 2017;390(10090):e21-e33. 5. Інструкції для медичного застосування препарату Диклоберл® N75 №1562 від 08.07.2020).

* Фармакокінетичні властивості. Після введення 75 мг диклофенаку шляхом внутрішньом'язової ін'єкції UA-02-02-2022-V1-Print. Затверджено 18.10.2022



**BERLIN-CHEMIE
MENARINI**