



ДИСБАЛАНС АНГІОГЕНЕЗУ
ЯК ВІДПРАВНА ТОЧКА
ФОРМУВАННЯ ПЛАЦЕНТАРНОЇ
ДИСФУНКЦІЇ ТА ГЕСТАЦІЙНИХ
УСКЛАДНЕНЬ У ПАЦІЄНТОК ІЗ
ПАТОЛОГІЄЮ НАВКОЛОПЛІДНОГО
СЕРЕДОВИЩА 5

ВІЙНА, СТРЕС, ВАГІТНІСТЬ:
ЯК УЗГОДИТИ ПРОБЛЕМНІ
ПИТАННЯ? 21

ВПЛИВ ГІСТЕРЕКТОМІЇ
З ПРИВОДУ ЛЕЙОМІОМИ
НА ПСИХОЛОГІЧНИЙ СТАТУС
ЖІНКИ 36

РОЛЬ АКТИВНОСТІ P65 NF κ B,
КАСПАЗИ-3, А ТАКОЖ
ПОЛІМОРФІЗМУ ГЕНА VEGF
У РОЗВИТКУ ПЕРЕДЧАСНИХ
ПОЛОГІВ ПРИ ПЛАЦЕНТАРНИХ
ПОРУШЕННЯХ 49



МЕТРО-АДНЕКС-ІН'ЄЛЬ

Лікарський засіб

Терапія хронічних запальних захворювань жіночих статевих органів¹

Показання

- аднексит
- параметрит
- ендометрит
- вагініт
- дисменорея
- клімактеричний невроз

Дія

- протизапальна
- антиексудативна
- дезінтоксикаційна
- імунокоригуюча



Інформація про лікарський засіб призначена для медичних і фармацевтичних працівників. З повною інформацією про лікарський засіб, в тому числі повним переліком можливих побічних реакцій, можна ознайомитись в інструкції для медичного застосування лікарського засобу.

Метро-Аднекс-Ін'єль, розчин для ін'єкцій. Р.П. № UA/2055/01/01 від 13.09.2019. Склад: діючі речовини: 1,1мл розчину містять: Apis mellifica D10-1,1мг, Apis mellifica D30-1,1 мг, Apis mellifica D200-1,1мг, Cimicifuga racemosa D200-2,2мг, Cimicifuga racemosa D30-2,2мг, Cimicifuga racemosa D10-2,2мг, Hydrargyrum bichloratum D200-1,1мг, Hydrargyrum bichloratum D10-1,1мг, Hydrargyrum bichloratum D30-1,1мг, Lachesis D10-1,1мг, Lachesis D30-1,1мг, Lachesis D200-1,1мг, Lachesis D1000-1,1мг, Liliium lancifolium D30-1,1мг, Liliium lancifolium D200-1,1мг, Liliium lancifolium D10-1,1мг, Lycopodium clavatum D30-1,1мг, Lycopodium clavatum D10-1,1мг, Lycopodium clavatum D1000-1,1мг, Lycopodium clavatum D200-1,1мг, Pulsatilla pratensis D200-1,65мг, Pulsatilla pratensis D1000-1,65мг, Pulsatilla pratensis D10-1,65мг, Pulsatilla pratensis D30-1,65мг, Vespa crabro D10-1,65мг, Vespa crabro D30-1,65мг, Vespa crabro D200-1,65мг; допоміжні речовини: натрію хлорид, вода для ін'єкцій. Побічні реакції. У поодиноких випадках можуть виникати алергічні реакції, реакції у місці введення.

Література. 1. Подольский В.В.; Дронова В.Л.; Латышева З.М.; Федун Ю.С.: Антигомотоксическая терапия хронических воспалительных заболеваний половых органов у женщин фертильного возраста // Биологическая терапия. №4. 2005. С. 27-30.

Виробник: «Биологіше Хайльміттель Хель ГмбХ» / Biologische Heilmittel Heel GmbH (Баден-Баден, Німеччина). Макет затверджено Замовником ТОВ «УКРАЇНСЬКА АКАДЕМІЯ БІОЛОГІЧНОЇ МЕДИЦИНИ» 20.02.2023 р.

REPRODUCTIVE HEALTH OF WOMAN

1 (64)/2023

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 №2 від 08.02.2023

Підписано до друку 28.02.2023.

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, 2023
- © ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології ім. академіка О.М. Лук'янової Національної академії медичних наук України», 2023
- © Всеукраїнська громадська організація «Асоціація перинатологів України», 2023
- © Громадська організація «Всеукраїнська асоціація безперервної професійної освіти лікарів та фармацевтів», 2023
- © Professional-Event, 2023

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., доцент, професор кафедри
акушерства, гінекології та медицини
плода 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

1 (64)/2023

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 №2 from 08.02.2023

Passed for printing 28.02.2023.

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, 2023
© SI «Institute of pediatrics obstetrics and genecology named academic Elena M. Lukyanova National academy of medical sciences of Ukraine», 2023
© Public organization «Association of perinatologists of Ukraine», 2023
© Public organization «AllUkrainian Association of Continuing Professional Education of Doctors and Pharmacists», 2023
© Professional-Event, 2023

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, professor of the Department of Obstetrics, Gynecology and Fetal Medicine 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 1 (64)/2023

TOPICAL ISSUES

Дисбаланс ангиогенезу як відправна точка формування плацентарної дисфункції та гестаційних ускладнень у пацієток із патологією навколоплідного середовища
О. М. Макаrchук, О. Я. Жураківська,
О. М. Островська, М. І. Римарчук,
Н. І. Генік, С. О. Остафійчук..... 5

Angiogenic imbalance as a starting point for the development of placental dysfunction and pregnancy complications in patients with pathology of the fetal environment
О. М. Makarchuk, О. Ya. Zhurakivska,
О. М. Ostrovska, М. І. Rymarchuk,
N. I. Henyk, S. O. Ostafiichuk 13

War, stress, pregnancy: how to reconcile problematic issues?
I. A. Zhabchenko, N. G. Korniets,
T. M. Kovalenko, S. V. Tertychna-Telyuk,
I. S. Lishchenko, O. M. Bondarenko 21

TO HELP A PRACTICAL DOCTOR

Акушерські та перинатальні наслідки розродження жінок залежно від терміну гестації
В. Г. Сюсюка, Н. Ю. Богуславська,
О. Д. Кирилюк, А. О. Шевченко,
О. В. Бабінчук, О. І. Бачуріна,
Л. В. Кириченко 29

Influence of hysterectomy due to leiomyoma on woman's psychological status
О. М. Proshchenko, I. B. Ventskivska..... 36

Analysis of malignant neoplasms morbidity of the female genital organs and mammary glands in Chernihiv region
I. S. Mironyuk, H. O. Slabkiy,
O. S. Shcherbinska, I. V. Rozhkova,
Yu. M. Shen 41

OBSTETRICS

Role of p65 NF-κB, caspase-3 activities and VEGF gene polymorphisms on the development of preterm labor in women with placental dysfunction
I. B. Ventskivs'ka V. I. Kupchik 49

Features of ultrasound diagnosis of pathological placentation
P. V. Lakatosh, Yu. M. Melnyk,
I. V. Poladich, V. P. Lakatosh,
M. I. Antonuk, O. L. Dola 56

GYNECOLOGY

Modern therapy of inflammatory diseases of the female genital sphere with a symptom complex of urethritis and vaginitis
V. V. Bobrytska, I. V. Lakhno,
O. L. Chernyak 64

INFERTILITY AND FAMILY PLANNING

Immunomodulatory effect of granulocyte colony-stimulating factor in repeated implantation failures in embryo transfer programs
I. O. Sudoma, Ya. O. Goncharova,
B. V. Dons'koy 73

ONCOLOGY

Планування та особливості виконання онкопластичних операцій при раку грудної залози
А. А. Самусєва, Р. В. Любота,
В. В. Зайчук, О. В. Пономарьова,
І. І. Любота 82

ЗМІСТ 1 (64)/2023

АКТУАЛЬНІ ТЕМИ

Angiogenic imbalance as a starting point for the development of placental dysfunction and pregnancy complications in patients with pathology of the fetal environment
O. M. Makarchuk, O. Ya. Zhurakivska,
O. M. Ostrovska, M. I. Rymarchuk,
N. I. Henyk, S. O. Ostafiychuk 5

Дисбаланс ангиогенезу як відправна точка формування плацентарної дисфункції та гестаційних ускладнень у пацієнток із патологією навколоплідного середовища
O. M. Макарчук, O. Я. Жураківська,
O. M. Островська, M. I. Римарчук,
H. I. Генік, C. O. Остафійчук 13

Війна, стрес, вагітність: як узгодити проблемні питання?
I. A. Жабченко, H. Г. Корнієць,
T. M. Коваленко, C. B. Тертична-Телюк,
I. C. Ліщенко, O. M. Бондаренко 21

НА ДОПОМОГУ ЛІКАРЮ-ПРАКТИКУ

Obstetrical and perinatal consequences of birth in women depending on the term of gestation
V. G. Siusiuka, N. Yu. Boguslavskaya,
O. D. Kyrylyuk, A. O. Shevchenko,
O. V. Babinchuk, O. I. Bachurina,
L. V. Kyrychenko 29

Вплив гістеректомії з приводу лейоміоми на психологічний статус жінки
O. M. Проценко, I. B. Венцківська 36

Аналіз захворюваності жінок Чернігівської області на злоякісні новоутворення статевих органів та грудних залоз
I. C. Миронюк, G. O. Слабкий,
O. C. Щербінська, I. B. Рожкова,
Ю. M. Шень 41

АКУШЕРСТВО

Роль активності p65 NF-κB, каспази-3, а також поліморфізму гена VEGF у розвитку передчасних пологів при плацентарних порушеннях
I. B. Венцківська, B. I. Купчик 49

Особливості ультразвукової діагностики патологічної плацентації
П. В. Лакатош, Ю. М. Мельник,
I. B. Поладич, B. П. Лакатош,
M. I. Антонюк, O. Л. Дола 56

ГІНЕКОЛОГІЯ

Сучасна терапія запальних захворювань жіночої статеві сфери з симптомокомплексом уретриту і вагініту
B. B. Бобрицька, I. B. Ляхно,
O. Л. Черняк 64

БЕЗПЛІДДА ТА ПЛАНУВАННЯ СІМ'Ї

Імуномодулювальна дія гранулоцит-колонієстимулювального фактора при повторних невдачах імплантації у програмах перенесення ембріонів
I. O. Судома, Я. O. Гончарова,
B. B. Донської 73

ОНКОЛОГІЯ

Planning and use of oncoplastic surgery for breast cancer
A. A. Samusieva, R. V. Liubota,
V. V. Zaichuk, O. V. Ponomarova,
I. I. Liubota 82

Angiogenic imbalance as a starting point for the development of placental dysfunction and pregnancy complications in patients with pathology of the fetal environment

O. M. Makarchuk^{1,2}, O. Ya. Zhurakivska^{1,2}, O. M. Ostrovska^{1,2}, M. I. Rymarchuk^{1,2}, N. I. Henyk^{1,2}, S. O. Ostafiychuk^{1,2}

¹Ivano-Frankivsk National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine

²MNE «Ivano-Frankivsk Regional Perinatal Center Ivano-Frankivsk Regional Council»

In recent years, scientific views on perinatal protection of fetus have shifted to earlier periods of pregnancy – to the I trimester, because from this stage the formation of the fetoplacental complex and laying of organs and tissues take place, which in most cases determines the further course of pregnancy.

The objective: to clarify the role of the imbalance of angiogenic growth factors as one of the pathogenetic mechanisms in the development of placental dysfunction, and to conduct a postnatal macromorphometric study of placenta and umbilical cord in women with pathology of the fetal environment.

Materials and methods. The object of the study were 80 pregnant women (the main group) with a singleton pregnancy, selected from the cohort of patients from the risk group for the development of preeclampsia and miscarriage. Among them, at 30–32 weeks of gestation oligohydramnios was diagnosed in 40 patients (the first group) and polyhydramnios – in 40 women (the second group). The control group included 30 somatically healthy pregnant women with a normal volume of amniotic fluid and a physiological course of pregnancy.

The concentrations of placental growth factor (PlGF), vascular endothelial growth factor-1 (VEGF-1), and an antiangiogenic marker of neovasclogenesis, soluble fms-like tyrosine kinase (sFlt-1), were performed at 12–16 and 28–32 weeks of pregnancy by enzyme immunoassay method. The study of the structural and functional features of the placenta and umbilical cord included sonographic and organometric methods. The variational statistical method of analysis of the obtained results was carried out using the «STATISTICA for Windows®-6.0» package.

Results. In the women of the main group in the I trimester the ultrasound signs of pathology of the embryo and extraembryonic structures were significantly more often observed: low placement of the fertilized egg (33.8 %), its deformation (27.5 %), and partial detachment of the chorion (28.5 %). At 12–16 weeks of pregnancy, a pronounced vascular imbalance was established with a 2.5-fold decrease in the concentration of PlGF in the case of oligohydramnios compared to control data, a 1.8-fold decrease in the level of free VEGF-1 (in the case of oligohydramnios), and an increased level of antiangiogenic growth factors (sFlt-1).

The postnatal examination of the placenta and umbilical cord showed that in the pregnant women of the main group a predominance of abnormal forms of placenta (16.3 %), a predominance of eccentric and marginal types of attachment of the umbilical cord (53.8 %), main and intermediate types of vascular branching (63.7 %), changes in the diameter of the umbilical cord (17.5 %), a combination of these features in a third of cases (31.3 %) were found. In the women of the main group, there was a decrease of the placental-fetal coefficient compared to the individuals of the control group, which was especially pronounced in pregnant women with oligohydramnios (up to 0.11 ± 0.01 units compared to control data - 0.16 ± 0.01 units).

Conclusions. In the period of 12–16 weeks of pregnancy a vascular imbalance was established at the stage of placental in patients who were diagnosed pathology of the perinatal environment at 30–32 weeks. In particular, by oligohydramnios there is a 2.5-fold decrease in the concentration of PlGF compared to the control data, a 1.8-fold decrease in the level of VEGF-1, and an increased antiangiogenic growth factor (sFlt-1), which became a prerequisite for the development of placental dysfunction.

The results of the postnatal examination of the placenta and umbilical cord became an indirect reflection of placental conditions. They demonstrated the predominance of abnormal forms, the predominance of the eccentric and marginal type of attachment of the umbilical cord, the main and intermediate type of vascular branching, an increased rate of umbilical cord pathology (Warton's jelly deficiency, anomalies of the umbilical cord vessels) and a decreased placental-fetal ratio in women with amniotic fluid pathology, which was it is especially pronounced with oligohydramnios.

Keywords: pregnancy, amniotic fluid index, placental dysfunction, oligohydramnios, umbilical cord pathology, angiogenesis, preeclampsia, fetal development delay, placenta and umbilical cord macromorphology.

Дисбаланс ангиогенезу як відправна точка формування плацентарної дисфункції та гестаційних ускладнень у пацієток із патологією навколоплідного середовища

О. М. Макарчук, О. Я. Жураківська, О. М. Островська, М. І. Римарчук, Н. І. Геник, С. О. Остафійчук

В останні роки наукові погляди у перинатальній охороні плода змістилися до більш ранніх термінів вагітності – I триместра, тому що саме на даному етапі проходить формування фетоплацентарного комплексу, закладання органів і тканин, що у більшості випадків і визначає подальший перебіг вагітності.

Мета дослідження: уточнення значення дисбалансу ангиогенних факторів росту як одного із патогенетичних механізмів розвитку плацентарної дисфункції та проведення постнатального макроморфометричного дослідження плацент та пуповини у жінок із патологією навколоплідного середовища.

Матеріали та методи. Дослідження проводили у 80 вагітних (основна група) із одноплідною вагітністю, відібраних із когорти пацієток з групи ризику розвитку прееклампсії та невиношування. З них у терміни 30–32 тиж гестації було верифіковано маловоддя у 40 пацієток (перша група) та багатоводдя – у 40 жінок (друга група). До групи контролю увійшли 30 соматично здорових вагітних із нормальним об'ємом навколоплідних вод та фізіологічним перебігом вагітності. Оцінювання концентрації плацентарного фактора росту (placental growth factor – PlGF), ендотеліального фактора росту судин-1 (vascular endothelial growth factor-1 – VEGF-1), а також антиангіогенного маркера неоваскулогенезу розчинної fms-подібної тирозинкінази-1 (soluble fms-like tyrosine kinase-1 – sFlt-1) проведено у терміни 12–16 та 28–32 тиж вагітності методом імуноферментного аналізу. Дослідження структурно-функціональних особливостей плаценти та пуповини включало сонографічний та органометричний методи. Варіаційно-статистичний метод аналізу отриманих результатів проводили за допомогою пакета «STATISTICA for Windows®-6,0».

Результати. У жінок основної групи у I триместрі достовірно частіше спостерігалися ехографічні ознаки патології ембріона та екстраембріональних структур: низьке розміщення плідного яйця (33,8 %), його деформація (27,5 %) та часткове відшарування хоріона (28,5 %). У 12–16 тиж вагітності встановлено виражений судинний дисбаланс зі зниженням концентрації PlGF у випадку маловоддя у 2,5 раза проти даних контролю, зменшенням рівня вільного VEGF-1 – в 1,8 раза (у випадку маловоддя) та збільшенням рівня антиангіогенних факторів росту (sFlt-1).

Постнатальне дослідження плаценти та пуповинного канатика продемонструвало, що у вагітних основної групи виявлено домінування аномальних форм посліду (16,3 %), переважання ексцентричного та крайового типу прикріплення пуповини (53,8 %), магістрального і проміжного типу розгалуження судин (63,7 %), зміни діаметра пуповини (17,5 %), поєднання зазначених особливостей у третині випадків (31,3 %). У жінок основної групи відзначено зниження плацентарно-плодового коефіцієнта щодо осіб контрольної групи, яке було особливо виражено у вагітних із маловоддям (до $0,11 \pm 0,01$ ум.од. проти даних контролю – $0,16 \pm 0,01$ ум.од.).

Висновки. У терміни 12–16 тиж вагітності встановлено судинний дисбаланс на етапі плацентації у пацієток, у яких діагностовано патологію навколоплідного середовища у 30–32 тиж. Зокрема, при маловодді відзначається зниження концентрації PlGF у 2,5 раза проти даних контролю, зменшення рівня VEGF-1 – в 1,8 раза та збільшення параметрів антиангіогенного фактора росту (sFlt-1), що стало передумовою розвитку плацентарної дисфункції.

Опосередкованим відображенням умов плацентації стали результати постнатального дослідження плаценти та пуповинного канатика. Вони продемонстрували домінування аномальних форм, переважання ексцентричного та крайового типу прикріплення пуповини, магістрального і проміжного типу розгалуження судин, зростання частки патології пуповинного канатика (дефіцит вартонових драглів, аномалії судин пуповини) та зниження плацентарно-плодового коефіцієнта у жінок із патологією навколоплідних вод, що було особливо виражено при маловодді.

Ключові слова: вагітність, індекс амніотичної рідини, плацентарна дисфункція, маловоддя, патологія пуповини, ангиогенез, прееклампсія, затримка розвитку плода, макроморфологія плаценти та пуповини.

In recent years, scientific views on perinatal protection of the fetus have shifted to earlier periods of pregnancy – to the first trimester, because the formation of fetoplacental complex, laying of organs and tissues take place at this stage of gestation, which in most cases determines the further course of pregnancy [1, 2, 4, 5]. The process of blastocyst implantation in the endometrium is regulated by many factors, first of all – by vascular-endothelial growth factors, the state of hemodynamics in the basal and spiral arteries of the uterus, steroid hormones of the ovaries, as well as their interaction with endometrial receptors [2, 5, 6, 11].

Taking into account the direct participation of the endothelium in the maintenance of vascular homeostasis, in the processes of vascularization during the formation of fetoplacental blood circulation, the imbalance and inferiority of various links of angiogenesis, the lack of an adequate response to the production of angiogenic factors by other sources, first of all by the trophoblast, makes a significant contribution to the understanding of the mechanisms of

the formation of the placental complex at the stage placentation in patients of the risk group [8, 10, 11, 24, 27].

As scientific studies demonstrate, the realization of pathological conditions during pregnancy can contribute to the disruption of the processes of trophoblast invasion and placentation, which is associated with an imbalance in the production of angiogenic regulators – stimulators and inhibitors of vascularization [7, 8, 10, 12].

One should not exclude the fact that in the structure of the causes of perinatal morbidity and mortality, the pathology of the fetal environment is of great importance, in particular, idiopathic polyhydramnios and oligohydramnios, which are closely related to the formation of the placental complex and its function [6]. This requires the search for early criteria for the diagnosis and prognosis of placental dysfunction and its negative consequences, to which a rather large number of literary scientific reports are devoted [1, 2, 7, 17, 18, 21].

The objective: was to clarify the role of the imbalance of angiogenic growth factors as one of the pathoge-

netic mechanisms of the development of placental dysfunction, and to conduct a postnatal macromorphometric study of placenta and the umbilical cord in women with pathology of the fetal environment.

MATERIALS AND METHODS

The results of the study are presented as a fragment of complex research works of the Department of Obstetrics and Gynecology of Postgraduate Education of the Ivano-Frankivsk National Medical University, carried out in the family planning center of the Municipal Non-Commercial Enterprise “Ivano-Frankivsk Regional Perinatal Center of the Ivano-Frankivsk Regional Council”.

At the first stage of the study, individual parameters of the angiogenic balance were evaluated in 282 patients included in the risk group for the development of miscarriage, preeclampsia, and fetal growth retardation syndrome, i.e., the main gestational complications closely related to primary placental insufficiency.

The material for the study of growth factors (GR) was the blood serum taken from the specified category of patients at 8 o'clock in the morning on an empty stomach in the 12–16 and 28–32 weeks of pregnancy, where the concentration of placental growth factor (PlGF), vascular-endothelial growth factor (VEGF-1), as well as the anti-angiogenic marker of neovascuogenesis sFlt-1 was determined by ELISA test kits from BIOSOURCE (USA) on a MULTILABEL COUNTER 1420 photometer (Denmark) according to the instructions for the kit.

At the second stage of the study, 80 pregnant women with a singleton pregnancy and a violation of the fetal environment diagnosed for the first time at 30–32 weeks (the main group) were selected from the specified cohort. Two research groups were formed: group 1 – 40 patients with verified moderate oligohydramnios and group 2 – 40 patients with polyhydramnios. The control group included 30 somatically healthy pregnant women with a normal volume of amniotic fluid and a physiological course of pregnancy.

Inclusion criteria were: pregnancy with pathology of the fetal environment (change in amniotic fluid index value (hypohydramnios, polyhydramnios)), risk factors for the development of miscarriage, preeclampsia, fetal growth restriction, consent to participate in the study.

Exclusion criteria were: antiphospholipid syndrome, habitual miscarriage, acute respiratory diseases and inflammatory diseases during pregnancy, fetal malformations, refusal to participate in the study.

Verification of the diagnosis of oligohydramnios or polyhydramnios was based on the value of the amniotic fluid index (AFI), first revealed in 30–32 weeks of gestation during the period of the maximum volume of amniotic fluid [3, 6]. With an AFI from 5 cm to 10 cm (the lower norm), the diagnosis of moderate idiopathic oligohydramnios was verified; and with an AFI from 20 cm to 24 cm (the upper limit of the norm) – polyhydramnios was verified. AFI from 10 cm to 20 cm was accepted as the norm [3, 6].

Infectious status was assessed at 16 weeks of pregnancy by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA)

and DNA polymerase chain reaction. Ultrasound examination was performed on the diagnostic device “Toshiba SAL – 38 AS”. The study of the structural and functional features of the placenta and umbilical cord included sonographic, organometric, and macromorphoscopic methods.

The organometric method included measurement of placenta mass and its dimensions (maximum and minimum diameter, maximum and minimum thickness), diameter and thickness of the umbilical cord, as well as placental-fetal coefficient [2, 3, 6, 8]. During the macroscopic examination, the integrity of the placenta tissues and its reconstruction were determined. The shape of the maternal and fetal surfaces, as well as the umbilical cord, were studied.

When examining the maternal surface, the integrity of the decidual tissue, the shape and size of the placenta, the presence of accessory lobes, their number and size, expressiveness and depth of fissures were assessed. The expressiveness and depth of zones with atypical colour and density and the number of fresh and old blood clots were also noted.

When examining the fetal surface of the placenta, attention was paid to the shape and contours, the number of main vessels of the chorion, the colour of the amnion, the place of insertion of the umbilical cord, areas of damage, detachment, a rim on the placenta. The presence of deformations on the surface, namely, cysts and tumors, was noted. When examining the fetal membranes, their thickness, colour, inclusions (blood, meconium) and swelling were revealed. When evaluating the umbilical cord, special attention was paid to surface colour changes, length and thickness, helicity index, number of umbilical cord vessels, Wharton's jelly absence, etc.

For an objective assessment of the degree of reliability of the research results, a variational-statistical method of analysis of the obtained data was applied using a personal computer and an application program for working with Microsoft Excel spreadsheets using paired statistics methods “STATISTICA for Windows® – 6.0” package. Graphs were made with the help of Microsoft Excell 7.0 programs.

The research was conducted taking into account the main principles of the Helsinki Declaration on Biometric Research and the powers of the GCH ICH (1996), in accordance with biometric norms with compliance with the principles of confidentiality and ethics (excerpt from protocol No. 128/22 of the meeting of the Bioethics Commission dated 09/29/2022 Ivano-Frankivsk National Medical University, Ministry of Health of Ukraine).

RESULTS AND THEIR DISCUSSION

The average age of the patients included in the study was 30.4 ± 3.2 years; first-time pregnant women and re-pregnant women accounted for almost the same proportions.

The main obstetric and perinatal risk factors were: spontaneous miscarriages in history (17.5%), infertility (27.5%), chronic endometritis (31.25%), preeclampsia in a previous pregnancy (22.5%). As demonstrated by

the results of pregnancies in both studied groups, a high proportion of repeated episodes of retrochorial hematomas (28.8%), early reproductive losses (16.3%), pre-eclampsia (41.3%), detachment of a normally placed placenta (7.5%), fetal death in utero (3.7%), fetal growth retardation syndrome (18.80%), fetal distress during pregnancy (28.8%) was diagnosed.

Taking into account the fact that one of the most frequent causes of the development of pathology of the fetal environment is a urogenital infection [1, 2, 14, 27], we evaluated the role of viral and bacterial agents in this category of patients. Determination of reproductively significant infections showed that the leading infection is ureaplasma, antibodies to which were detected in both studied groups, and the frequency of diagnosis is significantly higher (56.3% vs. 6.7% in the control group, $p < 0.001$).

Viral associations were also significant as they were revealed in two thirds of the observations; 31 (77.5%) and 35 (87.5%) women of the studied groups were seropositive for the herpes simplex virus. Intergroup differences in the detection of both IgG and IgM were not established. In patients with pathology of the fetal environment, a comparison of markers of infectious factors and infection with different types of viruses revealed a more frequent carrier of cytomegalovirus; class G antibodies to cytomegalovirus were present in almost 90% of women, which significantly exceeded the indicators of the control group ($p < 0.05$).

Some authors associate the manifestation of gestational complications with the reactivation of viruses of the herpes group [1, 2, 11, 14, 27]. Since infection with the above-mentioned viruses met with the same frequency, it is fair to say that the isolated effect of an infectious

factor of a herpesvirus nature is of secondary importance, and its endothelial effect can be manifested in combination with the action of other pathological factors.

Thus, the active stage of reactivation of cytomegalovirus infection at the time of examination was diagnosed in our study with almost the same frequency of 10.0% in both groups, which is the evidence of the probability of an increase in the frequency of pregnancy complications as a result of the associative effect of herpesvirus infections; it also indicates a violation of immunoregulatory mechanisms as a result of the development of an anti-infective response and is a condition for the realization of gestational complications [1, 2, 11, 14, 27].

Sonographic monitoring of the structure of the placenta and umbilical cord in pregnant women of this category made it possible to present additional criteria for evaluating the functioning of the “mother-placenta-fetus” system, which contributes to a timely differentiated approach and the choice of rational obstetric tactics in this category of pregnant women.

Sonographic monitoring made it possible to note the following (Figure 1). As shown in Figure 1, in the case of pathology of the fetal environment in the first trimester of pregnancy, ultrasound signs of pathology of the embryo and extraembryonic structures were observed significantly more often than in the control group, namely, low placement of the fertilized egg was detected in 27 (33.8%) women, its deformation in 22 (27.5%) and partial separation of the chorion – in 23 (28.5%) women.

The progression of ultrasound criteria for dystrophic changes in the placental tissue was observed closer to 28–32 weeks (Figure 2). The following pathologies were diagnosed in pregnant women with pathology of the fetal environment: placental hypoplasia – in 24 (30.0%)

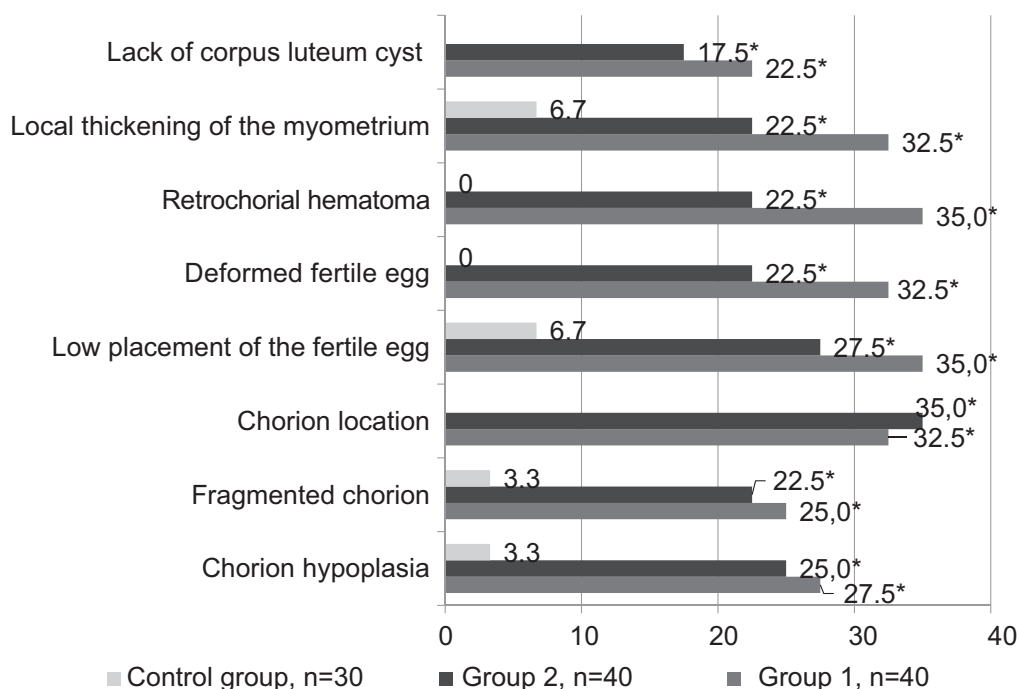


Figure 1. Echographic signs of the pathology of embryo and extraembryonic structures in the first trimester of pregnancy, %

Note. * – the difference is significant relative to the indicators of the control group, $p < 0.05$.

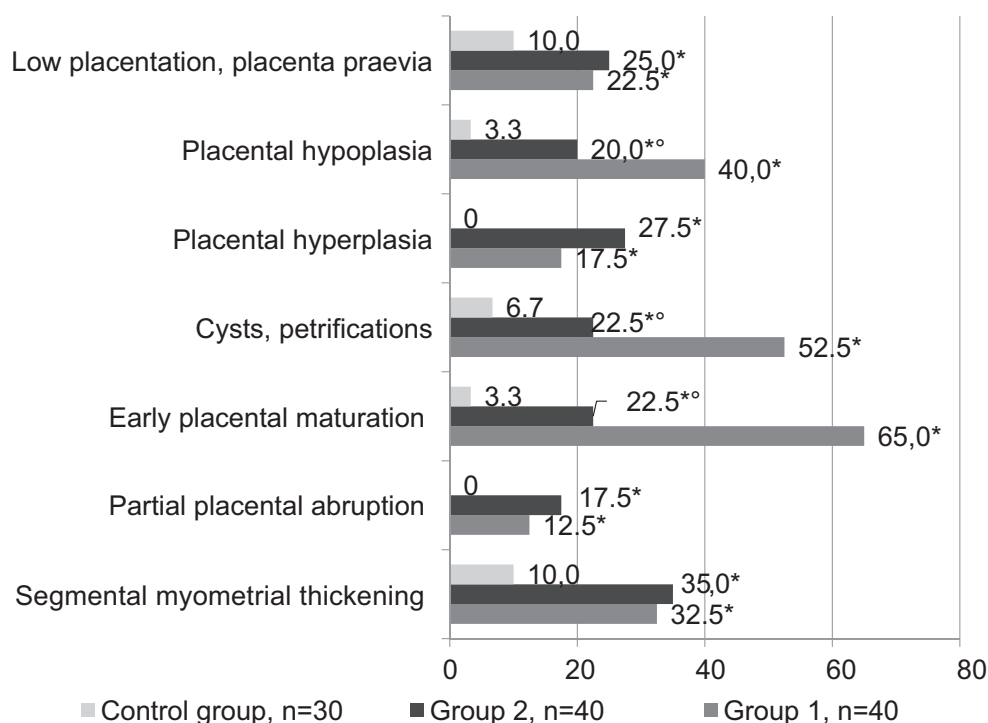


Figure 2. Placentography features in women with pathology of the fetal environment, %

Notes: 1. * – the difference is significant relative to the indicators of the control group, $p < 0.05$; 2. ° – the difference is significant relative to the indicators of group 1, $p < 0.05$.

women, signs of its early placental maturation – in 35 (43.8%) of pregnant women, and destructive changes (cysts, petrifications) – almost twice as often in the case of a small index of amniotic fluid ($p < 0.05$). There were no significant differences in relation to other sonographic markers of placental pathology in the main studied groups.

Since the shape of placenta is an indirect reflection of the conditions of placentation, we conducted a postnatal study of the placenta and umbilical cord, which demonstrated the dominance of abnormal shapes in both main groups in the case of pathology of the fetal environment, in particular: a column-shaped shape in 36 (45.0%) versus 23 (76, 7 %) in the control, more often oval shape – 31 (38.8 %) versus 6 (20.0 %) in the control, or abnormal shape – 13 (16.3 %) versus 1 observation in the control (3.3 %), as well as the predominance of eccentric and marginal type of umbilical cord insertion (43 – 53.8 %), velamentous cord insertion (5 – 6.3 %), main and intermediate type of vascular branching (51 – 63.7 %) versus 4 cases in the control (13.3%), which can be considered as evidence of the development of placental dysfunction in the early stages of gestation.

The so-called “thin” umbilical cord, where Wharton’s jelly absence (< 0.5 g/cm) was diagnosed in 9 cases (11.3%), “thick” umbilical cord (1.1 g/cm) – in 14 cases (17.5%), umbilical cord wrapping around the neck and other parts of the body – in 21 patients (26.3%), true umbilical cord knots – in 7 (8.8%), single umbilical artery syndrome was a rare case (1 – 1.3%). The length of the umbilical cord significantly exceeded the population norm in 31.3% of observations; an absolutely short um-

bilical cord was found in 9 people (11.3%), a combination of different characteristics of the umbilical cord was noted in a third of the observations (31.3%).

The weight of the placentas varied between 370–675 g, a decrease in the placental-fetal coefficient was noted in the main groups, first of all in the case of oligohydramnios (up to 0.11 ± 0.01 U.U. vs. control data 0.16 ± 0.01 U.U.). In 41.3% of placentas, single ischemic heart attacks located on the periphery were found.

A retrospective assessment of the concentration of the placental growth factor PIGF in the main group of patients, which belongs to the VEGF subfamily and has pronounced angiogenic properties, ensuring the proliferation of extravillous trophoblast [9, 21, 24, 26], made it possible to note in the period of 12–16 weeks of pregnancy in the case of fetal environment pathology a decrease in its average composite indicators by 2.3 times compared to control data; the most significant deviations in PIGF concentration were in patients with oligohydramnios (2.5 times compared to control data, $p < 0.05$), which may be a marker of impaired formation of the fetoplacental complex with deterioration intrauterine condition of the fetus (the development of fetal growth retardation syndrome and fetal distress) (Figure 3).

It should also be noted a decrease in the level of free VEGF-1 compared to the control data at the stage of placentation – by 1.6 times in the indicated terms, as well as in the greater half of the samples 66.3% (53 observations) – already at the stage of preconception preparation.

The obtained results demonstrate the relationship between the disruption of the mechanisms of angiogenesis and the hemodynamics of the pelvic organs with

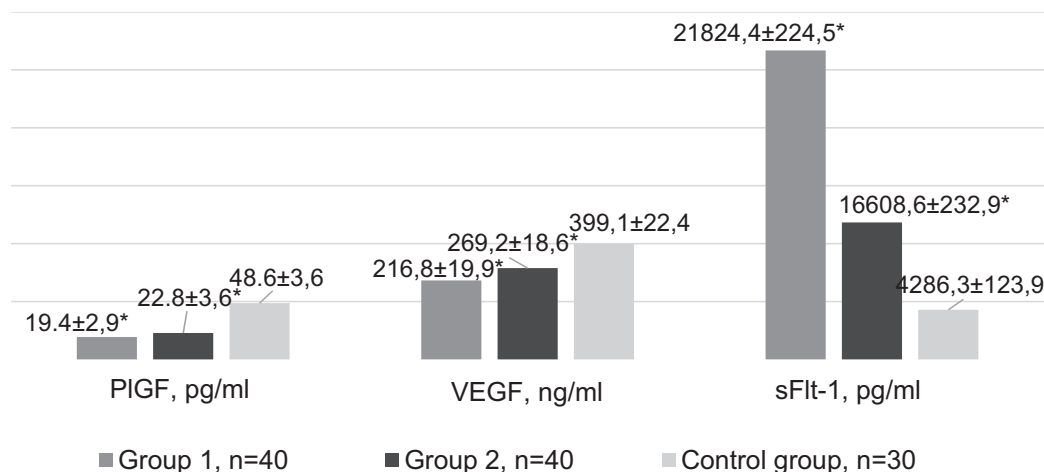


Figure 3. Concentration of growth factors in blood serum of patients of the studied groups at the stage of placentation, M±m
 Note: * – the difference is significant relative to the indicators of the control group, $p < 0.05$.

changes in the implantation capacity in patients with pathology of the fetal environment, which was naturally accompanied by a decrease in the angiogenic factor VEGF-1 in this category of pregnant women compared to control data ($p < 0.05$).

At the same time, vascular imbalance is the leading factor in the development of placental dysfunction and its consequences. When analyzing the content of antiangiogenic growth factors in the blood serum, significant differences were obtained in the main groups of aggregated sFlt-1 indicators, which in the early stages of gestation indicated significantly higher parameters by 5.1 times compared to the average level of the control group (4286.3 ± 123.9) pg/ml ($p < 0.05$), which obviously led to the initiation of placental dysfunction and further deterioration of the intrauterine condition of the fetus. A more pronounced vascular imbalance already at the stage of pre-conception preparation led to its strengthening towards an increase in the level of antiangiogenic growth factors (sFlt-1) and the progression of placental dysfunction.

The assessment of the degree of angiogenesis imbalance made it possible to develop an algorithm for monitoring patients at risk of developing placental dysfunction, which required the formation of several groups with a likely unfavorable prognosis: women whose condition allows prolonging pregnancy and giving birth to a healthy fetus; patients whose condition allows prolonging the pregnancy, however, the development of placental dysfunction should be expected, which means that the monitoring of such a pregnancy should be more detailed, including the implementation of preventive measures, assessment of the infectious status and the use of antioxidant therapy and small doses of aspirin [7, 9, 13, 15, 21, 26], assessment of sonographic parameters of the state of the fetal environment, increasing the frequency of ultrasound examination and instrumental assessment of the intrauterine state of the fetus; as well as pregnant women with increased probability of reproductive losses and negative perinatal consequences, which requires optimizing the timing of childbirth.

In recent years, strong evidence of the hypothesis regarding the connection of adverse pregnancy outcomes with the state of the microbiota of the urogenital tract as a whole, and the secondary role of genital mycoplasmas has appeared [1, 2, 11, 14, 27]. It has been established that the persistence of infectious agents in the endometrium even at the stage of preconception preparation may not have a direct effect on the fertilized egg, but may be realized indirectly through the immune system or the hemostasis system, since under the influence of the infectious factor, the level of certain pro-inflammatory cytokines, which are the main initiators of pregnancy termination, increases in the first trimester [1, 2, 11, 14, 27].

Despite the fact that the development of obstetric and perinatal pathology largely depends on the presence of an active infectious process in the mother, currently most studies form a scientific position that the very fact of carrying viruses during pregnancy is not a necessary condition for the manifestation of pathogenetic properties of infectious agents. Obviously, a more significant condition for the realization of gestational complications is a violation of immunoregulatory mechanisms as a result of the development of an anti-infective response [1, 2, 11, 14, 27].

Thus, analyzing the infectious profile, it was established that in both groups, the frequency of suffering from urogenital infections and representatives of the TORCH group was practically identical, therefore, the infectious profile should be considered as a possible trigger for the initiation of endothelial damage and the development of placental dysfunction.

Currently, a scientific argument concerning the effect of hemostasis pathology on embryonic losses is worthy of attention, which intensifies the study of the influence of angiogenic processes and antiangiogenic factors on the consequences of implantation [9, 10, 12, 13, 15, 22]. A clear relationship between the normal function of the endometrium and the state of angiogenesis is traced in the scientific literature reviews.

The most important regulatory transmitters in growth factors are transforming factors, endothelial growth factors, among which special attention should be paid to the vascular endothelial growth factor (VEGF), an increase in the concentration of which was found in the blood serum during unsuccessful implantations of the fertilized egg. It is also known as vascular permeability factor or vasculotropin, and which is the most studied activator of angiogenesis [9, 16, 22, 24, 25]. According to the authors, the assessment of angiogenic and proangiogenic growth factors makes it possible to judge deep damage to the fertile egg and its vascular membrane and be used to control the effectiveness of preventive programs and the effectiveness of preconception preparation [17, 18, 20, 21, 23, 26].

The authors established that during pregnancy loss there is a decrease in the level of PlGF and the soluble VEGF receptor against the background of an increase in its level in blood serum [10, 12, 13, 16, 22], which allows us to consider VEGF as one of the key markers of vascular dysfunction in habitual miscarriage and the main indicator of endometrial insufficiency [9, 10, 20, 24, 25]. Thus, the analysis of modern scientific literature indicates a violation of the expression of proangiogenic factors in complicated pregnancy, although the pathogenesis remains not fully clarified [7, 9, 22, 24, 25].

The detected changes in the content of growth factors and vasoactive substances in the blood serum of such women are evidence that the development of the placenta is accompanied by a violation of the formation of its vascular system and a decrease in hemodynamics. In connection with the above, it is of interest to study the nature of production of the specified components in pathology of the fetal environment, which causes placental dysfunction and its impaired metabolic potential during implantation and placentation.

The results obtained above allow us to confirm the existing opinion that long before the clinical diagnosis

of the specified condition in patients with pathology of the fetal environment, an imbalance of vascular growth factors is expressed, which is reflected in reliable deviations already at the stage of preparation for pregnancy and the formation of the placenta, and creates prerequisites for the development of placental dysfunction and related negative perinatal consequences.

CONCLUSIONS

In patients with pathology of the fetal environment, a pronounced vascular imbalance was diagnosed at the stage of placentation with a decrease in the concentration of the placental growth factor PlGF by 2.3 times compared to control data, where the most significant deviations in PlGF concentration were found in patients with oligohydramnios (by 2.5 times compared to control data, $p < 0.05$), as well as a 1.6-fold decrease in the level of VEGF-1 and an increase in the parameters of the anti-angiogenic growth factor (sFlt-1), which became a prerequisite for the disruption of placentation mechanisms and the progression of placental dysfunction.

An indirect reflection of the conditions of placentation were the results of postnatal examination of the placenta and umbilical cord, which demonstrated the predominance of abnormalities, eccentric and marginal types of umbilical cord insertion, main and intermediate types of vascular branching, an increase in the share of umbilical cord pathology (Wharton's jelly absence, anomalies of umbilical cord vessels) and a decrease of the placental-fetal coefficient in both studied groups, first of all in the case of oligohydramnios (up to 0.11 ± 0.01 U.U. vs. control data 0.16 ± 0.01 cu).

The further search for criteria for early prediction of the development of placental dysfunction and the creation of a diagnostic algorithm system and monitoring of such patients are promising.

Conflict of interest. The authors did not declare any conflict of interest.

Information about the authors

Makarchuk Oksana M. – MD, PhD, DSc, Professor, Department of Obstetrics and Gynecology named after I.D. Lanovyi, Ivano-Frankivsk National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine; tel.: (050) 521-01-92. *E-mail:* o_makarchuk@ukr.net

ORCID: 0000-0002-5423-4377

Zhurakivska Oksana Ya. – PhD, DSc, Professor, Department of Human Anatomy, Ivano-Frankivsk National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine; tel.: (050) 373-84-96. *E-mail:* zhurakivska.o.ya@gmail.com

ORCID: 0000-0002-1041-4237

Ostrowska Oksana M. – MD, PhD, Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology named after I.D. Lanovyi, Ivano-Frankivsk National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine; tel.: (067) 747-69-90. *E-mail:* oksana.m.ostrowska@gmail.com/

ORCID: 0000-0003-3467-3476

Rymarchuk Mariana I. – MD, PhD, Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology named after I.D. Lanovyi, Ivano-Frankivsk National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine; tel.: (067) 177-40-50. *E-mail:* mariyana@meta.ua

ORCID: 0000-0002-4678-8193

Henyk Natalia I. – MD, PhD, DSc, Professor, Department of Obstetrics and Gynecology named after I.D. Lanovyi, Ivano-Frankivsk National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine; tel.: (050) 521-01-96. *E-mail:* n.i.henyk@gmail.com

ORCID: 0000-0001-5755-7537

Ostafiichuk Svitlana O. – MD, PhD, DSc, Professor, Department of Obstetrics and Gynecology named after I.D. Lanovyi, Ivano-Frankivsk National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine; tel.: (050) 950-07-70. *E-mail:* svitlana.ostafijchuk@gmail.com

ORCID: 0000-0001-8301-814X

Відомості про авторів

Макарчук Оксана Михайлівна – д-р мед. наук, проф., кафедра акушерства і гінекології імені І. Д. Ланового, Івано-Франківський національний медичний університет МОЗ України; тел.: (050) 521-01-92. *E-mail: o_makarchuk@ukr.net*
ORCID: 0000-0002-5423-4377

Жураківська Оксана Ярославівна – д-р мед. наук, проф., кафедра анатомії людини, Івано-Франківський національний медичний університет МОЗ України; тел.: (050) 373-84-96. *E-mail: zhurakivska.o.ya@gmail.com*
ORCID: 0000-0002-1041-4237

Островська Оксана Миколаївна – канд. мед. наук, доцент, кафедра акушерства і гінекології імені І. Д. Ланового, Івано-Франківський національний медичний університет МОЗ України; тел.: (067) 747-69-90. *E-mail: oksana.m.ostrovaska@gmail.com/*
ORCID: 0000-0003-3467-3476

Римарчук Маріяна Іванівна – канд. мед. наук, доцент, кафедра акушерства і гінекології імені І. Д. Ланового, Івано-Франківський національний медичний університет МОЗ України; тел.: (067) 177-40-50. *E-mail: mariyana@meta.ua*
ORCID: 0000-0002-4678-8193

Геник Наталія Іванівна – д-р мед. наук, проф., кафедра акушерства і гінекології імені І. Д. Ланового, Івано-Франківський національний медичний університет МОЗ України; тел.: (050) 521-01-96. *E-mail: n.i.henyk@gmail.com*
ORCID: 0000-0001-5755-7537

Остафійчук Світлана Олександрівна – д-р мед. наук, проф., кафедра акушерства і гінекології імені І. Д. Ланового, Івано-Франківський національний медичний університет МОЗ України; тел.: (050) 950-07-70. *E-mail: svitlana.ostafijchuk@gmail.com*
ORCID: 0000-0001-8301-814X

REFERENCES

- Andriychuk TP, Senchuk AY, Chermak VI. The system of the mother's placenta plaid in pregnant women with a tight gynecological history. *Reproduction of a healthy woman.* 2021;1(46):70-4.
- Borzenko IB. Prediction and early diagnosis of placental dysfunction (literature review). *Ukr journal honey, biol and sport.* 2020;5(24):7-17.
- Dubile PM, Benson KB. Atlas of ultrasound diagnostics in obstetrics and gynecology: 3rd ed. Moscow: MEDpress-genform; 2011. 328 p.
- Kravchenko O. Placental dysfunction as a basic pathology of perinatal conditions. *Reprod endocrinol.* 2021;58:107-12.
- Malanchuk LM, Malanchuk AS, Martynyuk VM, Malanchuk SL, Franchuk MO, Girin SV, et al. Placental dysfunction, as a factor in the complicated overshoot of vaginosis: from theory to practice. *Zdobutki klin i experimental honey.* 2022;1:89-94. doi: 10.11603/1811-2471.2022.v.i1.12993
- Painter W. Porivnyalnaya assessment of placental-fetal blood circulation and biophysical activity of the fetus in case of pomory idiopathic malnutrition. *Actual nutrition of pediatrics, obstetrics and gynecology.* 2017;1:95-9.
- Oshovsky VI, Nikolenko MI, Polyakova EM. The results of vacancies in patients with supralingually high rates of sFit-1/PIGF: a series of clinical findings. *Reproduction of a healthy woman.* 2021;1(46):17-20.
- Yarotska YuO, Zagorodnya OS. Morphology of the placenta - from theory to practice. *Reproduction of a healthy woman.* 2021;9-10(54-55):67-72.
- Birdir C, Droste L, Fox L, Frank M, Fryze J, Enekwe A, et al. Predictive value of sFit-1, PIGF, sFit-1/PIGF ratio and PAPP-A for late-onset preeclampsia and IUGR between 32 and 37 weeks of pregnancy. *Pregnancy Hypertens.* 2018;12:124-8. doi: 10.1016/j.preghy.2018.04.010.
- Cerdeira AS, Agrawal S, Staff AC, Redman CW, Vatish M. Angiogenic factors: potential to change clinical practice in pre-eclampsia? *BJOG.* 2018;125:1389-95. doi: 10.1111/1471-0528.15042.
- Conroy AL, McDonald CR, Gamble JL, Olwoch P, Natureeba P, Cohan D, et al. Altered angiogenesis as a common mechanism underlying preterm birth, small for gestational age, and stillbirth in women living with HIV. *Am J Obstet Gynecol.* 2017;217(6):684.e1-684.e17. doi: 10.1016/j.ajog.2017.10.003.
- Duhig KE, Myers J, Seed PT, Sparkes J, Lowe J, Hunter RM, et al. Placental growth factor testing to assess women with suspected pre-eclampsia: a multicentre, pragmatic, stepped-wedge cluster-randomised controlled trial. *Lancet.* 2019;393(10183):1807-18. doi: 10.1016/S0140-6736(18)33212-4.
- Dröge LA, Perschel FH, Stütz N, Gafron A, Frank L, Busjahn A, et al. Prediction of Preeclampsia-Related Adverse Outcomes With the sFit-1 (Soluble fms-Like Tyrosine Kinase 1)/PIGF (Placental Growth Factor)-Ratio in the Clinical Routine: A Real-World Study. *Hypertension.* 2021;77(2):461-71. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15146.
- Harjunmaa U, Doyle R, Järnstedt J, Kamiza S, Jorgensen JM, Stewart CP, et al. Periapical infection may affect birth outcomes via systemic inflammation. *Oral Dis.* 2018;24(5):847-55. doi: 10.1111/odi.12817.
- Reddy M, Palmer K, Rolnik DL, Wallace EM, Mol BW, Da Silva Costa F. Role of placental, fetal and maternal cardiovascular markers in predicting adverse outcome in women with suspected or confirmed pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2022;59(5):596-605. doi: 10.1002/uog.24851.
- Mary S, Kulkarni MJ, Malakar D, Joshi SR, Mehendale SS, Giri AP. Placental Proteomics Provides Insights into Pathophysiology of Pre-Eclampsia and Predicts Possible Markers in Plasma. *J Proteome Res.* 2017;16(2):1050-60. doi: 10.1021/acs.jproteome.6b00955.
- Mathew SA, Bhone RR. Omega-3 polyunsaturated fatty acids promote angiogenesis in placenta derived mesenchymal stromal cells. *Pharmacol Res.* 2018;132:90-8. doi: 10.1016/j.phrs.2018.04.002.
- McIntyre KR, Vincent KMM, Hayward CE, Li X, Sibley CP, Desforges M, et al. Human placental uptake of glutamine and glutamate is reduced in fetal growth restriction. *Sci Rep.* 2020;10(1):16197.
- Mohamad JR, Masihi S, Barati M, Maraghi E, Sheibani S, Sheikhatan M. Value of Pregnancy-Associated Plasma Protein-A for Predicting Adverse Pregnancy Outcome. *Arch Iran Med.* 2019;22(10):584-7.
- Parks WT. Manifestations of Hypoxia in the Second and Third Trimester Placenta. *Birth Defects Res.* 2017;109(17):1345-57. doi: 10.1002/bdr2.1143.
- Peng J, Zhou Y, Hong Z, Wu Y, Cai A, Xia M, et al. Maternal eicosapentaenoic acid feeding promotes placental angiogenesis through a Sirtuin-1 independent inflammatory pathway. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids.* 2019;1864(2):147-57. doi: 10.1016/j.bbalip.2018.11.003.
- Agrawal S, Shinar S, Cerdeira AS, Redman C, Vatish M. Predictive Performance of PIGF (Placental Growth Factor) for Screening Preeclampsia in Asymptomatic Women: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Hypertension.* 2019;74(5):1124-35. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.13360.
- 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.
- Schneider H. Placental Dysfunction as a Key Element in the Pathogenesis of Preeclampsia. *Dev Period Med.* 2017;21(4):309-16. doi: 10.34763/devperiodmed.20172104.309316.
- Umapathy A, Chamley LW, James JL. Reconciling the distinct roles of angiogenic/anti-angiogenic factors in the placenta and maternal circulation of normal and pathological pregnancies. *Angiogenesis.* 2020;23(2):105-17. doi: 10.1007/s10456-019-09694-w.
- Weckman AM, McDonald CR, Baxter JB, Fawzi WW, Conroy AL, Kain KC. Perspective: L-arginine and L-citrulline Supplementation in Pregnancy: A Potential Strategy to Improve Birth Outcomes in Low-Resource Settings. *Adv Nutr.* 2019;10(5):765-77. doi: 10.1093/advances/nmz015.
- Weckman AM, Ngai M, Wright J, McDonald CR, Kain KC. The Impact of Infection in Pregnancy on Placental Vascular Development and Adverse Birth Outcomes. *Front Microbiol.* 2019;10:1924. doi: 10.3389/fmicb.2019.01924.

Стаття надійшла до редакції 11.11.2022. – Дата першого рішення 16.11.2022. – Стаття подана до друку 21.12.2022

Дисбаланс ангиогенезу як відправна точка формування плацентарної дисфункції та гестаційних ускладнень у пацієнток із патологією навколоплідного середовища

О. М. Макарчук^{1,2}, О. Я. Жураківська^{1,2}, О. М. Островська^{1,2}, М. І. Римарчук^{1,2}, Н. І. Геник^{1,2}, С. О. Остафійчук^{1,2}

¹Івано-Франківський національний медичний університет МОЗ України

²КНП «Івано-Франківський обласний перинатальний центр Івано-Франківської обласної ради»

В останні роки наукові погляди у перинатальній охороні плода змістилися до більш ранніх термінів вагітності – I триместра, тому що саме на даному етапі проходить формування фетоплацентарного комплексу, закладання органів і тканин, що у більшості випадків і визначає подальший перебіг вагітності.

Мета дослідження: уточнення значення дисбалансу ангиогенних факторів росту як одного із патогенетичних механізмів розвитку плацентарної дисфункції та проведення постнатального макроморфометричного дослідження плаценти та пуповини у жінок із патологією навколоплідного середовища.

Матеріали та методи. Дослідження проводили у 80 вагітних (основна група) із одноплідною вагітністю, відібраних із когорти пацієнток з групи ризику розвитку прееклампсії та невиношування. З них у терміні 30–32 тиж гестації було верифіковано маловоддя у 40 пацієнток (перша група) та багатоводдя – у 40 жінок (друга група). До групи контролю увійшли 30 соматично здорових вагітних із нормальним об'ємом навколоплідних вод та фізіологічним перебігом вагітності.

Оцінювання концентрації плацентарного фактора росту (placental growth factor – PlGF), ендотеліального фактора росту судин-1 (vascular endothelial growth factor-1 – VEGF-1), а також антиангиогенного маркера неоваскулогенезу розчинної fms-подібної тирозинкінази-1 (soluble fms-like tyrosine kinase-1 – sFlt-1) проведено у терміни 12–16 та 28–32 тиж вагітності методом імуоферментного аналізу. Дослідження структурно-функціональних особливостей плаценти та пуповини включало сонографічний та органометричний методи. Варіаційно-статистичний метод аналізу отриманих результатів проводили за допомогою пакета «STATISTICA for Windows®-6,0».

Результати. У жінок основної групи у I триместрі достовірно частіше спостерігалися ехографічні ознаки патології ембріона та екстраембріональних структур: низьке розміщення плідного яйця (33,8 %), його деформація (27,5 %) та часткове відшарування хоріона (28,5 %). У 12–16 тиж вагітності встановлено виражений судинний дисбаланс зі зниженням концентрації PlGF у випадку маловоддя у 2,5 раза проти даних контролю, зменшенням рівня вільного VEGF-1 – в 1,8 раза (у випадку маловоддя) та збільшенням рівня антиангиогенних факторів росту (sFlt-1).

Постнатальне дослідження плаценти та пуповинного канатика продемонструвало, що у вагітних основної групи виявлено домінування аномальних форм посліду (16,3 %), переважання ексцентричного та крайового типу прикріплення пуповини (53,8 %), магістрального і проміжного типу розгалуження судин (63,7 %), зміни діаметра пуповини (17,5 %), поєднання зазначених особливостей у третині випадків (31,3 %). У жінок основної групи відзначено зниження плацентарно-плодового коефіцієнта щодо осіб контрольної групи, яке було особливо виражено у вагітних із маловоддям (до $0,11 \pm 0,01$ ум.од. проти даних контролю – $0,16 \pm 0,01$ ум.од.).

Висновки. У терміні 12–16 тиж вагітності встановлено судинний дисбаланс на етапі плацентарності у пацієнток, у яких діагностовано патологію навколоплідного середовища у 30–32 тиж. Зокрема, при маловодді відзначається зниження концентрації PlGF у 2,5 раза проти даних контролю, зменшення рівня VEGF-1 – в 1,8 раза та збільшення параметрів антиангиогенного фактора росту (sFlt-1), що стало передумовою розвитку плацентарної дисфункції.

Опосередкованим відображенням умов плацентарності стали результати постнатального дослідження плаценти та пуповинного канатика. Вони продемонстрували домінування аномальних форм, переважання ексцентричного та крайового типу прикріплення пуповини, магістрального і проміжного типу розгалуження судин, зростання частки патології пуповинного канатика (дефіцит вартонових драглів, аномалії судин пуповини) та зниження плацентарно-плодового коефіцієнта у жінок із патологією навколоплідних вод, що було особливо виражено при маловодді.

Ключові слова: вагітність, індекс амніотичної рідини, плацентарна дисфункція, маловоддя, патологія пуповини, ангиогенез, прееклампсія, затримка розвитку плода, макроморфологія плаценти та пуповини.

Angiogenic imbalance as a starting point for the development of placental dysfunction and pregnancy complications in patients with pathology of the fetal environment

O. M. Makarchuk, O. Ya. Zhurakivska, O. M. Ostrovska, M. I. Rymarchuk, N. I. Henyk, S. O. Ostafiichuk

In recent years, scientific views on perinatal protection of fetus have shifted to earlier periods of pregnancy – to the I trimester, because from this stage the formation of the fetoplacental complex and laying of organs and tissues take place, which in most cases determines the further course of pregnancy.

The objective: to clarify the role of the imbalance of angiogenic growth factors as one of the pathogenetic mechanisms in the development of placental dysfunction, and to conduct a postnatal macromorphometric study of placenta and umbilical cord in women with pathology of the fetal environment.

Materials and methods. The object of the study were 80 pregnant women (the main group) with a singleton pregnancy, selected from the cohort of patients from the risk group for the development of preeclampsia and miscarriage. Among them, at 30–32 weeks of gestation oligohydramnios was diagnosed in 40 patients (the first group) and polyhydramnios – in 40 women (the second group). The control group included 30 somatically healthy pregnant women with a normal volume of amniotic fluid and a physiological course of pregnancy.

The concentrations of placental growth factor (PlGF), vascular endothelial growth factor-1 (VEGF-1), and an anti-angiogenic marker of neovasculogenesis, soluble fms-like tyrosine kinase (sFlt-1), were performed at 12–16 and 28–32 weeks of pregnancy by enzyme immunoassay method. The study of the structural and functional features of the placenta and umbilical cord included sonographic and organometric methods. The variational statistical method of analysis of the obtained results was carried out using the «STATISTICA for Windows®-6.0» package.

Results. In the women of the main group in the I trimester the ultrasound signs of pathology of the embryo and extraembryonic structures were significantly more often observed: low placement of the fertilized egg (33.8 %), its deformation (27.5 %), and partial detachment of the chorion (28.5 %). At 12–16 weeks of pregnancy, a pronounced vascular imbalance was established with a 2.5-fold decrease in the concentration of PlGF in the case of oligohydramnios compared to control data, a 1.8-fold decrease in the level of free VEGF-1 (in the case of oligohydramnios), and an increased level of antiangiogenic growth factors (sFlt-1).

The postnatal examination of the placenta and umbilical cord showed that in the pregnant women of the main group a predominance of abnormal forms of placenta (16.3 %), a predominance of eccentric and marginal types of attachment of the umbilical cord (53.8 %), main and intermediate types of vascular branching (63.7 %), changes in the diameter of the umbilical cord (17.5 %), a combination of these features in a third of cases (31.3 %) were found. In the women of the main group, there was a decrease of the placental-fetal coefficient compared to the individuals of the control group, which was especially pronounced in pregnant women with oligohydramnios (up to 0.11 ± 0.01 units compared to control data - 0.16 ± 0.01 units).

Conclusions. In the period of 12–16 weeks of pregnancy a vascular imbalance was established at the stage of placentation in patients who were diagnosed pathology of the perinatal environment at 30–32 weeks. In particular, by oligohydramnios there is a 2.5-fold decrease in the concentration of PlGF compared to the control data, a 1.8-fold decrease in the level of VEGF-1, and an increased antiangiogenic growth factor (sFlt-1), which became a prerequisite for the development of placental dysfunction. The results of the postnatal examination of the placenta and umbilical cord became an indirect reflection of placentation conditions. They demonstrated the predominance of abnormal forms, the predominance of the eccentric and marginal type of attachment of the umbilical cord, the main and intermediate type of vascular branching, an increased rate of umbilical cord pathology (Warton's jelly deficiency, anomalies of the umbilical cord vessels) and a decreased placental-fetal ratio in women with amniotic fluid pathology, which was it is especially pronounced with oligohydramnios.

Keywords: pregnancy, amniotic fluid index, placental dysfunction, oligohydramnios, umbilical cord pathology, angiogenesis, preeclampsia, fetal development delay, placenta and umbilical cord macromorphology.

В останні роки наукові погляди у перинатальній охороні плода змістилися до більш ранніх термінів вагітності – до I триместра, позаяк саме на даному етапі відбувається формування фетоплацентарного комплексу, закладання органів і тканин, що у більшості випадків і визначає подальший перебіг вагітності [1, 2, 4, 5]. Процес імплантації бластоцисти в ендометрій регулюється багатьма факторами, у першу чергу судинно-ендотеліальними факторами росту, станом гемодинаміки у базальних та спіральних артеріях матки, стероїдними гормонами яєчників, а також їхньою взаємодією з рецепторами ендометрія [2, 5, 6, 11].

Ураховуючи безпосередню участь ендотелію у підтриманні судинного гомеостазу, у процесах васкуляризації при становленні фетоплацентарного кровообігу, дисбаланс та неповноцінність різних ланок ангіогенезу, відсутність адекватної відповіді на вироблення ангіогенних факторів іншими джерелами, перш за все трофобластом, вносять суттєвий вклад у розуміння механізмів формування плацентарного комплексу на етапі плацентарної у пацієнток групи ризику [8, 10, 11, 24, 27].

Як демонструють наукові дослідження, реалізація патологічних станів під час вагітності може спричинювати порушення процесів інвазії трофобласта та плацентарної, пов'язаної з дисбалансом продукування регуляторів ангіогенезу – стимуляторів та інгібіторів васкуляризації [7, 8, 10, 12].

Не слід виключати і той факт, що у структурі причин перинатальної захворюваності й смертності велике значення має патологія навколоплідного середовища, зокрема багато- та маловоддя, що тісно пов'язані із формуванням плацентарного комплексу як такого та його функцією [6]. Це вимагає пошуку ранніх критеріїв діагностики та прогнозування плацентарної дисфункції та негативних її наслідків, чому присвячено досить велику низку літературних наукових повідомлень [1, 2, 7, 17, 18, 21].

Мета дослідження: уточнення ролі дисбалансу ангіогенних факторів росту як одного із патогенетичних механізмів розвитку плацентарної дисфункції та проведення постнатального макроморфометричного дослідження плацент та пуповини у жінок з патологією навколоплідного середовища.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Результати дослідження представлені як фрагмент комплексних науково-дослідних робіт кафедри акушерства та гінекології післядипломної освіти Івано-Франківського національного медичного університету, виконані у центрі планування сім'ї КНП «Івано-Франківський обласний перинатальний центр Івано-Франківської обласної ради».

На першому етапі дослідження було проведено оцінювання окремих параметрів ангиогенного балансу у 282 пацієнток, включених до групи ризику розвитку невиношування, прееклампсії та синдрому затримки розвитку плода, тобто основних гестаційних ускладнень, тісно пов'язаних із первинною плацентарною недостатністю.

Матеріалом для дослідження факторів росту (ФР) стала сироватка крові, взята у зазначеної категорії пацієнток о 8 год ранку натще у терміни 12–16 та 28–32 тиж вагітності. Визначали концентрацію плацентарного фактора росту (placental growth factor – PlGF), судинно-ендотеліального фактора росту (vascular endothelial growth factor – VEGF-1), а також антиангіогенного маркера неоваскулогенезу (soluble fms-like tyrosine kinase-1 – sFlt-1) методом імуноферментного аналізу (ІФА) тест-наборами фірми BIOSOURCE (США) на фотометрі MULTILABEL COUNTER 1420 (Данія) відповідно до інструкції до набору.

На другому етапі дослідження із зазначеної вище когорти було відібрано 80 вагітних із одноплідною вагітністю та діагностованим вперше у терміни 30–32 тиж порушенням навколоплідного середовища (основна група), які були розподілені на дві досліджувані групи:

- перша група – 40 пацієнток, у яких верифіковано помірно маловоддя,
- друга група – 40 пацієнток із багатоводдям.

До групи контролю увійшли 30 соматично здорових вагітних із нормальним об'ємом навколоплідних вод та фізіологічним перебігом вагітності.

Критеріями включення були: вагітність з порушенням навколоплідного середовища (зміна величини індексу амніотичної рідини – маловоддя, багатоводдя), наявність факторів ризику розвитку невиношування, прееклампсії, затримки розвитку плода, згода на участь у дослідженні.

Критеріями виключення були: антифосфоліпідний синдром, звичне невиношування, гострі респіраторні та запальні захворювання під час вагітності, вади розвитку плода, відмова від участі у дослідженні.

Верифікація діагнозу мало- або багатоводдя ґрунтувалась на величині індексу амніотичної рідини (ІАР), вперше встановленого у терміни 30–32 тиж гестації у період максимального об'єму навколоплідних вод [3, 6]. При ІАР від 5 см до 10 см (нижня норма) верифікували діагноз помірного маловоддя, а при ІАР у межах від 20 см до 24 см (верхня межа норми) – багатоводдя. За норму був прийнятий ІАР у межах від 10 см до 20 см [3, 6].

Інфекційний статус оцінювали у терміни 16 тиж вагітності за результатами ІФА та ДНК-полімеразно-ланцюгової реакції. Ультразвукове дослідження проводили на діагностичному приладі «Toshiba SAL – 38

AS». Дослідження структурно-функціональних особливостей плаценти та пуповини включало сонографічний, органометричний, макроморфоскопічний методи.

Органометричний метод включав вимірювання маси плаценти та її розмірів (максимальний та мінімальний діаметр, максимальну та мінімальну товщину), діаметр і товщину пупкового канатика, а також плацентарно-плодовий коефіцієнт [2, 3, 6, 8]. При макроскопічному дослідженні визначали цілісність тканин плаценти, її реконструкцію. Вивчали форму материнської, плодової поверхні, характеристику пупкового канатика.

Під час огляду материнської поверхні оцінювали: цілісність децидуальної тканини, форму, розміри плаценти, наявність додаткових часточок, їхню кількість і розміри, вираженість та глибину борозн. Також відзначали вираженість і глибину зон із нетиповим забарвленням і щільністю та кількість свіжих і старих згустків крові.

Під час огляду плодової поверхні плаценти звертали увагу на: форму та контури, кількість основних судин хоріона, забарвлення амніона, місце прикріплення пуповини, ділянки пошкодження, відшарування, наявність обідка на плаценті. Відзначали наявність утворень, які деформують поверхню, а саме – кіст та пухлин.

Під час огляду плодових оболонок визначали їхню товщину, забарвлення, включення (кров, меконій) та набряк. Оцінюючи пуповину, звертали увагу на зміни кольору поверхні, довжину і товщину, індекс спіралеподібності, кількість судин пуповини, дефіцит вартових драглів тощо.

Для об'єктивного судження про ступінь достовірності результатів дослідження застосовували варіаційно-статистичний метод аналізу отриманих даних за допомогою персонального комп'ютера та прикладної програми для роботи з електронними таблицями Microsoft Excel методами парної статистики за допомогою пакета «STATISTICA for Windows® – 6,0». Графіки оформлені за допомогою програм «Microsoft Excel 7.0».

Дослідження проведено з урахуванням основних принципів Гельсінської декларації з біометричних досліджень та повноважень GCH ICH (1996 р.), згідно з біометричними нормами із дотриманням принципів конфіденційності та етики (витяг з протоколу № 128/22 засідання комісії з питань біоетики від 29.09.2022 р. Івано-Франківського національного медичного університету МОЗ України).

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ
ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Середній вік пацієнток основної групи, включених у дослідження, становив $30,4 \pm 3,2$ року, серед них: першовагітні та повторновагітні були практично в однаковій пропорції.

Із факторів акушерського та перинатального ризику вагомим були: мимовільні викидні в анамнезі (14 – 17,5 %), безпліддя (22 – 27,5 %), хронічний ендометрит (25 – 31,3 %), прееклампсія при попередній

вагітності (18 – 22,5 %). Як демонструють наслідки вагітностей в обох досліджуваних групах, встановлено високу частку повторних епізодів ретрохоріальних гематом (23 – 28,8 %), ранніх репродуктивних втрат (13 – 16,3 %), прееклампсії (33 – 41,3 %), відшарування нормально розміщеної плаценти (6 – 7,5 %), внутрішньоутробної загибелі плода (3 – 3,7 %), синдрому затримки розвитку плода (15 – 18,8 %), дистресу плода при вагітності (23 – 28,8 %).

Ураховуючи той факт, що однією із найбільш частих причин розвитку патології навколоплідного простору є урогенітальна інфекція [1, 2, 14, 27], було проведено оцінювання ролі вірусних та бактеріальних агентів у даній категорії пацієнток. Визначення репродуктивно значущих інфекцій продемонструвало, що провідним інфектом є уреплазми, антитіла до яких було виявлено в обох досліджуваних групах, а частота діагностики є достовірно вищою (45 (56,3 %) проти 2 (6,7%) у групі контролю; $p < 0,001$).

Значущими були вірусні асоціації – у двох третинах спостережень, серопозитивними щодо вірусу простого герпесу були 31 (77,5 %) та 35 (87,5 %) жінок досліджуваних груп, міжгрупових відмінностей у виявленні як IgG, так і IgM не встановлено. У пацієнток з патологією навколоплідного простору порівняння маркерів інфекційних чинників та інфікованості різними типами вірусів виявило більш часте носійство цитомегаловірусу, антитіла класу G до цитомегаловірусу були наявні практично у 90 % жінок основної групи, що достовірно переважали показники групи контролю ($p < 0,05$).

Деякі автори пов'язують маніфестацію гестаційних ускладнень з реактивацією вірусів герпетичної групи [1, 2, 11, 14, 27]. Оскільки носійство зазначених

вище вірусів діагностували з однаковою частотою, справедливим є твердження, що ізолюваний вплив інфекційного фактора герпесвірусної природи має другорядне значення, а його ендотеліальний ефект може проявлятися у сукупності з дією інших патологічних чинників.

Так, активна стадія реактивації цитомегаловірусної інфекції на момент обстеження у даному дослідженні була діагностована практично з однаковою частотою у 8 (10,0 %) спостереженнях – у першій та другій групах. Це є свідченням імовірності підвищення частоти формування ускладнень вагітності у результаті асоціативного впливу герпесвірусних інфекцій, порушення імунорегуляторних механізмів як результату розвитку протинфекційної відповіді та умовою реалізації гестаційних ускладнень [1, 2, 11, 14, 27].

Сонографічний моніторинг структури плаценти та пуповинного канатика у вагітних даної категорії дозволив представити додаткові критерії оцінювання функціонування системи мати–плацента–плід, що сприяє своєчасному диференційованому підходу та вибору раціональної акушерської тактики у даної категорії вагітних (рис. 1).

Як демонструють дані рис. 1, у випадку патології навколоплідного середовища уже у I триместрі гестації достовірно частіше, ніж у групі контролю, спостерігалися ехографічні ознаки патології ембріона та екстраембріональних структур, а саме – низьке розміщення плідного яйця виявлено у 27 (33,8 %) жінок, його деформація – у 22 (27,5 %) та часткове відшарування хоріона – у 23 (28,5 %) жінок.

Прогресування ультразвукових критеріїв дистрофічних змін плацентарної тканини спостерігалось ближче до 28–32 тиж гестації (рис. 2), коли у вагітних



Рис. 1. Ехографічні ознаки патології ембріона та екстраембріональних структур у I триместрі вагітності, %

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

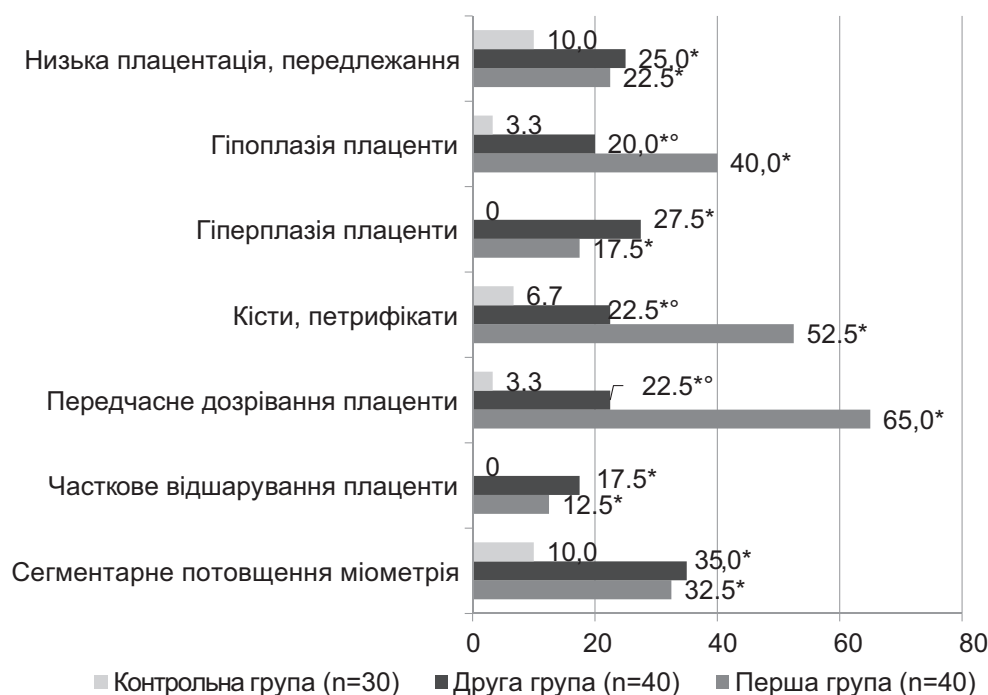


Рис. 2. Особливості плацентографії у жінок з патологією навколоплідного простору, %

Примітки: * – різниця достовірна щодо показників контрольної групи, $p < 0,05$; ° – різниця достовірна щодо показників першої групи, $p < 0,05$.

з патологією навколоплідного середовища виявляли гіпоплазію плаценти – у 24 (30,0 %) жінок, ознаки її передчасного дозрівання – у 35 (43,8 %) вагітних та деструктивні зміни (кісти, петрифікати) – практично удвічі частіше у випадку низького індексу амніотичної рідини ($p < 0,05$). Достовірних відмінностей стосовно інших сонографічних маркерів патології плаценти в основних досліджуваних групах не відзначено.

Оскільки форма плацент є опосередкованим відображенням умов плацентажії, було проведено постнатальне дослідження плаценти та пуповинного канатика, що продемонструвало домінування аномальних форм в обох досліджуваних групах у випадку патології навколоплідного простору, зокрема: колоподібну форму – у 36 (45,0 %) проти 23 (76,7 %) у контролі, частіше овальну – у 31 (38,8 %) проти 6 (20,0 %) у контролі, або аномальну – у 13 (16,3 %) проти 1 (3,3 %) спостереження у контролі, а також переважання ексцентричного та крайового типу прикріплення пуповини (43 – 53,8 %), оболонкового прикріплення пуповини (5 – 6,3 %), магістрального і проміжного типу розгалуження судин (51 – 63,7 %) проти 4 випадків у контролі (13,3 %), що можна розглядати як доказ формування плацентарної дисфункції ще на ранніх етапах гестації.

Так звана тонка пуповина, де встановлено дефіцит вартонових драглів ($< 0,5$ г/см), діагностована у 9 (11,3 %) випадках, товста пуповина (1,1 г/см) – у 14 (17,5 %) випадках, обвиття пуповини навколо ший та частин тіла – у 21 (26,3 %) пацієнтки, істинні вузли пуповини – у 7 (8,8 %), синдром єдиної судини пуповини був рідкісним варіантом (1 – 1,3 %). Довжина пуповини достовірно перевищувала популяційну нор-

му у 25 (31,3 %) спостереженнях, абсолютно коротка пуповина виявлена у 9 (11,3 %) осіб, поєднання різних характеристик пуповинного канатика відзначали у третині спостережень (25 – 31,3 %).

Маса плацент варіювала у межах 370–675 г, спостерігалось зниження плацентарно-плодового коефіцієнта в обох досліджуваних групах, перш за все у випадку маловоддя (до $0,11 \pm 0,01$ ум.од. проти даних контролю – $0,16 \pm 0,01$ ум.од.). У 33 (41,3 %) зразках плацент виявляли поодинокі ішемічні інфаркти, розташовані по периферії.

Ретроспективне оцінювання у пацієнток основної групи концентрації плацентарного фактора росту PlGF, що належить до підсімейства VEGF та володіє вираженими ангіогенними властивостями, забезпечуючи проліферацію позаворсинчастого трофобласта [9, 21, 24, 26], дозволило відзначити у терміни 12–16 тиж вагітності у випадку патології навколоплідного середовища зниження показника в основній групі у 2,3 раза проти даних контролю ($21,1 \pm 3,25$ пг/мл проти $48,6 \pm 3,6$ пг/мл відповідно). Найбільш суттєві відхилення концентрації PlGF були у пацієнток із маловоддям (у 2,5 раза проти даних контролю; $p < 0,05$), що може бути маркером порушення формування фетоплацентарного комплексу із погіршенням внутрішньоутробного стану плода – розвиток синдрому затримки розвитку та дистрес плода (рис. 3).

Також слід відзначити на етапі плацентажії (12–16 тиж) в основній групі зменшення рівня вільного VEGF-1 проти даних контролю – в 1,6 раза ($243,0 \pm 19,25$ нг/мл проти $399,1 \pm 22,4$ нг/мл у контролі), при маловодді – в 1,8 раза, а також у більшості

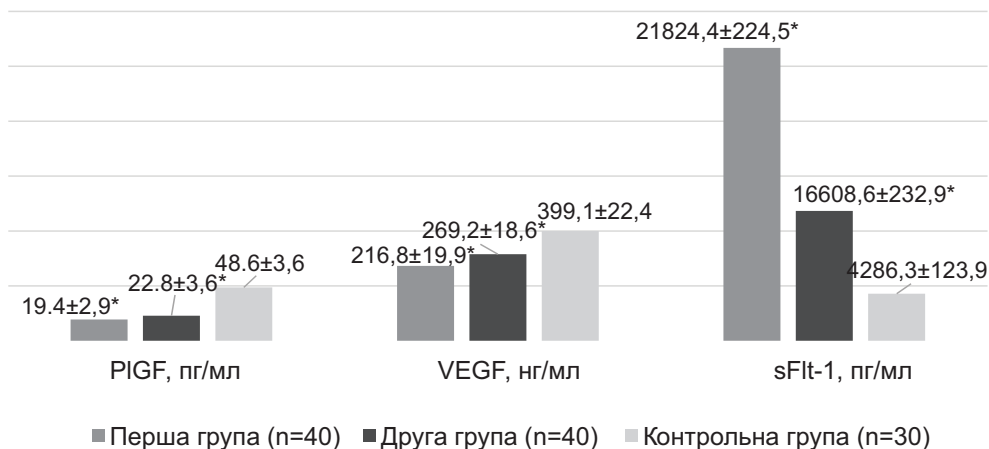


Рис. 3. Концентрація факторів росту у сироватці крові пацієнток досліджуваних груп у терміні 12–16 тиж, М±m
Примітка. * – Різниця достовірна щодо показників контрольної групи, p<0,05

зразків – 66,3 % (53 спостереження) – на етапі подальшого моніторингу.

Отримані результати демонструють взаємозв'язок порушення механізмів ангиогенезу та гемодинаміки органів малого таза зі змінами імплантаційної спроможності у пацієнток з патологією навколоплідного середовища, що закономірно супроводжувалося зниженням рівня ангиогенного фактора VEGF-1 у даній категорії вагітних проти даних контролю (p<0,05), при цьому судинний дисбаланс є провідним у формуванні плацентарної дисфункції та її наслідків.

Під час аналізу вмісту у сироватці крові антиангіогенних факторів росту отримано достовірні відмінності, перш за все у випадку маловоддя, у показниках sFlt-1, що у ранні терміни гестації свідчило про достовірно вищі параметри у 5,1 раза порівняно із середнім рівнем групи контролю (4286,3±123,9 пг/мл; p<0,05). Це, вочевидь, і призвело до ініціації плацентарної дисфункції та погіршення внутрішньоутробного стану плода у подальшому. Слід відзначити, що більш виражений судинний дисбаланс на етапі формування плацентарного комплексу зумовив посилення його у бік збільшення рівня антиангіогенних факторів росту (sFlt-1) та прогресування плацентарної дисфункції.

Оцінювання ступеня дисбалансу ангиогенезу дозволило розробити алгоритм моніторингу пацієнток з ризиком розвитку плацентарної дисфункції, що вимагало формування кількох груп з імовірним несприятливим прогнозом:

- жінки, стан яких дозволяє пролонгувати вагітність та народити здорову дитину;
- пацієнтки, стан яких дозволяє пролонгувати вагітність, проте слід очікувати розвиток плацентарної дисфункції, а значить – моніторинг такої вагітності повинен бути більш деталізованим і включати проведення: превентивних заходів, оцінювання інфекційного статусу та застосування антиоксидантної терапії і низьких доз ацетилсаліцилової кислоти [7, 9, 13, 15, 21, 26], визначення сонографічних параметрів стану навколоплідного середовища, збільшення кратності ульт-

тразвукового дослідження та інструментального оцінювання внутрішньоутробного стану плода;

- а також вагітні, у яких зростає імовірність репродуктивних втрат та негативних перинатальних наслідків, що вимагає оптимізації термінів розродження.

В останні роки з'явилися вагомі докази гіпотези щодо зв'язку несприятливих наслідків вагітності зі станом мікробіоти уrogenітального тракту у цілому і вторинної ролі генітальних мікоплазм [1, 2, 11, 14, 27]. Установлено, що персистенція інфекційних агентів в ендометрії вже на етапі прекоцепційної підготовки може не здійснювати прямого впливу на плідне яйце, але реалізуватися опосередковано через імунну систему або систему гемостазу, оскільки під дією інфекційного фактора відбувається підвищення рівня окремих прозапальних цитокінів, які є основними ініціаторами переривання вагітності у I триместрі [1, 2, 11, 14, 27].

Незважаючи на те що формування акушерської та перинатальної патології багато у чому залежить від наявності активного інфекційного процесу у матері, на сьогодні більшість досліджень формують наукове положення, що сам факт носійства вірусів під час вагітності не є необхідною умовою проявів патогенетичних властивостей інфекційних агентів. Очевидно, більш значущою умовою реалізації гестаційних ускладнень є порушення імунорегуляторних механізмів у результаті розвитку протиінфекційної відповіді [1, 2, 11, 14, 27].

Аналізуючи інфекційний профіль у даному науковому пошуку, встановлено в обох досліджуваних групах практично ідентичні дані щодо частоти перенесених уrogenітальних інфекцій. Тобто при патології навколоплідного середовища інфекційний профіль слід розглядати як можливий тригер запуску ендотеліальних пошкоджень та розвитку плацентарної дисфункції.

Сьогодні заслуговує на увагу науковий тезис щодо впливу на ембріональні втрати патології гемостазу, що активізувало вивчення впливу процесів ангиогенезу та антиангіогенних факторів на наслідки імплантації [9, 10,

12, 13, 15, 22]. В опрацьованих наукових літературних оглядах прослідковується чіткий взаємозв'язок між нормальною функцією ендометрія та станом ангиогенезу.

Найбільш важливими регуляторними трансмітерами у сімействі факторів росту є трансформівні фактори, ендотеліальні фактори росту. Серед них слід виділити VEGF, підвищення концентрації якого було встановлено у сироватці крові при невдалих імплантаціях плідного яйця та який також відомий як фактор судинної проникності або васкулотропін, і який є найбільш вивченим активатором ангиогенезу [9, 16, 22, 24, 25]. На думку авторів, визначення ангиогенних та проангиогенних факторів росту дає можливість оцінювати глибокі пошкодження плідного яйця та його судинної оболонки і використовувати для контролю ефективності профілактичних програм і результативності прекоцепційної підготовки [17, 18, 20, 21, 23, 26].

У своїх дослідженнях автори встановили, що при втраті вагітності спостерігається зниження рівнів PlGF та розчинного рецептора VEGF на фоні підвищення його рівня у сироватці крові [10, 12, 13, 16, 22]. Це дозволяє вважати VEGF одним із ключових маркерів судинної дисфункції при звичному невиношуванні вагітності та основним індикатором ендометріальної недостатності [9, 10, 20, 24, 25]. Отже, аналіз сучасних літературних наукових положень свідчить про порушення експресії проангиогенних факторів при ускладненому перебігу вагітності, хоча патогенез залишається не до кінця з'ясованим [7, 9, 22, 24, 25].

Виявлені зміни вмісту ростових факторів та вазоактивних речовин у сироватці крові таких жінок є свідченням того, що розвиток плаценти проходить з порушенням формування її судинної системи та зниженням гемодинаміки. У зв'язку з викладеним вище представляє інтерес вивчення характеру продукування наведених компонентів при патології навколоплідного середовища, що зумовлює плацентарну дисфункцію та порушення її метаболічного потенціалу на момент імплантації та плацентації.

Представлені вище результати дослідження дозволяють підтвердити існуючу думку, що у пацієнок

з патологією навколоплідного середовища задовго до клінічної діагностики зазначеного стану встановлено виражений дисбаланс судинних факторів росту. Це знаходить відображення у достовірних відхиленнях уже на етапі формування плаценти та створює передумови для розвитку плацентарної дисфункції і пов'язаних з нею негативних перинатальних наслідків.

ВИСНОВКИ

У пацієнок з патологією навколоплідного середовища встановлено виражений судинний дисбаланс на етапі плацентації зі зниженням концентрації плацентарного фактора росту PlGF в основній групі у 2,3 раза проти даних контролю – найбільш вагомі відхилення концентрації PlGF були у пацієнок із маловоддям (у 2,5 раза проти даних контролю; $p < 0,05$), а також зменшення рівня VEGF-1 в 1,8 раза та збільшення параметрів антиангиогенного фактора росту (sFlt-1), що стало передумовою порушення механізмів плацентації та прогресування плацентарної дисфункції.

Опосередкованим відображенням умов плацентації стали результати постнатального дослідження плаценти та пуповинного канатика, які продемонстрували домінування аномальних форм, переважання ексцентричного та крайового типу прикріплення пуповини, магістрального і проміжного типу розгалуження судин, патологію пуповинного канатика (дефіцит вартонових драглів, аномалії судин пуповини тощо), а також зниження плацентарно-плодового коефіцієнта в обох досліджуваних групах, перш за все у випадку маловоддя (до $0,11 \pm 0,01$ ум.од. проти даних контролю – $0,16 \pm 0,01$ ум.од.).

Перспективи подальших досліджень. Перспективним є подальший пошук критеріїв раннього прогнозування розвитку плацентарної дисфункції та розроблення системи діагностичного алгоритму і моніторингу таких пацієнок.

Конфлікт інтересів. Автори не заявляли про будь-який конфлікт інтересів.

Відомості про авторів

Макарчук Оксана Михайлівна – д-р мед. наук, проф., кафедра акушерства і гінекології імені І. Д. Ланового, Івано-Франківський національний медичний університет МОЗ України; тел.: (050) 521-01-92. *E-mail:* o_makarчук@ukr.net
ORCID: 0000-0002-5423-4377

Жураківська Оксана Ярославівна – д-р мед. наук, проф., кафедра анатомії людини, Івано-Франківський національний медичний університет МОЗ України; тел.: (050) 373-84-96. *E-mail:* zhurakivska.o.ya@gmail.com
ORCID: 0000-0002-1041-4237

Островська Оксана Миколаївна – канд. мед. наук, доцент, кафедра акушерства і гінекології імені І. Д. Ланового, Івано-Франківський національний медичний університет МОЗ України; тел.: (067) 747-69-90. *E-mail:* oksana.m.ostrovska@gmail.com/
ORCID: 0000-0003-3467-3476

Римарчук Маріяна Іванівна – канд. мед. наук, доцент, кафедра акушерства і гінекології імені І. Д. Ланового, Івано-Франківський національний медичний університет МОЗ України; тел.: (067) 177-40-50. *E-mail:* mariyana@meta.ua
ORCID: 0000-0002-4678-8193

Геник Наталія Іванівна – д-р мед. наук, проф., кафедра акушерства і гінекології імені І. Д. Ланового, Івано-Франківський національний медичний університет МОЗ України; тел.: (050) 521-01-96. *E-mail:* n.i.henyk@gmail.com
ORCID: 0000-0001-5755-7537

Остафійчук Світлана Олександрівна – д-р мед. наук, проф., кафедра акушерства і гінекології імені І. Д. Ланового, Івано-Франківський національний медичний університет МОЗ України; тел.: (050) 950-07-70. *E-mail:* svitlana.ostafijchuk@gmail.com
ORCID: 0000-0001-8301-814X

Information about the authors

Makarchuk Oksana M. – MD, PhD, DSc, Professor, Department of Obstetrics and Gynecology named after I.D. Lanovyi, Ivano-Frankivsk National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine; tel.: (050) 521-01-92. *E-mail: o_makarchuk@ukr.net*

ORCID: 0000-0002-5423-4377

Zhurakivska Oksana Ya. – PhD, DSc, Professor, Department of Human Anatomy, Ivano-Frankivsk National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine; tel.: (050) 373-84-96. *E-mail: zhurakivska.o.ya@gmail.com*

ORCID: 0000-0002-1041-4237

Ostrovska Oksana M. – MD, PhD, Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology named after I.D. Lanovy, Ivano-Frankivsk National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine; tel.: (067) 747-69-90. *E-mail: oksana.m.ostrovska@gmail.com/*

ORCID: 0000-0003-3467-3476

Rymarchuk Mariana I. – MD, PhD, Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology named after I.D. Lanovyi, Ivano-Frankivsk National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine; tel.: (067) 177-40-50. *E-mail: mariyana@meta.ua*

ORCID: 0000-0002-4678-8193

Henyk Natalia I. – MD, PhD, DSc, Professor, Department of Obstetrics and Gynecology named after I.D. Lanovyi, Ivano-Frankivsk National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine; tel.: (050) 521-01-96. *E-mail: n.i.henyk@gmail.com*

ORCID: 0000-0001-5755-7537

Ostafichuk Svitlana O. – MD, PhD, DSc, Professor, Department of Obstetrics and Gynecology named after I.D. Lanovyi, Ivano-Frankivsk National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine; tel.: (050) 950-07-70. *E-mail: svitlana.ostafichuk@gmail.com*

ORCID: 0000-0001-8301-814X

ПОСИЛАННЯ

- Andriychuk TP, Senchuk AY, Chermak VI. The system of the mother's placenta plaid in pregnant women with a tight gynecological history. *Reproduction of a healthy woman.* 2021;1(46):70-4.
- Borzenko IB. Prediction and early diagnosis of placental dysfunction (literature review). *Ukr journal honey, biol and sport.* 2020;5(24):7-17.
- Dubile PM, Benson KB. Atlas of ultrasound diagnostics in obstetrics and gynecology: 3rd ed. Moscow: MEDpress-genform; 2011. 328 p.
- Kravchenko O. Placental dysfunction as a basic pathology of perinatal conditions. *Reprod endocrinol.* 2021;58:107-12.
- Malanchuk LM, Malanchuk AS, Martynyuk VM, Malanchuk SL, Franchuk MO, Girin SV, et al. Placental dysfunction, as a factor in the complicated overshoot of vagina: from theory to practice. *Zdobutki klin i experimental honey.* 2022;1:89-94. doi: 10.11603/1811-2471.2022.v.i1.12993
- Painter W. Porivnyalnaya assessment of placental-fetal blood circulation and biophysical activity of the fetus in case of pomory idiopathic malnutrition. *Actual nutrition of pediatrics, obstetrics and gynecology.* 2017;1:95-9.
- Oshovsky VI, Nikolenko MI, Polyakova EM. The results of vacancies in patients with supralingually high rates of sFlt-1/PlGF: a series of clinical findings. *Reproduction of a healthy woman.* 2021;1(46):17-20.
- Yarotska YuO, Zagorodnya OS. Morphology of the placenta - from theory to practice. *Reproduction of a healthy woman.* 2021;9-10(54-55):67-72.
- Birdir C, Droste L, Fox L, Frank M, Fryze J, Enekwe A, et al. Predictive value of sFlt-1, PlGF, sFlt-1/PlGF ratio and PAPP-
- A for late-onset preeclampsia and IUGR between 32 and 37 weeks of pregnancy. *Pregnancy Hypertens.* 2018;12:124-8. doi: 10.1016/j.preghy.2018.04.010.
- Cerdeira AS, Agrawal S, Staff AC, Redman CW, Vatish M. Angiogenic factors: potential to change clinical practice in pre-eclampsia? *BJOG.* 2018;125:1389-95. doi: 10.1111/1471-0528.15042.
- Conroy AL, McDonald CR, Gamble JL, Olwoch P, Natureeba P, Cohan D, et al. Altered angiogenesis as a common mechanism underlying preterm birth, small for gestational age, and stillbirth in women living with HIV. *Am J Obstet Gynecol.* 2017;217(6):684.e1-684.e17. doi: 10.1016/j.ajog.2017.10.003.
- Duhig KE, Myers J, Seed PT, Sparkes J, Lowe J, Hunter RM, et al. Placental growth factor testing to assess women with suspected pre-eclampsia: a multicentre, pragmatic, stepped-wedge cluster-randomised controlled trial. *Lancet.* 2019;393(10183):1807-18. doi: 10.1016/S0140-6736(18)33212-4.
- Dröge LA, Perschel FH, Stütz N, Gafron A, Frank L, Busjahn A, et al. Prediction of Preeclampsia-Related Adverse Outcomes With the sFlt-1 (Soluble fms-Like Tyrosine Kinase 1)/PlGF (Placental Growth Factor)-Ratio in the Clinical Routine: A Real-World Study. *Hypertension.* 2021;77(2):461-71. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15146.
- Harjunmaa U, Doyle R, Järnstedt J, Kamiza S, Jorgensen JM, Stewart CP, et al. Periapical infection may affect birth outcomes via systemic inflammation. *Oral Dis.* 2018;24(5):847-55. doi: 10.1111/odi.12817.
- Reddy M, Palmer K, Rolnik DL, Wallace EM, Mol BW, Da Silva Costa F. Role of placental, fetal and maternal cardiovascular markers in predicting adverse outcome in women with suspected or confirmed pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2022;59(5):596-605. doi: 10.1002/uog.24851.
- Mary S, Kulkarni MJ, Malakar D, Joshi SR, Mehendale SS, Giri AP. Placental Proteomics Provides Insights into Pathophysiology of Pre-Eclampsia and Predicts Possible Markers in Plasma. *J Proteome Res.* 2017;16(2):1050-60. doi: 10.1021/acs.jproteome.6b00955.
- Mathew SA, Bhone RR. Omega-3 polyunsaturated fatty acids promote angiogenesis in placenta derived mesenchymal stromal cells. *Pharmacol Res.* 2018;132:90-8. doi: 10.1016/j.phrs.2018.04.002.
- McIntyre KR, Vincent KMM, Hayward CE, Li X, Sibley CP, Desforges M, et al. Human placental uptake of glutamine and glutamate is reduced in fetal growth restriction. *Sci Rep.* 2020;10(1):16197.
- Mohamad JR, Masihi S, Barati M, Maraghi E, Sheibani S, Sheikvatan M. Value of Pregnancy-Associated Plasma Protein-A for Predicting Adverse Pregnancy Outcome. *Arch Iran Med.* 2019;22(10):1584-7.
- Parks WT. Manifestations of Hypoxia in the Second and Third Trimester Placenta. *Birth Defects Res.* 2017;109(17):1345-57. doi: 10.1002/bdr2.1143.
- Peng J, Zhou Y, Hong Z, Wu Y, Cai A, Xia M, et al. Maternal eicosapentaenoic acid feeding promotes placental angiogenesis through a Sirtuin-1 independent inflammatory pathway. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids.* 2019;1864(2):147-57. doi: 10.1016/j.bbalip.2018.11.003.
- Agrawal S, Shinar S, Cerdeira AS, Redman C, Vatish M. Predictive Performance of PlGF (Placental Growth Factor) for Screening Preeclampsia in Asymptomatic Women: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Hypertension.* 2019;74(5):1124-35. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.13360.
- Stepan B, 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.
- Schneider H. Placental Dysfunction as a Key Element in the Pathogenesis of Preeclampsia. *Dev Period Med.* 2017;21(4):309-16. doi: 10.34763/devperiodmed.20172104.309316.
- Umapathy A, Chamley LW, James JL. Reconciling the distinct roles of angiogenic/anti-angiogenic factors in the placenta and maternal circulation of normal and pathological pregnancies. *Angiogenesis.* 2020;23(2):105-17. doi: 10.1007/s10456-019-09694-w.
- Weckman AM, McDonald CR, Baxter JB, Fawzi WW, Conroy AL, Kain KC. Perspective: L-arginine and L-citrulline Supplementation in Pregnancy: A Potential Strategy to Improve Birth Outcomes in Low-Resource Settings. *Adv Nutr.* 2019;10(5):765-77. doi: 10.1093/advances/nmz015.
- Weckman AM, Ngai M, Wright J, McDonald CR, Kain KC. The Impact of Infection in Pregnancy on Placental Vascular Development and Adverse Birth Outcomes. *Front Microbiol.* 2019;10:1924. doi: 10.3389/fmicb.2019.01924.

Стаття надійшла до редакції 11.11.2022. – Дата першого рішення 16.11.2022. – Стаття подана до друку 21.12.2022

Війна, стрес, вагітність: як узгодити проблемні питання?

I. A. Жабченко¹, Н. Г. Корнієць², Т. М. Коваленко¹, С. В. Тертична-Телюк², І. С. Ліщенко¹, О. М. Бондаренко¹

¹ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О. М. Лук'янової НАМН України», м. Київ

²ДЗ «Луганський державний медичний університет», м. Рівне

У статті наведено дані щодо стресових навантажень сьогодення у населення України, які значно посилились внаслідок емоційних перенапружень (стресів) та скорочення періоду позитивних емоціональних станів. Наявність активних військових дій в країні та, як наслідок, поява прошарку населення зі статусом «переміщені особи», частки населення, що знаходиться/знаходилося в зоні тимчасової окупації, поранених та інвалідизованих серед мирного населення визначили абсолютно нові завдання для адаптаційних систем організму, з якими він не завжди готовий впоратись.

За останні два роки на життя людини в Україні вплинуло поєднання двох «темних сил», а саме – війни та пандемії COVID-19, і цей вплив триває. Війна протягом майже року призвела до: нашарування гострого стресу на вже існуючі проблеми, погіршення соціального становища; примусової зміни місця/країни проживання (часто неодноразово); перебоїв з постачанням якісних харчових продуктів, ліків, дієтичних добавок тощо; порушення контактів «лікар – пацієнт» та, як наслідок, неможливості отримання вчасних та якісних консультацій і лікування.

На тлі зазначених негараздів існують суттєві ризики воєнного часу для вагітних, що можуть стати на заваді сприятливого перебігу та закінчення вагітності. Серед найзначущих – сильна психотравма.

Проблема впливу війни на стан вагітних та результати пологів у нашій країні почали розглядати ще з 2014 р., коли внаслідок агресії Росії на сході країни та в Криму з'явився абсолютно новий прошарок населення – внутрішньо переміщені особи (ВПО) з цих регіонів. На сьогодні до суттєво збільшеного контингенту ВПО додалися ще і переселенці до інших країн у зв'язку з війною з 24 лютого 2022 р.

Перебування вагітної в умовах гострого або довготривалого хронічного стресу негативно впливає на перебіг вагітності, збільшуючи число ускладнень та негативно впливаючи на стан плода і новонародженого.

Вагітність можна також вважати суттєвим адаптаційним навантаженням, що потребує від організму жінки мобілізації механізмів, спрямованих на забезпечення синхронізації між показниками основних систем та сприятливого перебігу процесу гестації та пологів. Навіть за її фізіологічного перебігу вона певно впливає на психіку жінки, а деякі автори розглядають її навіть як кризову ситуацію або як «період психологічної невизначеності». Не можна відкидати й індивідуальні особливості реагування на стрес. Так, ступінь реагування вагітної може бути абсолютно різним залежно від особливостей ситуації.

Одним з ефективних та доступних у воєнний час шляхів профілактики наслідків довготривалого стресу під час гестації є дотація мікроелемента магнію (Mg) у вигляді його пероральних форм з урахуванням біодоступності та добової дози для вагітних. Магній є незамінним у підтримці провідності нервових імпульсів, слугує природним міорелаксантом, який розслаблює гладенькі і скелетні м'язи, має позитивний вплив на функціонування плаценти та ендотелію, забезпечує повноцінний розвиток плода, у синергізмі з іншими корисними речовинами, зокрема вітамінами групи В. Препарати на основі солей магнію з органічними кислотами (оротова кислота, вітамін В6), в яких аніон кислоти слугує «переносником магнію» (ліганд) всередину клітини, характеризуються високою біодоступністю. Важливим у контексті впливу на ЦНС у період війни є те, що магній, вітамін В6 та оротова кислота потенціюють антистресовий ефект одне одного. Наш досвід дозволяє рекомендувати препарат магнію для тривалого використання, починаючи з прегравідарної підготовки, протягом вагітності та лактації, до складу якого входить хелатна форма морського магнію «сімаг 55» (очищений природний морський мінеральний екстракт) з двома провідниками (вітамін В6 та оротова кислота) для забезпечення найвищої біодоступності.

Ключові слова: вагітність, війна, стрес, ускладнення, профілактика, магній, вітамін В6, оротова кислота.

War, stress, pregnancy: how to reconcile problematic issues?

I. A. Zhabchenko, N. G. Korniets, T. M. Kovalenko, S. V. Tertychna-Telyuk, I. S. Lishchenko, O. M. Bondarenko

The article provides data on current stress loads in the population of Ukraine, which have significantly increased as a result of emotional overstrain (stress) and the reduction of periods of positive emotional states. The presence of active military operations in the country and, as a result, the appearance of the population with the status of “displaced persons”; the part of the population that is/was in the zone of temporary occupation; the appearance of the wounded and disabled persons among the civilian population led the completely new tasks for the organism adaptive systems, which it is not always ready to overcome them.

Over the last two year, the life of a person in Ukraine has been affected by a combination of two “dark forces”, namely, the war and the COVID-19 pandemic, and this influence is still continuing. The war for almost a year led to the layering of acute

stress on already existing problems, deterioration of the social situation; forced change of place/country of residence (often repeated changes); interruptions in the supply of quality food products, medicines, dietary supplements, etc.; violation of “doctor-patient” contacts and, as a result, the impossibility of receiving timely and high-quality consultations and treatment. On the background of these problems there are significant risks of wartime for pregnant women, which can hinder the favorable course and termination of pregnancy. Among the most significant difficulties is a severe psychological trauma. The problem of the impact of the war on the pregnant women and the results of childbirth in our country began to be considered since 2014, when as a result of Russia’s aggression in the east of the country and in the Crimea a completely new part of the population appeared – internally displaced persons (IDPs) from these regions. To date, the significantly increased contingent of IDPs has also been joined by those persons who displaced to other countries because of the war from February 24, 2022. The stay of a pregnant woman in conditions of acute or long-term chronic stress negatively affects the course of pregnancy, increasing the number of complications and negatively affecting the condition of the fetus and newborn. Pregnancy can also be considered a significant adaptive load, which requires the woman’s body to mobilize mechanisms for synchronization between indicators of the basic systems and a favorable course of the gestation and childbirth process. Even during its physiological course it has a certain influence on the psychological condition of a woman, and some authors consider it even as a crisis situation, or as a “period of psychological uncertainty”. Individual features of response to stress cannot be dismissed either. Yes, the degree of reaction of a pregnant woman can be completely different depending on the specifics of the situation. One of the effective and available ways to prevent the effects of long-term stress during pregnancy is magnesium (Mg) supplementation in its oral form, taking into account bioavailability and the daily dose for pregnant women. Magnesium is indispensable in maintaining the conduction of nerve impulses, serves as a natural muscle relaxant that relaxes smooth and skeletal muscles, has a positive effect on the functioning of the placenta and endothelium, ensures the full development of the fetus in synergy with other useful substances, in particular B vitamins. The preparations based on magnesium salts with organic acids (orotic acid, vitamin B6), in which the anion of the acid serves as a “magnesium carrier” (ligand) into the cell, are characterized by a high bioavailability. It is important in the context of the impact on the central nervous system during the war that magnesium, vitamin B6 and orotic acid potentiate each other’s anti-stress effect. Our experience allows us to recommend a magnesium preparation for long-term use, starting with pre-gravid preparation, throughout pregnancy and lactation, which includes the chelated form of marine magnesium «Simag 55» (purified natural marine mineral extract) with two conductors (vitamin B6 and orotic acid) to ensure the highest bioavailability.

Keywords: pregnancy, war, stress, complications, prevention, magnesium, vitamin B6, orotic acid.

Стресові навантаження сьогодення у населення нашої країни значно збільшилися внаслідок нашарування важких життєвих ситуацій та впливів. Водночас у житті сучасної людини різко зросли періоди емоційних перенапружень (стресів) та скоротилися періоди позитивних емоційних станів

Наявність активних військових дій у країні та, як наслідок, поява прошарку населення зі статусом «переміщені особи», частки населення, що знаходиться/знаходилось у зоні тимчасової окупації, поранених та інвалідизованих серед мирного населення визначили абсолютно нові завдання для адаптаційних систем організму, з якими він не завжди готовий впоратись.

Не можна також не враховувати й погіршення соціально-економічних умов існування населення, страх невизначеності майбуття, невпевненість у завтрашньому дні (проживання в інших країнах у статусі біженців, відсутність постійних джерел статків, зруйноване житло та втрата майна тощо).

За останні 2 роки на життя людини в Україні вплинуло поєднання двох «темних сил», а саме – війни та пандемії COVID-19, і цей вплив триває.

Так, існування в умовах пандемії понад два роки призвело до:

- існування населення в умовах хронічного стресу та суттєвої особистісної ізоляції;
- втрати соціальних контактів;
- погіршення загального стану здоров’я (лонг-ковід, небажання/неможливість вчасного повноцінного обстеження стану здоров’я, зниження імунітету);
- втрат пильності та відмови від застосування способів профілактики і особистого захисту внаслідок певної втоми від пандемії;
- появи нових викликів, таких, як війна у країні.

Зі свого боку, війна протягом року призвела до нашарування гострого стресу на вже існуючі проблеми, погіршення соціального становища; примусової зміни місця/країни проживання (часто неодноразової); перебоїв з постачанням якісних харчових продуктів, ліків, дієтичних добавок тощо; порушення контактів «лікар – пацієнт» та, як наслідок, неможливості отримання вчасних та якісних консультацій і лікування.

Демографічна ситуація в країні невпинно погіршувалась вже протягом тривалого часу, і ця тенденція значно поглибилась останніми роками. Так, за даними Державного управління статистики, у 2019 р. щомісяця у середньому народжувалося 25,7 тис. немовлят, у 2020 р. – 24,5 тис. малюків, у 2021 р. – 22 тис. дітей, а на січень 2022 р. – 18 тис. новонароджених. У січні 2022 р. (тобто ще до початку активної фази війни) в Україні народилося 18 062 немовляти, що на 18% менше, ніж у січні 2021 р., коли на світ з’явилася 21 931 дитина. У січні 2022 р. у Києві народилося 1934 немовляти, у січні 2021 р. – 2393, а у січні 2020 р. – 2828 дітей.

Невтішними є й подальші прогнози з цього питання. За даними Інституту демографії та соціальних досліджень, населення України до 2030 р. скоротиться у кращому випадку до 35 млн осіб, у найгіршому – до 30 млн; до кінця XXI ст. – до 22 млн (за прогнозами Національної академії наук України).

Війна та вагітність. На тлі зазначених негараздів слід розуміти, що існують суттєві ризики воєнного часу для вагітних, які можуть стати на заваді сприятливого перебігу та закінчення вагітності. Серед найзначущих:

- сильна психотравма, страх;
- проблема прийняття рішення щодо евакуації: що брати, куди їхати, що робити на новому місці, як харчуватися в дорозі, проблеми гігієни та відпочинку, обстріли тощо;

- життя під окупацією: постійний страх смерті та каліцтва, втрати близьких і теперішньої вагітності;
- неможливість медичного нагляду та повноцінного медикаментозного забезпечення;
- насилля та пограбування;
- голодування;
- існування в умовах холоду та примусової іммобілізації (відсутність електропостачання, тепла, зв'язку, життя в підвалах, погребях).

Відповідно у таких умовах спостерігаються негативні наслідки для вагітності, а саме:

- стрес та його психосоматичні наслідки (порушення сну, панічні атаки, підвищена дратівливість, плаксивість, істеричність, підвищення артеріального тиску та температури тіла тощо);
- зниження імунітету (прояви хронічних та гострих інфекцій, особливо дихальних та сечовидільних шляхів, запальні захворювання органів малого таза);
- травми, у тому числі і вогнепальні, опіки, шкірні проблеми, обмороження;
- анемія, що може призводити до зниження імунітету та активації латентних інфекцій, негативного впливу на формування центральної нервової системи (ЦНС) у плода на ранніх етапах розвитку, ризиків септичних ускладнень тощо;
- вітамінно-мінеральний дефіцит (його вплив на розвиток вроджених вад розвитку у плода, патологія нервової системи у матері, негативні наслідки для плода);
- втрата вагітності (мимовільний викидень, зазмерла вагітність, передчасні пологи), у тому числі на тлі тривалого голодування;
- ускладнення вагітності (загроза переривання, плацентарна дисфункція, гіпотрофія плода, внутрішньоутробне інфікування тощо);
- загострення соматичних захворювань внаслідок дефіциту/відсутності ліків постійного застосування, відсутності/обмеження медичної допомоги.

Вагітність і стресові впливи у внутрішньо переміщених осіб (ВПО). Слід відзначити, що проблема впливу війни на стан вагітних та результати пологів у нашій країні почали розглядати ще з 2014 року, коли внаслідок агресивних дій Росії на сході країни та у Криму з'явився абсолютно новий прошарок населення – ВПО з цих регіонів. На сьогодні до суттєво збільшеного контингенту ВПО додалися ще і переселенці до інших країн у зв'язку з повномасштабною військовою агресією РФ з 24 лютого 2022 року. Внаслідок активних бойових дій Росія вигнала з України понад 7,4 млн людей, більшість з яких планує повернутись до країни при покращенні ситуації, 58% з вимушених переселенців потребують фінансової допомоги.

Проведені дослідження за останні 9 років засвідчили, що для більшості ВПО притаманний посттравматичний синдром, який характеризується змінами в емоційній сфері та поведінці й проявляється руйнуванням системи індивідуальних особистісних захистів, що призводить до значних порушень життєдіяльності людини [1].

Перебування вагітної в умовах гострого або довготривалого хронічного стресу негативно впливає на перебіг вагітності, збільшуючи число ускладнень [2–5]. У вагітних, які перебувають у стані довготривалого психоемоційного стресу, значно зростає частота виникнення прееклампсії (46,3%), плацентарної дисфункції (56,65%), невиношування (10,9%) і недоношування (16,6%) вагітності, що зумовлює значне зростання питомої ваги новонароджених (76%) у стані асфіксії різного ступеня [6].

Можуть виникати додаткові психічні розлади, а не лише психоемоційний стрес, тому вивчення психоемоційного стану під час вагітності останніми роками привертає особливу увагу науковців. Підвищення рівня тривожності, порушення сну, депресія є поширеними та часто нерозпізнаними станами, які можуть бути причиною негативних наслідків для здоров'я жінки та її майбутньої дитини [1–5].

За даними наших попередніх досліджень, вагітність у ВПО перебігає на тлі максимального психоемоційного напруження, що є тригером ускладнень під час гестації і пологів. Для вагітних–переміщених осіб притаманний патологічний тип психологічної компоненти гестаційної домінанти, який формується на тлі підвищеної реактивної та особистісної тривожності внаслідок довготривалої дії стресу. Найбільш типовими ускладненнями вагітності у ВПО є раннє формування плацентарної дисфункції з підпороговою концентрацією прогестерону і плацентарного лактогену на тлі відносної гіперестрогенії, що супроводжується гіперпродукуванням стрес-асоційованих гормонів, порушенням кальцієво-магнієвої рівноваги за рахунок гіпомагніємії та виснаженням депо заліза [7, 8].

Водночас слід урахувувати й попередній досвід інших країн щодо перинатальних впливів внаслідок військових дій. Негативний вплив перинатального стресу на стан нервової системи плода і новонародженого проявляється вже у перші хвилини життя низькою оцінкою за шкалою Апгар і низькою масою тіла. У подальшому ці діти зазнають труднощів з адаптацією у колективі, вони часто бувають гіперактивними, схильними до різних фобій.

Військова агресія зумовлює народження, так би мовити, «дітей війни» – невпевнених, зі зниженою самооцінкою, глибоко хворих малят з психічними розладами. Особливості психоемоційного стану таких дітей вивчали німецькі та американські психоаналітики й психіатри, які дійшли висновку про негативний вплив особливою хронічного стресу військового часу на формування особистості майбутньої дитини [5, 9, 10].

Сьогоднішній контингент вагітних має суттєві відмінності від контингенту ВПО, який ми спостерігали у період з 2014 року та до початку повномасштабної війни. Так, вагітні ВПО періоду 2014–2020 рр. виношували вагітність на підконтрольній Україні території вже без впливу безпосереднього військового чинника (обстріли, ракетні удари, бомбардування, окупація тощо), тобто в умовах хронічного довготривалого стресу. До настання у них вагітності вже минув певний час, коли відбулась часткова адаптація до нових умов

існування (організація побуту, знаходження житла та роботи членами родини тощо).

Сьогоднішні ж вагітні в Україні піддаються постійним новим загрозам в їхніх різноманітних комбінаціях прямо тут і зараз, що вимагає великого навантаження на адаптивні системи організму, що часто стають надмірними та призводять до зриву адаптації. Теперішня вагітність у них перебігає на тлі поєднання впливу хронічного стресу до її настання (пандемія, наявність тривалого військового конфлікту з 2014 р. тощо) та на шарування гострого стресу у зв'язку з початком війни та усіх її проявів у житті жінки.

Усі зазначені емоційні перенапруження є передумовами для стресових впливів. Емоційні стреси призводять до стійких порушень відпрацьованих мільйонами років еволюційного розвитку механізмів саморегуляції фізіологічних функцій. В умовах щоденних емоційних перенапружень фізіологічні механізми захисту в окремих суб'єктах стають недостатніми для збереження нормальних фізіологічних реакцій і, як наслідок, порушення механізмів саморегуляції функцій, створюються передумови для розвитку психосоматичних захворювань, насамперед неврозів, імунodefіцитів, гормональних розладів, цукрового діабету, серцево-судинних хвороб, виразкових уражень травного тракту, порушення статевих функцій [1–5, 8].

Особливості реагування на стресові ситуації під час вагітності. Відомо, що жінки більше схильні до розвитку тимчасових психічних розладів у разі впливу зовнішніх чинників (10,2 % проти 6,9 %), тому стрес стає не тільки медико-біологічною, а й соціальною проблемою, оскільки стресові навантаження впливають і на нащадків батьків, які піддалися стресу.

Говорячи про форми реагування на стресогенні чинники, слід враховувати, що їх поділяють на неврози, психофізіологічні хвороби та психосоматичні хвороби.

Основними чинниками, що відіграють значну роль у виникненні психосоматичних та психовегетативних порушень, є характер відповідної стресорної реакції, особливості конституції та генетики особистості, звичні форми захисної поведінки, особливості механізмів психічного захисту та вегетативних взаємовідносин [2, 3].

Вагітність можна також вважати суттєвим адаптаційним навантаженням, що потребує від організму жінки мобілізації механізмів, спрямованих на забезпечення синхронізації між показниками основних систем та сприятливого перебігу процесу гестації та пологів. Навіть за її фізіологічного перебігу вона певно впливає на психіку жінки, а деякі автори розглядають її навіть як кризисну ситуацію або як «період психологічної невизначеності».

Соматично повноцінний організм вагітної в нормальних умовах добре перебудовується відповідно до різних термінів вагітності. Зміни з боку кіркових та підкіркових структур у плода, що розвивається, та розлади функції ендокринних залоз визначають фізіологічні порушення, які спостерігаються протягом вагітності. Однак останні під впливом потужних зовнішніх подразників можуть іноді переростати у хворобливі стани. Цей перехід визначають не тільки сумою зовнішніх дій, але й соматичним станом жінки до вагітності.

У жінок спостерігаються різні типи реакцій на вагітність: від відсутності будь-яких психологічних проблем до невротичного розвитку особистості. Під час і після виникнення надзвичайних ситуацій людина стикається з різними проблемами психічного здоров'я. У деяких навіть виникають додаткові психічні розлади, а не лише психоемоційний стрес [5, 11, 12].

Не можна відкидати й індивідуальні особливості реагування на стрес. Так, ступінь реагування вагітної може бути абсолютно різним залежно від особливостей ситуації: втрата близьких людей; втрата житла, майна; реакція на втрати знайомих людей, на їхні негаразди під час війни; реакція на новини щодо війни та її наслідків в інтернеті, по телебаченню, з розповідей очевидців тощо. Це залежить від психотипу особистості, стійкості нервової системи до стресу, стану загального здоров'я, умов існування на даний момент.

Шляхи профілактики впливу довготривалого стресу на вагітних під час війни. Ураховуючи все, зазначене вище, перед акушерами-гінекологами та сімейними лікарями постає питання профілактики негативних впливів тривалого хронічного стресу на перебіг вагітності та стан плода і новонародженого в умовах воєнного часу. У числі інших причин (голодування, нестача основних мікронутрієнтів, відсутність вчасної діагностики проблем та можливостей щодо медичної допомоги тощо) саме стрес може зумовити розвиток таких ускладнень гестації, як передчасне переривання вагітності (мимовільні аборти, завмерла вагітність, передчасні пологи) та розвиток затримки росту плода (ЗРП) і плацентарної дисфункції [7, 8, 13].

Одним з ефективних та доступних у воєнний час шляхів профілактики наслідків довготривалого стресу під час гестації є дотація магнію (Mg) у вигляді його пероральних форм з урахуванням біодоступності та добової дози для вагітних. На користь такого підходу говорить і той факт, що, на жаль, велика кількість жінок вступає у вагітність вже з існуючим дефіцитом магнію, який посилюється в період гестації за рахунок зростання потреб матері та плода [14–16]. Крім цього, у вагітних спостерігається підвищена екскреція мінералу з сечею – на 20%, за даними L. Spätling et al. (2017) [17].

Магній є одним із основних елементів, які відіграють головну роль у забезпеченні важливих біохімічних та фізіологічних процесів в організмі людини. Він бере участь в енергетичному, пластичному та електролітному обміні, стимулює багато клітинних процесів. Фізіологічно обмін магнію в організмі є обов'язковою умовою здоров'я людини. ВООЗ у 1994 р. класифікувала недостатність магнію як захворювання, що має свій код у МКХ-10: E61.3.

Поширеність дефіциту магнію серед населення коливається від 16 до 42% (один із найпоширеніших видів нутрієнтного дефіциту в популяції), що не може не позначитися на якості перебігу вагітності. Для жінок дітородного віку потреба в магнії, за умови вихідного нормального його вмісту, становить 280–300 мг/добу, для жінок у період вагітності – 350 мг/добу, у період лактації – 390 мг/добу. Щоденна потреба в магнії зростає додатково на 150 мг за нормальної маси тіла та до

200–250 мг – за надлишкової маси тіла під час вагітності [18].

Магній є незамінним у підтриманні провідності нервових імпульсів, слугує природним міорелаксантом, який розслаблює гладенькі і скелетні м'язи. Саме ці його властивості стають у пригоді під час появи таких так званих поширених симптомів вагітності, як крампі та судоми у м'язах ніг, що стало підґрунтям для включення рекомендацій із застосування магнію у вагітних у нормативні документи ВООЗ та МОЗ України в останні роки [19–21].

Гіпомагніємія у матері може призводити до порушення функції плаценти і, як наслідок, затримки росту плода та його дистресу [22, 23]. Крім того, доведено, що гіпомагніємія у матері під час вагітності призводить до порушення когнітивних функцій у дитини у подальшому житті [24].

Дефіцит магнію може стати причиною ендотеліальних порушень та, як наслідок, розвитку прееклампсії, водночас він негативно позначається на стані сполучної тканини, особливо у жінок з її недиференційованою дисплазією (НДСТ), а це вже сприяє розвитку істміко-цервікальної недостатності та втраті вагітності [25–27].

Це особливо важливо, оскільки саме в період воєнного часу та демографічної кризи у державі кожна вагітність є дуже цінною, і прикладається багато зусиль для її виношування та сприятливого закінчення.

Фахівці відзначають певне зростання частоти передчасного переривання вагітності за останній рік на тлі загального зменшення кількості вагітностей та пологів. На цьому тлі набуває особливого значення також застосування як пероральних препаратів магнію як профілактичного засобу протягом вагітності, так і інфузійних форм сульфату магнію при вираженій загрозі передчасних пологів задля профілактики мозкових катастроф у потенційно недоношених новонароджених.

Значна кількість досліджень доводить зниження ризику та попередження розвитку дитячого церебрального паралічу та кроволивів у головний мозок новонародженого на тлі терапії сульфатом магнію [28–30]. Крім того, вивчено та доведено нейропротекторну дію сульфату магнію з метою профілактики та лікування еклампсії й прееклампсії за рахунок попередження процесів нейрозапалення та набряку головного мозку [31].

Слід також зауважити, що під час воєнного часу посилюється полідефіцит вітамінів та мікроелементів у населення за рахунок незбалансованого та нерегулярного харчування, а іноді й голодування, що має найбільший негативний вплив саме під час вагітності. Дефіцит вітамінів групи В та вітаміну D у поєднанні з нестачею заліза, магнію, йоду спричиняють найбільші негаразди щодо розвитку плода та перебігу вагітності. Тому дуже важливим є комплексне споживання цих речовин як з продуктами харчування, так і у формі дієтичних добавок та лікарських засобів з етапу прегравідарної підготовки, протягом вагітності та періоду лактації [19–21].

Дефіцит піридоксину (вітаміну В6) під час вагітності проявляється нудотою, наполегливим блюванням, зниженням апетиту, дратівливістю, безсонням,

а його призначення зменшує ці явища [32]. Вітамін В6 є виключно важливим для роботи нервової системи, незамінним у комплексному лікуванні стресів, депресивних і судомних станів, низки неврологічних патологій, нудоти і блювання (за його дефіциту порушується утворення γ -аміномасляної кислоти (ГАМК) в тканинах мозку, внаслідок чого підвищується збудливість нервової системи). За дефіциту піридоксину у вагітних можуть виникнути депресія, психози, підвищена дратівливість. Добова потреба жінки у вітаміні В6 у період вагітності і лактації становить 2,1–2,3 мг.

Ознаки нестачі вітаміну В6 більше виражені при дефіциті магнію (Mg) в організмі, оскільки цей мікроелемент потрібний для активації піридоксинзалежних ферментативних систем. Терапевтичні ефекти препаратів з Mg і піридоксином є результатом синергічної дії обох активних інгредієнтів. Одночасне застосування піридоксину і Mg покращує абсорбцію останнього у кишечнику, полегшує його трансмембранне проникнення до клітин внаслідок утворення хелатного комплексу вітамін В6–Mg – амінокислоти, яка підвищує концентрацію Mg у плазмі крові й еритроцитах, а також знижує його екскрецію з сечею. Застосування препаратів, що містять вітамін В6 і Mg, при ранніх гестозах є патогенетично обґрунтованим [15, 32].

Ще одним, менш відомим, але не менш значущим, предстанником вітамінів групи В є оротова кислота (ОК), або вітамін В13. Вона бере участь в обміні білка і фосфоліпідів, впливає на ріст і розвиток клітин і тканин, особливо м'язової тканини (за рахунок синтезу РНК), чим стимулює білковий обмін. Також ОК бере участь у каскаді перетворень фолієвої і пантотенової кислот, у метаболізмі ціанокобаламіну, синтезі амінокислоти метіоніну, утилізації глюкози, синтезі рибози, створенні і підтриманні резервів аденозинтрифосфату (АТФ), утворенні резервів м'язового карнозину.

Оскільки ОК також сприяє зниженню рівня кортизолу, вона справляє ще й антистресовий ефект, що вкрай важливо у наш тривожний час. На сьогодні з'явилися дані щодо її ролі у підвищенні фертильності та сприянні розвитку плода [15, 33].

Препарати на основі солей магнію з органічними кислотами (оротова кислота), у яких аніон кислоти слугує «переносником магнію» (ліганд) всередину клітини, характеризуються високою біодоступністю. ОК має спорідненість з низкою молекул метаболома людини (сукупність всіх низькомолекулярних речовин з молекулярною масою ≤ 1000 дальтон, що знаходяться в клітинах і тканинах організму). Крім того, ОК впливає на фермент N-ацетилглюкозамінтрансферази, інгібування внутрішньоклітинної фосфодіестерази і модулювання коферменту PQQ з протизапальним та антиоксидантним ефектами [15, 33].

Магній є в основному внутрішньоклітинним катіоном, його внутрішньоклітинна концентрація у понад 10 разів перевищує цей показник у плазмі крові. У той самий час основна частина внутрішньоклітинного Mg знаходиться у мітохондріях, 90% – у комп-

лексі з АТФ, де і чинить свою дію. Дефіцит АТФ призводить до втрати Mg, і саме ОК здатна підвищувати вміст АТФ і діяти як фіксатор Mg у клітинах (Mg-fixing agent) [34]. Важливим у контексті впливу на ЦНС у період війни є те, що Mg та ОК потенціюють антистресовий ефект одне одного.

Наш клінічний та науковий досвід дозволяє рекомендувати у якості препарату Mg для тривалого використання, починаючи з прегравідарної підготовки, протягом вагітності та лактації, Прегнемаг (Біхелс, Україна), до складу якого входить хелатна форма морського Mg «сімаг 55» (очищений природний морський мінеральний екстракт) з двома провідниками (вітамін B6 та ОК) для забезпечення найвищої біодоступності: 300 мг (150 мг × 2) елементарного Mg на добу + 25 мг ОК + 2,7 мг вітаміну B6.

Препарат вживають двічі на добу у формі пероральних капсул, що є зручним та ефективним. Слід поінформувати пацієнтку щодо необхідності роботи інтервал 2–3 год між вживанням Прегнемагу та препаратів заліза та/або кальцію для кращого засвоєння та запобігання побічним ефектам.

ВИСНОВКИ

Підсумовуючи викладене вище, слід рекомендувати застосування препаратів магнію з високою біодоступністю та хорошим профілем безпеки (Прегнемаг), починаючи з етапу прегравідарної підготовки, протягом усієї вагітності та під час лактації. Такий підхід дозволить запобігти розвитку гіпомагніємії з усіма негативними наслідками для матері та дитини і позитивно вплинути на стан ЦНС вагітної та плода під час війни.

Відомості про авторів

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

ORCID: 0000-0001-5622-5813

Корнієць Нелля Григорівна – канд. мед. наук, доцент, завідувачка, кафедра акушерства та гінекології, ДЗ «Луганський державний медичний університет», м. Рівне; тел.: (050) 672-07-10. *E-mail: KornietsNellia@gmail.com*

ORCID: 0000-0002-2816-1995

Коваленко Тамара Миколаївна – канд. наук з фіз. вих., старший науковий співробітник, відділення патології вагітності та пологів ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України», м. Київ; тел.: (044) 483-80-59. *E-mail: tomak1405@gmail.com*

ORCID: 0000-0001-7999-7066

Тертична-Телок Світлана Вікторівна – канд. мед. наук, асистентка, кафедра акушерства та гінекології, ДЗ «Луганський державний медичний університет», м. Рівне; тел.: (050) 622-04-43. *E-mail: svetlana.tertichnaya@gmail.com*

ORCID: 0000-0001-6759-7604

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

ORCID: 0000-0002-0124-765X

Бондаренко Олена Миколаївна – канд. мед. наук, старший науковий співробітник, відділення патології вагітності та пологів, ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України», м. Київ; тел.: (044) 483-80-59. *E-mail: helenabondarenki@gmail.com*

ORCID: 0000-0001-7891-4492

Information about the authors

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

ORCID: 0000-0001-5622-5813

Korniets Nellya G. – MD, PhD, Associate Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology, SI «Luhansk State Medical University», Rivne; tel.: (050) 672-07-10. *E-mail: KornietsNellia@gmail.com*

ORCID: 0000-0002-2816-1995

Kovalenko Tamara M. – PhD, Senior Researcher, Department of Pathology of Pregnancy and Childbirth, State Institution «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after Acad. O.M. Lukyanova National Academy of Sciences of Ukraine», Kyiv; tel.: (044) 483-80-59. *E-mail: tomak1405@gmail.com*

ORCID: 0000-0001-7999-7066

Tertychna-Teliuk Svitlana V. – MD, PhD, Assistant of Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, SI «Luhansk State Medical University», Rivne; tel.: (050) 622-04-43. *E-mail: svetlana.tertichnaya@gmail.com*

ORCID: 0000-0001-6759-7604

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

ORCID: 0000-0002-0124-765X

Bondarenko Olena M. – MD, PhD, Senior Researcher, Department of Pathology of Pregnancy and Childbirth, State Institution «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after Acad. O.M. Lukyanova National Academy of Sciences of Ukraine», Kyiv; tel.: (044) 483-80-59. *E-mail: helenabondarenki@gmail.com*

ORCID: 0000-0001-7891-4492

КАПСУЛИ Прегнемаг

Морський Mg

B6 | B13



З метою покращення загального стану у жінок з дефіцитом магнію та вітамінів B6 і B13, при вагітності.

Скорочена інструкція до застосування. 1 капсула Прегнемаг містить: морський магній «Simag 55» – 272 мг (mg) (в перерахунку на магній – 150 мг (mg), що відповідає (40 %*), оротова кислота (віт. B13) – 25 мг (mg), піридоксину гідрохлорид (віт. B6) – 2,7 мг (mg) (що відповідає 193 %*). **Морський магній** (Simag 55) виробництва Франції, що входить до складу «Прегнемаг» – це очищений природний морський мінеральний екстракт. Добова потреба у магнії для жінок становить 280–300 мг (mg), а у період вагітності і лактації збільшується на 20-30% – до 340-355 мг (mg). **Рекомендації щодо застосування:** рекомендовано приймати до раціону харчування як додаткове джерело біологічно активних речовин з метою покращення загального стану у жінок з дефіцитом магнію та вітамінів B6 і B13, при вагітності, а також, як загальнозміцнювальний засіб, що сприятливо впливає на стан нервової системи. Також може бути рекомендований особам з хронічною фізичною і розумовою втомою, дратівливістю, підвищеним ризиком стресу, депресією та розладами сну. Вживання дієтичної добавки при серцево-судинних захворюваннях, таких як артеріальна гіпертензія (АГ), застійна серцева недостатність, аритмія серця, у хворих, які одужують після перелому кісток, та у складі комплексного лікування при остеопорозі тільки за рекомендацією лікаря. **Спосіб застосування та рекомендована добова доза:** вживати дорослим по 1 капсулі 2 рази на добу після прийому їжі, капсули слід ковтати не розжовуючи, запиваючи достатньою кількістю питної води. Перед застосуванням рекомендована консультація лікаря. **Застереження щодо застосування:** не перевищувати рекомендовану добову дозу. Дієтичну добавку не слід використовувати як заміну повноцінного раціону харчування. **Протипоказання щодо застосування:** підвищена індивідуальна чутливість до будь-якого з компонентів, діти віком до 12 років, гломерулонефрит або пієлонефрит в стадії загострення.

Дієтична довадка «Прегнемаг». Не є лікарським засобом. Без ГМО. Інформація про дієтичну добавку «Прегнемаг» призначена виключно для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників, для розповсюдження на спеціалізованих конференціях, симпозиумах та семінарах медичної тематики. Розповсюдження цієї інформації будь-якими способами, які дають доступ до неї невизначеному колу осіб – заборонено.



ПІДПРИЄМСТВО
ГАРАНТ 2021

НАДІЙНИЙ ДІЛОВИЙ ПАРТНЕР ТА
ВІСРІВЬ СТАБІЛЬНОЇ ДИНАМІКИ РОЗВИТКУ



ПОСИЛАННЯ

- Kutko YY, Panchenko OA, Lynev AN. Posttraumatycheskoe stressovoe rasstroistvo u perenesshykh voennui konflikt. Klynycheskaia dynamika, dyahnostyka, lechenye y reabyltatsiya. Ukr med chasopys. 2016;111(1):24-7.
- Astakhov VM, Batsuleva OV, Puz YV. Methods of psychodiagnostics of an individual psychological personality woman in an obstetric-gynecologic clinic. Donetsk: Nord-Press; 2010, p. 133-9.
- Astakhov VM, Batsuleva OV, Puz YuV. Psychological support of pregnant women in modern conditions. Women's Health. 2014;90(4):58-61.
- Ancheva IA. Psychoprevention of stress during pregnancy and childbirth. Health Woman. 2017;5(121):32-4.
- Malaspina D, Corcoran C, Kleinhaus KR, Perrin MC, Fennig S, Nahon D, et al. Acute maternal stress in pregnancy and schizophrenia in offspring: a cohort prospective study. BMC Psychiatry. 2008; 8:71. doi: 10.1186/1471-244X-8-71.
- Vdovychenko YuP, Zhuk SY, Shchurevskaia OD. Support for pregnancy and childbirth in conditions of social stress: method recom. 2014. 42 p.
- Zhabchenko IA, Korniets NH, Tertychna-Teliuk SV, Kovalenko TM. Periodic aspects of maintaining pregnancy against the background of chronic stress. Rep Endocrinol. 2019;1(45):3-6.
- Tsymbaliuk VI. Obstetrics and Gynecology help to save women's reproductive health in armed conflicts (monografia). Lviv; 2020, p. 71-81.
- Brekhman HI. Sotsyalnoe okruzhnye prenatalnoho rebenka: constructive and destructive aspects. Zhinochy Likar. 2012;3(41):28-33.
- Brekhman G, Fedor-Freybergh P. Phenomenon of violence (From domestic to global). View from a position of prenatal and perinatal psychology and medicine. Haifa: News Agali; 2017. 240 p.
- Giardinelli L, Innocenti A, Benni L, Stefanini MC, Lino G, Lunardi C, et al. Depression and anxiety in perinatal period: prevalence and risk factors in an Italian sample. Arch. Women's Ment Health. 2012;15(1):21-30.
- Keren M, Keren N, Eden A, Tsangen S, Weizman A, Zalsman G. The complex impact of five years of stress related to life-threatening events on pregnancy outcomes: a preliminary retrospective study. Eur Psychiatry. 2015;30(2):317-21. doi: 10.1016/j.eurpsy.2014.10.004.
- Zhabchenko IA, Lishchenko IS. Stopping the growth of the fruit yak uskladnennia postkovidnoho endothelitu: causes, consequences, ways of prevention (view literature). Reproductive Endocrinol. 2022;3(65):44-52.
- Vlyiaet LY. soderzhanye mahnyia na techenye beremennosti: mnenye ekspertov. Med Aspekty Zdorovia Zhenshchyny. 2017;3(108):10-3.
- Zhabchenko IA. Magnesium in midwifery practice: known facts and new possibilities. Honey Aspects of Women's Health. 2019;122-123(1-2):32-8.
- Lisitsyna OY, Khilkevich EH. The use of manna preparations during pregnancy. Man and medicine. 2018;102(7):28-32.
- Spätting L, Classen H-G, Kisters K, Liebscher U, Rylander R, Vierling W, et al. Supplementation of Magnesium in Pregnancy. J Preg Child Health. 2017;4:302. doi:10.4172/2376-127X.1000302.
- Zhabchenko IA, Sydmac OR, Lishchenko IS, Bondarenko OM. Peculiarities of micronutrient metabolism in obese pregnant women (literature review). Zaporizhzhia Med J. 2021; 126 (3): 446-53.
- World Health Organization. WHO recommendations on antenatal care for a positive pregnancy experience. Geneva: WHO; 2017. 120 p.
- Ministry of Health of Ukraine. Standards of medical care "Normal pregnancy" [Internet]. 2022. Order No. 1437. 2022 Aug 09. Available from: <https://www.dec.gov.ua/mtd/normalnavagitnist/>.
- World Health Organization. Nutritional interventions update: Multiple micronutrient supplements during pregnancy. WHO antenatal care recommendations for a positive pregnancy experience. Geneva; WHO; 2020. 34 p.
- Schlegel RN, Cuffe JS, Moritz KM, Paravicini TM. Maternal hypomagnesemia causes placental abnormalities and fetal and postnatal mortality. Placenta. 2015;36(7):750-8. doi: 10.1016/j.placenta.2015.03.011.
- Rosner JY, Gupta M, McGill M, Xue X, Chatterjee PK, Yoshida-Hay M, et al. Magnesium deficiency during pregnancy in mice impairs placental size and function. Placenta. 2016;39:87-93. doi: 10.1016/j.placenta.2016.01.009.
- Schlegel RN, Spiers JG, Moritz KM, Cullen CL, Björkman ST, Paravicini TM. Maternal hypomagnesemia alters hippocampal NMDAR subunit expression and programs anxiety-like behaviour in adult offspring. Behav Brain Res. 2017;328:39-47. doi: 10.1016/j.bbr.2017.04.009.
- Dalton LM, Ni FhLoinn DM, Gaydadzhieva GT. Magnesium in pregnancy. Nutr Rev. 2016;74(9):549-57.
- Goker TU, Tasdemir N, Kilic S, Abali R, Celik C, Gulerman HC. Alterations of ionized and total magnesium levels in pregnant women with gestational diabetes mellitus. Gynecol Obstet Invest. 2015;79(1):19-24. doi: 10.1159/000365813.
- Tovstanovska VA, Alatorskikh AE. The prospect of using large and vitamin V6 preparations in pregnant women with undifferentiated connective tissue dysplasia. News Med Pharmacia. 2018;665:6-10.
- Dolinsky BM, Ippolito DL, Tinnemore D, Stallings JD, Zelig CM, Napolitano PG. The effect of magnesium sulfate on the activity of matrix metalloproteinase-9 in fetal cord plasma and human umbilical vein endothelial cells. Am J Obstet Gynecol. 2010;203(4):371.e1-5. doi: 10.1016/j.ajog.2010.06.012.
- Gano D, Ho ML, Partridge JC, Glass HC, Xu D, Barkovich AJ, et al. Antenatal Exposure to Magnesium Sulfate Is Associated with Reduced Cerebellar Hemorrhage in Preterm Newborns. J Pediatr. 2016;178:68-74. doi: 10.1016/j.jpeds.2016.06.053.
- Crowther CA, Middleton PF, Voysey M, Askie L, Duley L, Pryde PG, et al. Assessing the neuroprotective benefits for babies of antenatal magnesium sulphate: An individual participant data meta-analysis. PLoS Med. 2017;14(10):e1002398. doi: 10.1371/journal.pmed.1002398.
- Li X, Han X, Yang J, Bao J, Di X, Zhang G, et al. Magnesium Sulfate Provides Neuroprotection in Eclampsia-Like Seizure Model by Ameliorating Neuroinflammation and Brain Edema. Mol Neurobiol. 2017;54(10):7938-48. doi: 10.1007/s12035-016-0278-4.
- Zhabchenko YuA, Lushchenko YuS, Kovalenko TN, Vinska AA. Early pre-eclampsia as a cause of severe neurological disorders in onset: a review of the literature and a clinical case. Rep Med. 2022;52(3):87-95.
- Jellinek H, Takacs E. Morphological aspects of the effects of orotic acid and magnesium orotate on hypercholesterolemia in rabbits. Arzneimittelforschung. 1995;45(8):836-42.
- Classen HG. Magnesium orotate: Experimental and clinical evidence. Rom J Intern Med. 2004;42(3):491-501.

Стаття надійшла до редакції 18.01.2023. – Дата першого рішення 24.01.2023. – Стаття подана до друку 14.02.2023

Obstetrical and perinatal consequences of birth in women depending on the term of gestation

V. G. Siusiuka¹, N. Yu. Boguslavskaya², O. D. Kyrylyuk², A. O. Shevchenko¹, O. V. Babinchuk², O. I. Bachurina², L. V. Kyrychenko²

¹Zaporizhzhia State Medical University

²MNE «Regional Perinatal Center» ZRC

The objective: to analyze peculiarities of pregnancy course, childbirth and the condition of newborns in women, depending on the gestation period on the basis of clinical and statistical analysis.

Materials and methods. An analysis of pregnancy course, childbirth and perinatal outcomes has been carried out in 137 pregnant women. Patients were divided into 2 groups depending on the gestational age: 41 patients (I group) delivered in 37–40 weeks of gestation and 96 patients (II group) – in 41–42 weeks of pregnancy. Functional assessment of the fetal condition was performed using a cardiotocographic examination with cardiomonitors «Oxford Team 8000» and Hewlett Packard according to the generally accepted method, ultrasound examination – by ultrasound machine «Biomedica Au-530» with a linear sensor of 3.5 MHz frequency. Variational and statistical processing of the results has been carried out using licensed standard packages of multivariate statistical analysis application programs «STATISTICA 13».

Results. An evaluation of anamnestic data allowed to establish that the majority of patients in the II group (53.13 %) had extragenital pathology that was in 2 times more than in the I group (24.39 %). The frequency of chronic salpingo-oophoritis was also significantly higher in the II group compared to the I one (12.50 % and 2.44 %, respectively), and such pathology as uterine leiomyoma (7.29 %) and cervical dysplasia (4.17 %) were diagnosed only among the women in the II group.

A higher rate of pregnancy loss, anemia during pregnancy and disorders of uteroplacental bloodflow in patients in the II group was determined. The frequency of obstetric complications in the II group was in 4 times higher compared to the I group. This had a direct impact on the increase in the rate of cesarean section and vacuum extraction of fetus. Thus, fetal distress during childbirth was diagnosed in 13.54 % of women in the II group and in 7.32 % in the I group, and the weakness of labor activity (8,3 %) and clinically contracted pelvis (5.21 %) were determined only in the II group.

Trauma of the birth canal was found in 37.5 % of women in the II group, which was almost 4 times higher than in the group I (9.76 %). The frequency of postpartum bleeding was also higher in the group II (15.6 %) and exceeded the indicator in the I group (4.88 %) in 3 times.

The signs of prolonged pregnancy were found in 7.32 % newborns in the I group and 13.54 % – in the II group. It should be noted that the clinical features of early adaptation, which are characterized by a low Apgar score at birth, as well as higher morbidity, including high frequency of damage to the nervous system were determined in the newborns in the II group.

Conclusions. Results of the study indicate the importance of constitutional and age characteristics, as well as concomitant somatic pathology and genital inflammatory diseases in women with a delivery date of 41–42 weeks of pregnancy, which can increase the probability of postterm pregnancy in these women. According to the results of the comparative analysis in the research groups, depending on the date of delivery, the predominance of obstetric and perinatal complications was established in women who delivered at 41–42 weeks of pregnancy compared to women who had labor at 37–40 weeks.

A high rate of obstetric complications (anomalies of uterine activity in labor, fetal distress, clinically contracted pelvis) had a direct impact on the increase in a percentage of operative delivery (vacuum extraction of a fetus and caesarean sections). Babies born at 41–42 weeks had clinical features of early adaptation, characterized by a low Apgar score, higher morbidity and frequent damage of the nervous system compared to newborns with gestation period of 37–40 weeks.

Keywords: pregnancy, gestation period, prolonged pregnancy, obstetric and perinatal complications, operative delivery.

Акушерські та перинатальні наслідки розродження жінок залежно від терміну гестації

V. G. Siusiuka, N. Yu. Boguslavskaya, O. D. Kyrylyuk, A. O. Shevchenko, O. V. Babinchuk, O. I. Bachurina, L. V. Kyrychenko

Мета дослідження: аналіз особливостей перебігу вагітності, пологів та стану новонароджених у жінок залежно від терміну гестації на підставі клініко-статистичного аналізу.

Матеріали та методи. Проведено аналіз особливостей перебігу вагітності, пологів і перинатальних наслідків розродження 137 вагітних, які розподілені на дві групи: 41 пацієнтка (I група) – розроджені у терміні гестації 37–40 тиж та 96 пацієнток (II група) – розроджені у терміні гестації 41–42 тиж вагітності.

Функціональне оцінювання стану плода проводили з використанням кардіотокографічного дослідження на кардіомоніторі «OxfordTeam 8000» і HewlettPackard за загальноприйнятою методикою, а також ультразвукового дослідження на апараті «Biomedica Au-530» з використанням лінійного датчика з частотою 3,5 МГц. Варіаційно-статистичне оброблення результатів здійснювали з використанням ліцензованих стандартних пакетів прикладних програм багатовимірного статистичного аналізу «STATISTICA 13».

Результати. Оцінювання анамнестичних даних у групах дослідження дозволило встановити, що частота екстрагенітальної патології серед пацієнток II групи становила 53,13 % та була у 2 рази вищою, ніж у I групі (24,39 %). Частота хронічного сальпінгофориту також була значно вищою у II групі порівняно з I групою (12,50 % і 2,44 % відповідно), а така патологія, як лейоміома матки (7,29 %) та дисплазія шийки матки (4,17 %), спостерігалася лише серед жінок II групи. Привертає на себе увагу більш висока частота невиношування, анемії під час вагітності та порушення матково-плацентарного кровотоку серед пацієнток II групи. Частота ускладнень перебігу пологів у II групі була у 4 рази вищою порівняно з I групою. Це мало безпосередній вплив на зростання частоти кесарева розтину та вакуум-екстракції плода. Так, дистрес плода під час пологів діагностовано у 13,54 % жінок у II групі та у 7,32 % – у I групі, а слабкість пологової діяльності (8,3 %) та клінічно вузький таз (5,21 %) виявляли лише у II групі.

У 37,5% випадків спостерігалася травма пологових шляхів серед жінок II групи, що майже у 4 рази перевищувало відповідний показник I групи (9,76 %). Частота післяпологової кровотечі також була вищою у II групі (15,63 %) та у 3 рази перевищувала показник у I групі (4,88 %).

У 7,32 % новонароджених I групи та 13,54 % – II групи були виявлені характерні ознаки переносування. Слід зазначити, що у II групі новонароджені мали клінічні особливості ранньої адаптації, які характеризуються низькою оцінкою за шкалою Апгар при народженні, а також більш високою захворюваністю, зокрема високою частотою ураження нервової системи.

Висновки. Результати проведеного дослідження свідчать про значення конституційних і вікових особливостей, а також супутньої соматичної патології та генітальних запальних захворювань у жінок з терміном розродження 41–42 тиж вагітності, що може збільшити ймовірність переносування у даного контингенту. За результатами порівняльного аналізу у групах дослідження залежно від терміну розродження встановлено переважання акушерських та перинатальних ускладнень у жінок, розроджених у терміні 41–42 тиж вагітності, порівняно з жінками, пологи у яких відбулись у 37–40 тиж.

Висока частота акушерських ускладнень (аномалії пологової діяльності, дистрес плода, клінічно вузький таз) мала безпосередній вплив на збільшення відсотка оперативного розродження (вакуум-екстракція плода і кесарів розтин). Немовлята, народжені жінками у термін 41–42 тиж, мають клінічні особливості ранньої адаптації, що характеризуються низькою оцінкою за шкалою Апгар, більш високою захворюваністю і частим ураженням нервової системи, порівняно з новонародженими жінок, термін розродження яких становив 37–40 тиж.

Ключові слова: вагітність, термін гестації, переносування вагітності, акушерські та перинатальні ускладнення, оперативне розродження.

Perinatal morbidity and mortality reach their lowest point at 37–41 birth weeks, increasing with the deviation of gestational age, both for premature and for full-term pregnancies. The risks of complications during childbirth increase also [1–4].

When gestational period reaches 37 weeks of pregnancy it is considered to be «full-term» [1]. Accordingly, spontaneous onset and progression of labor at 37–41+6 weeks of pregnancy in occipital presentation of the fetus is considered as a physiological (normal) birth, provided that its course occurred without complications during the entire period of childbirth, with a satisfactory condition of the mother and newborn after childbirth [5]. A prolonged pregnancy lasts more than 42 full weeks (from the first day of the last normal menstrual cycle) [6–10]. Therefore, today, in order to prevent prolonged pregnancy, it is advisable to be hospitalized at the 41st week, which provides an opportunity to conduct a timely examination of the condition of a fetus and determine the tactics of childbirth [11]. Up to 10 % of pregnancies last more than 294 days (42 weeks) according to the Cochrane meta-analysis [1].

In a systematic review of 15 million pregnancies in high-income countries, the risk of stillbirth increased with gestational age from 0.11 per 1,000 births at 37 weeks' gestation to 3.18 per 1,000 births at 42 weeks' gestation. The risk of neonatal death was almost twice as high in pregnancies that lasted more than 41 weeks compared to 38–41 weeks [12]. In a large retrospective cohort study in the United States that included 5.4 million pregnancies of low-risk women who delivered at 39 to 41 weeks, the overall risks of adverse neonatal outcomes (Apgar score less than 5 at 5 minutes, ancillary ventilation longer than 6 hours, neonatal convulsions or neonatal mortality), as well as an adverse maternal outcome (hospitalization to the intensive care unit, blood transfusion, uterine rupture, or unplanned hysterectomy) increased from 39 to 41 weeks [3].

Prolonged pregnancy is one of the problems in obstetrics of great scientific and practical interest [13]. The problem of delayed pregnancy and late childbirth is explained by a large percentage of complications during pregnancy, childbirth and in the postpartum period [7–10, 14]. In recent decades scientists have been constantly expanding their understanding of the metabolic aspects of the pathogenesis of prolonged pregnancy. Thus, it was established that a whole cascade of biochemical, genetic, and immunological processes is launched, which ultimately lead to the formation of this pathology [15]. A clear connection between the level of homocysteine in blood plasma and obstetric complications, including when carrying has been established. Today, the study of the level of homocysteine in blood plasma of women whose pregnancy is complicated by preeclampsia, premature birth, fetal growth retardation, and also during pregnancy is relevant [16].

The risk groups for carrying a pregnancy include: first-time pregnant women; women of early and late reproductive age; pregnant women who had a history of late childbirth; pregnant women with metabolic disorders detected before pregnancy; pregnant women with frequent infectious diseases in childhood; women with chronic diseases of the cardiovascular system and digestive tract; pregnant women with inflammatory diseases of the female genital organs and background diseases of the cervix [17].

Prolonged pregnancy is associated with adverse consequences for the offspring. It should also be noted about the long-term consequences for such children, namely disorders of nervous development. Neurodevelopmental disorders were intellectual disability, epilepsy, delayed psychomotor development, and cerebral palsy [18–21].

Violation of the placental functions against the background of pregnancy is one of the main causes of perinatal morbidity and mortality in pregnancy. At a

gestation period of more than 41 weeks, the condition of fetus is disturbed, the number of newborns with asphyxia increases, and the course of neonatal period worsens. Thus, timely diagnosis and forecasting of prolonged pregnancy is important for choosing terms and methods of delivery in order to improve perinatal outcomes [22].

The objective: to analyze peculiarities of pregnancy course, childbirth and the condition of newborns in women, depending on the gestation period on the basis of clinical and statistical analysis.

MATERIALS AND METHODS

An analysis of pregnancy course characteristics, childbirth and perinatal consequences of childbirth has been carried out in 137 pregnant women. The study was carried out in the Zaporizhzhya Regional Perinatal Center of the Zaporizhzhya Regional Council. Patients were divided into 2 groups depending on the gestational age: Group I included 41 patients (births at 37-40 weeks of gestation), Group II – 96 patients (births at 41-42 weeks of pregnancy). The average age of pregnant women in the group I was 27.19±0.48 years, and in the group II – 27.54±0.75 years (p 0.05).

Functional assessment of the fetal condition was performed using a cardiotocographic study on the «Oxford Team 8000» and Hewlett Packard card iomonitor according to the generally accepted method, as well as an ultrasound study on the «Biomedica Au-530» device using a linear sensor with a frequency of 3.5 MHz.

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

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

RESULTS AND THEIR DISCUSSION

Evaluation of anamnestic data allowed to establish that the vast majority of patients in the II group (53.13 %) had extragenital pathology (EGP). The corresponding indicator in the group I was 2 times lower and amounted to 24.39 %. In the structure of concomitant pathology of the groups I and II, alimentary and constitutional obesity (9.76 % and 21.88 %, respectively; p<0.05) and chronic pyelonephritis (2.44 % and 7.29 %, respectively) prevailed.

During the analysis of menstrual function in women of the II group, it was found that 10 patients (10.4 %) had a later onset of menstruation, menstrual cycle disorders in 45 (46.88 %). Among pregnant women of the I group, similar indicators were 3 (7.3 %) and 16 (39.02 %) respectively.

Among gynecological pathologies, ectopy of cylindrical epithelium was the most common in anamnesis, namely in 42 % of patients in group I and in 39.0 % in group II. Chronic salpingo-oophoritis (2.44 %

and 12.50 %, respectively) and ovarian cyst (7.32 % and 4.17 %, respectively) occurred among the diseases of other pathology, both in I and II groups. Pathologies such as uterine leiomyoma (7.29 %) and cervical dysplasia (4.17 %) were found only in pregnant women of the II group.

When characterizing the study groups parity, it should be noted that there were significantly more primigravida women in the II group (table 1).

The structure of pregnancy complications is presented in table 2.

Clinically significant differences were observed in the study groups regarding the features of pregnancy course. It should be noted that the course of this pregnancy in most patients of the II group was complicated. Thus, the frequency of threat of termination was 24.39 % among pregnant women in group I and 30.21 % in group II. However, the course of pregnancy was complicated by the threat of premature birth only in the II group and amounted to 18.75 %.

The highest frequency of pregnancy complications was in the II group. Pregnant women of the II group had asymptomatic bacteriuria – 2 cases (2.1 %), gestational pyelonephritis – 5 cases (5.21 %) and colpitis – 9 (9.4 %). Acute respiratory infectious diseases were observed in 5 (5.21 %) patients during pregnancy. Among patients of group I, 3 (7.3 %) were diagnosed with colpitis and 2 (4.9 %) with acute respiratory infectious diseases.

Table 1

Characteristics of pregnancy parity in study groups (abs., %)

Indicator	I group, n=41	II group, n=96
Primigravidas	6 (14,63)	59 (61,46) *
Multigravidas	35 (85,37)	37 (38,54) *
Primiparous	26 (63,41)	73 (76,04)
Multiparous	15 (36,59)	23 (23,96)

Notes: * – level of significance of differences between groups (p<0,05).

Table 2

The frequency of pregnancy complications in the study groups (abs., %)

Complications	I group, n=41	II group, n=96
Anemia during pregnancy	1 (2,44)	26 (27,08) *
Threat of termination	10 (24,39)	29 (30,21)
Cervical incompetence	-	3 (3,13)
Threat of premature birth	-	18 (18,75) *
Oligohydramnios	2 (4,88)	7 (7,29)
Polyhydramnios	4 (9,76)	12 (12,5)
Early toxicosis	4 (9,76)	21 (21,88)
Moderate preeclampsia	-	1 (1,04)
Fetal growth retardation	1 (2,44)	4 (4,17)
Violation of uteroplacental bloodflow	7 (17,07)	38 (39,58) *

Notes: * – level of significance of differences between groups (p<0,05).

According to the ultrasound examination, among pregnant women of II group the III degree of maturity of the placenta was found to be 22.92 %. Corresponding signs occurred only in 3 (7.32 %) patients from the group I. Based on the data presented in table 3, it can be noted that in the group II, a significant percentage of pregnant women (45.83 %) had one or another ultrasound signs of prolonged pregnancy, while in the group I, the total number of women with the corresponding signs was 14.63 %.

It should be mentioned that according to the results, the assessment of the degree of maturity of cervix in the majority of pregnant women (58.5 %) from the I group was «immature» or «insufficiently mature», while in 71.9 % of the II group it was «mature». In the vast majority of patients of both group I (97.56 %) and group II (86 pregnant women – 89.58 %), spontaneous childbirth occurred through natural birth canal (table 4).

6.25 % of women of the II group and 2.44 % of the I group gave birth by caesarean section (as planned). In the II group, 4 women (4.17 %) were urgently operated on. The most frequent indication for cesarean delivery was fetal distress. Frequency of childbirth complications in the group II was 58.33 % and was 4 times higher than in the group I (14.63 %), which had a direct impact on the increase in the frequency of cesarean sections and vacuum extraction of the fetus in the group II (table 5).

Premature rupture of fetal membranes occurred in 6.25 % of cases in the II group and 4.88% in the I group. Weakness of labor activity was diagnosed in 8.3 % of cases only in the II group. Also, only the II group patients have had a clinically narrow pelvis (5.21 %), the cause of which was macrosomia with normal pelvic dimensions. Thus, among complications, fetal distress during childbirth should be marked, the frequency of which was 13.54 % among women in the II group and 7.32 % – in the I group.

In 37.5 % of cases, trauma of the birth canal was observed among women of the II group, which was almost 4 times higher than the corresponding indicator in the I group (9.76 %). As a result, there was an increase in the volume of bloodloss during childbirth and an increase in the length of stay at the Perinatal Center. It should be noted that the frequency of postpartum bleeding in the II group (15.6 %) was 3 times higher than in the I group (4.88 %).

For the purpose of an analgesia during childbirth, epidural analgesia was used in 26.83 % of women in group I, narcotic analgesics in 12.9 %, and antispasmodics and non-narcotic analgesics in 60.98 %. Among women of the II group, spasmolytics and non-narcotic analgesics were used (52.08 %) most of ten and epidural analgesia was used for every third patient (33.33 %). The frequency of use of narcotic analgesics in both groups was almost the same.

Characterizing the condition at birth and in the early neonatal period, no statistically significant differences regarding gender characteristics and average values of anthropometric indicators ($p > 0.05$) were found.

Given the fact that part of the values of premature newborns' body weight can be leveled by a larger fetus, which is also a deviation, table 6 presents the parameters by gradations of newborns weight (step 500 g).

As it follows from the indicated data, there are differences in the quantitative characteristics, namely, in the absence

Table 3

Results of ultrasound scanning in the study groups (abs., %)

Parameters	I group, n=41	II group, n=96
Monosymptomaticity		
Signs of placenta aging	3 (7,32)	22 (22,92) *
Multiple petrificates	-	1 (1,04)
Oligohydramnios	1 (2,44)	2 (2,08)
Polysymptomaticity		
Signs of aging of the placenta, petrificates	1 (2,44)	4 (4,17)
Signs of aging of the placenta, oligohydramnios	-	14 (14,58) *
Signs of aging of the placenta, oligohydramnios, petrificates	1 (2,44)	1 (1,04)

Notes: * – level of significance of differences between groups ($p < 0.05$).

Table 4

Method of delivery in research groups (abs., %)

Method of delivery	I group, n=41	II group, n=96
Through natural birth canal	40 (97,56)	76 (79,17) *
Pathological (with vacuum extraction, manual examination of the uterine cavity)	-	10 (10,42) *
Planned caesarean section	1 (2,44)	6 (6,25)
Urgent caesarean section	-	4 (4,17) *

Notes: * – level of significance of differences between groups ($p < 0.05$).

Table 5

Characteristics of childbirth course in the study groups (abs., %)

Complications	I group, n=41	II group, n=96
Premature rupture of fetus membranes	2 (4,88)	6 (6,25)
Primary weakness of labor activity	-	6 (6,25) *
Secondary weakness of labor activity	-	2 (2,08)
Fetal distress	3 (7,32)	13 (13,54) *
Clinically narrow pelvis	-	5 (5,21)
Birth traumatism on the part of the mother	4 (9,76)	36 (37,5) *
Postpartum bleeding	2 (4,88)	15 (15,63) *

Notes: * – level of significance of differences between groups ($p < 0.05$).

Table 6

Clustering of newborns' body weight in the study groups (abs., %)

Body weight of newborns, points	I group, n=41	II group, n=96
< 3000 g	5 (12,2)	10 (10,42)
3000–3499 g	13 (31,71)	32 (33,33)
3500–3999 g	19 (46,34)	28 (29,17) *
4000–4499 g	4 (9,76)	22 (22,92) *
> 4500 g	-	4 (4,17)

Notes: * – level of significance of differences between groups ($p < 0.05$).

Table 7
Indicators of assessment of newborns according to the Apgar scale in research groups (M±m, points)

Minutes	I group, n=41	II group, n=96
1 minute	7,71±0,18	7,45±0,12
5 minute	8,61±0,14	8,38±0,09 *

Notes: * – level of significance of differences between groups (p<0,05).

of differences in body weight between the averages of the groups, it is significantly more common for the group II, according to the χ^2 criterion ($\chi^2=6.4$ at $p<0.05$) and the data of conjugation tables there were newborns with a body weight of more than 3500 g. It should be noted that the frequency of births of children weighing up to 3000 g and more did not reliably differ between both groups. It is important to mention that the presence of macrosomia (more than 4000 g) was 2.8 times more frequent in the group II compared to the group I, which was 27.08 % and 9.76 %, respectively.

At birth, the clinical condition of newborns was assessed according to the Apgar scale, the average values are presented in table 7. Infants of patients in the group had II a lower average score both at the 1st and 5th minutes.

Most of the children were born in a satisfactory condition. In group I, 34.15 % and 56.86 % in group II were healthy, the rest had various abnormalities (table 8). However, the newborns in the II group had clinical features of early adaptation, which are characterized by a low score on the Apgar scale at birth, as well as a higher morbidity including high frequency of damage to the nervous system.

According to these data characteristic signs of prolonged pregnancy were found (absence of cheesy lubricant, dryness and flaking of the skin, decreased skin turgor, dense skull bones, narrow seams and fontanelle) during the examination of newborns in the group I (7.32 %) and in the group II (13.54 %).

This clinical study has shown that an EGP has taken place in the majority of women who have given birth in

41–42 weeks of pregnancy (Group II). In particular, the predominance of alimentary-constitutional obesity and chronic pyelonephritis was established compared to women who have given birth in period of 37–40 weeks of gestation (Group I). Such results are consistent with other researchers [17, 23–25]. In structure of pregnancy complications in women of group II, anemia, a threat of termination of pregnancy and a threat of premature birth prevailed. In group II the incidence of uterine-placental blood flow was more than 2 times higher than in the group I. Premature aging of the placenta can contribute to it's dysfunction [26, 27].

Disorders of formation of the placenta, uterine-placental circulation can cause premature termination of pregnancy, placental dysfunction, fetal growth retardation, etc. [28]. As it is known, in prolonged pregnancy two main pathogenetic links of distress development are potentiated, namely, the maturity of fetal brain structures and morphofunctional involutionary changes in the placenta [17]. An additional mechanism of placental disorders can be changes in the hemostasis system, therefore, by examining the relevant indicators, we can identify a risk group for the development of disorders in the mother-placenta-fetus system and hypertensive disorders in both women with normal and post-term deliveries. During pregnancy, changes in the hemostasiogram occur in the direction of hypercoagulation and insufficient anticoagulants in the presence of activation of procoagulant factors [29].

Therefore, the prevention of obstetric and perinatal pathology in pregnant women with various risk factors is a priority area. To date, the effectiveness of developed and implemented technologies, both prevention and treatment, have been proven by numerous studies [30–36].

Also, a high frequency of complications of childbirth in group II, which was 58.33 % and was 4 times higher in comparison with the results we have got in the group I (14.63 %) – this had a direct impact on increase in the frequency of operative delivery in Group II. Among complications weakness of labor, fetal distress and traumatism during childbirth should be noted. Such results are consis-

Pathological conditions of newborns in the study groups (abs., %)

Table 8

Diagnosis	I group, n=41	II group, n=96
Intrauterine pneumonia	1 (2,44)	0 (0)
Congenital malformations	0 (0)	3 (3,13) *
Intrauterine infection (High risk group)	2 (4,88)	8 (8,33) *
Haemolytic disease of newborns according to ABO system	3 (7,32)	0 (0)
Hydrocele	0 (0)	1 (1,04)
Hypoxic-ischemic encephalopathy	2 (4,88)	3 (3,13)
Fetal growth retardation	1 (2,44)	3 (3,13)
Transient jaundice	14 (34,15)	28 (29,17)
Clavicle fracture	1 (2,44)	1 (1,04)
Signs of prolonged pregnancy	3 (7,32%)	13 (13,54%) *
Respiratory depression in childbirth	0 (0%)	1 (1,04%)
Damage to the nervous system	0 (0%)	8 (8,33%) *

Notes: * – level of significance of differences between groups (p<0,05).

tent with other researchers [37]. Regarding the condition of newborns, they have had clinical features of early adaptation in group II, as well as a higher rate of morbidity, including high frequency of nervous system damage.

Mother and child health care is the main task of medical science and practice. Successes in its solution are related to the development of modern effective methods of diagnosis, forecasting and prevention of gestation complications [38]. Therefore, the presence of a high rate of obstetric and perinatal pathology among women who have given birth at 41–42 weeks of pregnancy (Group II) compared to women in delivery period of 37–40 weeks of gestation (Group I) indicates the need for timely diagnosis and treatment and preventive measures, as well as the choice of a rational method of delivery for such contingent of women.

CONCLUSIONS

1. Results of conducted research indicate the importance of constitutional and age characteristics, as well as

concomitant somatic pathology and genital inflammatory diseases in women with a delivery date of 41–42 weeks of pregnancy, which can increase the probability of prolonged gestation in this contingent of women.

2. According to the results of the comparative analysis in the research groups, depending on the date of delivery, the predominance of obstetric and perinatal complications was established in women who have been delivered at 41–42 weeks of pregnancy compared to women who have given birth at 37–40 weeks.

3. A high frequency of obstetric complications (anomalies of labor, fetal distress, clinically narrow pelvis) had a direct impact on the increase in a percentage of operative delivery (vacuum extraction of a fetus and caesarean sections).

4. Babies born to women at 41–42 weeks have had clinical features of early adaptation, characterized by a low Apgar score, higher morbidity and frequent damage to the nervous system compared to newborns whose gestation period was 37–40 weeks.

Information about the authors

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

ORCID: 0000-0002-3183-4556

Bohuslavska Nataliia Yu. – MD, PhD, Director's Assistant, Municipal non-profit enterprise «Regional Perinatal Center» of the Zaporizhzhia Regional Council. *E-mail: bohuslavska@i.ua*

ORCID: 0000-0001-5401-3999

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

ORCID: 0000-0002-0173-5661

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

ORCID: 0000-0002-7883-2873

Babinchuk Olena V. – MD, PhD, Head of the Maternity Ward, Municipal non-profit enterprise «Regional Perinatal Center» of the Zaporizhzhia regional council. *E-mail: babinchukev@gmail.com*

ORCID: 0000-0002-2774-1162

Bachurina Oksana I. – MD, Head of the Consultative and Diagnostic Department, Municipal non-profit enterprise «Regional Perinatal Center» of the Zaporizhzhia regional council. *E-mail: o.bachyrina@gmail.com*

ORCID: 0000-0001-8206-550X

Kyrychenko Liudmyla V. – MD, Head of the Department of Pathology of Early Pregnancy and Extragenital Pathology, Municipal non-profit enterprise «Regional Perinatal Center» of the Zaporizhzhia regional council. *E-mail: rdom5@i.ua*

ORCID: 0000-0002-4644-8922

Відомості про авторів

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

ORCID: 0000-0002-3183-4556

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

ORCID: 0000-0001-5401-3999

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

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

ORCID: 0000-0002-7883-2873

Бабінчук Олена Василівна – канд. мед. наук, завідувачка, пологове відділення, комунальне некомерційне підприємство «Обласний перинатальний центр», Запорізька обласна рада. *E-mail: babinchukev@gmail.com*

ORCID: 0000-0002-2774-1162

Бачуріна Оксана Іванівна – завідувачка, консультативно-діагностичне відділення, комунальне некомерційне підприємство «Обласний перинатальний центр», Запорізька обласна рада. *E-mail: o.bachyrina@gmail.com*

ORCID: 0000-0001-8206-550X

Кириченко Людмила Віталіївна – завідувачка, відділення патології раннього терміну вагітності та екстрагенітальної патології, комунальне некомерційне підприємство «Обласний перинатальний центр», Запорізька обласна рада. *E-mail: rdom5@i.ua*

ORCID: 0000-0002-4644-8922

REFERENCES

- Middleton P, Shepherd E, Crowther CA. Induction of labour for improving birth outcomes for women at or beyond term. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018 May 9;5(5):CD004945. doi: 10.1002/14651858.CD004945.pub4. Update in: *Cochrane Database Syst Rev.* 2020;7:CD004945.
- Schierding W, O'Sullivan JM, Derraik JG, Cutfield WS. Genes and post-term birth: late for delivery. *BMC Res Notes.* 2014;7:720. doi: 10.1186/1756-0500-7-720.
- Middleton P, Shepherd E, Morris J, Crowther CA, Gomersall JC. Induction of labour at or beyond 37 weeks' gestation. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020;7(7):CD004945. doi: 10.1002/14651858.
- Andersson CB, Petersen JP, Johnsen SP, Jensen M, Kesmodel US. Risk of complications in the late vs early days of the 42nd week of pregnancy: A nationwide cohort study. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2022;101(2):200-11. doi: 10.1111/aogs.14299.
- Ministry of Health of Ukraine. Unified clinical protocol of primary, secondary (specialized), tertiary (highly specialized) medical care "Physiological childbirth" [Internet]. 2022. Order No. 170. 2022 January 26. Available from: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0901282-06#Text>.
- Tang J, Gou W, Fu Y, Li K, Guo X, Huang T, et al. Association between postterm pregnancy and adverse growth outcomes in preschool-age children. *Am J Clin Nutr.* 2022;116(2):482-90. doi: 10.1093/ajcn/nqac127.
- Lindquist AC, Hastie RM, Hiscock RJ, Pritchard NL, Walker SP, Tong S. Risk of major labour-related complications for pregnancies progressing to 42 weeks or beyond. *BMC Med.* 2021;19(1):126. doi: 10.1186/s12916-021-01988-5.
- Ayyavoo A, Derraik JG, Hofman PL, Cutfield WS. Postterm births: are prolonged pregnancies too long? *J Pediatr.* 2014;164(3):647-51. doi: 10.1016/j.jpeds.2013.11.010.
- Wennerholm UB, Saltvedt S, Wessberg A, Alkmark M, Bergh C, Wendel SB, et al. Induction of labour at 41 weeks versus expectant management and induction of labour at 42 weeks (SWEdish Post-term Induction Study, SWEPIS): multicentre, open label, randomised, superiority trial. *BMJ.* 2019 Nov 20;367:16131. doi: 10.1136/bmj.16131.
- Ministry of Health of Ukraine. Standards of medical care "Normal pregnancy" [Internet]. 2022. Order No. 1437. 2022 August 09. Available from: <https://www.dec.gov.ua/mtd/normalnavagitnist/>.
- Muglu J, Rather H, Arroyo-Manzano D, Bhattacharya S, Balchin I, Khalil A, et al. Risks of stillbirth and neonatal death with advancing gestation at term: A systematic review and meta-analysis of cohort studies of 15 million pregnancies. *PLoS Med.* 2019;16(7):e1002838. doi: 10.1371/journal.pmed.1002838.
- Markin LB, Yashchenko LM. Morphofunctional aspects of the placenta and post-term pregnancy (literature review). *Scie Heritage.* 2020;48: 71-5.
- Hoshovskaya AV, Hoshovsky VM. Diagnostic parameters of the intrauterine state of the fetus in women with prolonged pregnancy. *South Ukr Med Scie J.* 2018;20:23-5.
- Bohuslavskaya NYu. Prognostic role of hyperhomocysteinemia in late pregnancy according to the results of ROC analysis. *Bukovyna Med Herald.* 2017;21(1):26-33.
- Siusiuka V, Boguslavskaya N, Kyryliuk A, Babinchuk O, Bachurina O, Yershova O. The significance of homocysteine in pathogenetic mechanisms of gestational complications. *Polish J Scie.* 2022;50:62-6.
- Zhabchenko IA, Lishchenko IS. The features of the course of pregnancy in women with prolonged and post-term pregnancy (Data from a retrospective analysis). *Health Woman.* 2019;138(2):61-6.
- Vukojevic M, Trninic I, Dodaj A, Malenica M, Barisic T, Stojic S. Appearance of neurodevelopmental disorders in children delivered post-term: a cross-section study. *Mater Sociomed.* 2016;28(2):99-103. doi: 10.5455/msm.2016.28.99-103.
- Yin W, Döring N, Persson MSM, Persson M, Tedroff K, Ådén U, et al. Gestational age and risk of intellectual disability: a population-based cohort study. *Arch Dis Child.* 2022;107(9):826-32.
- Larsen ML, Rackauskaite G, Greisen G, Laursen B, Uldall P, Krebs L, et al. Declining prevalence of cerebral palsy in children born at term in Denmark. *Dev Med Child Neurol.* 2022;64(6):715-22. doi: 10.1111/dmnc.15136.
- Glover WA, Odd D. Investigating the association between post-term birth and long term cognitive, developmental and educational impacts: a systematic review and Meta-analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2020;33(7):1253-65. doi: 10.1080/14767058.2018.1514379.
- Boguslavskaya NYu. Predicting complications of pregnancy and delivery in women with risk of prolonged pregnancy [Thesis]. Dnipro: State Institution Dnipropetrovsk Medical Academy; 2018. 125 p.
- Tkachenko VI. Obesity and Pregnancy: Management and Prevention of Risk Factors (Distance Learning Lecture). *Family medicine.* 2020;4(90):6-11.
- Tyshko K, Gnatko E. Characteristics of Labour Progression in Pregnant Obese Women. *Ukr Scie Med Youth J.* 2020;1(115):9-17.
- Kasungu LF. The safest method of inducing labour with misoprostol. *EUMJ.* 2021;9(1):73-9.
- Cindrova-Davies T, Fogarty NME, Jones CJP, Kingdom J, Burton GJ. Evidence of oxidative stress-induced senescence in mature, post-mature and pathological human placentas. *Placenta.* 2018;68:15-22. doi: 10.1016/j.placenta.2018.06.307.
- Scaife PJ, Simpson A, Kurlak LO, Briggs LV, Gardner DS, Broughton Pipkin F, et al. Increased Placental Cell Senescence and Oxidative Stress in Women with Pre-Eclampsia and Normotensive Post-Term Pregnancies. *Int J Mol Sci.* 2021;22(14):7295. doi: 10.3390/ijms22147295.
- Zhivetskaya-Denisova AA, Vorobyova II, Tkachenko VB, Podolskyi W, Tykha VG. Placenta – mirror of pregnancy (Literature review). *Health Woman.* 2019;139(3):101-6.
- Siusiuka V, Boguslavskaya N, Kyryliuk A, Babinchuk O, Yershova O. Indicators of the hemostasis system depending on the gestational age. In: *Material XV International Scientific and Practical Conference Multidisciplinary academic notes. Science research and practice; 2022 April 19-22; Madrid. Madrid; 2022, p. 311-5.*
- Andriichuk TP. Prevention of complications of pregnancy and childbirth of patients with a burdensome gynecological anamnesis. *Reprod Health Woman.* 2021;51(6):56-60.
- Golyanovskiy OV, Rubinshtein AM. Prevention of obstetric and perinatal complications in patients of advanced maternal age with pregnancy after ART. *Perinatol Reproductol.* 2022;2(1):83-95.
- Grishchenko O, Korovai S, Lakhno I. Pathogenetic substantiation of preterm births prevention methods. *Actual Probl Modern Med.* 2021;7:21-9.
- Kravchenko O. Placental dysfunction as a basic pathology of perinatal complications. *Reprod Endocrinol.* 2021;58:107-12.
- Krut YuYa, Shevchenko AO, Syusyuka VG, Belenichev IF. Assessment of the effect of complex therapy of threatened preterm labor on features of stress resistance of pregnant women, obstetrical and perinatal consequences of delivery. *Perinatol Pediatr.* 2019;78(2):27-31.
- Nevyshna YV. Effective prenatal preparation is the key to successful childbirth, psychoemotional and physical health of a woman. *Actual Probl Pediatr, Obst Gynecol.* 2021;1:123-8.
- Syusyuka VG, Kolokot NG, Belenichev IF. Estimation of efficiency of complex cytoprotective therapy of pregnant women with fetal growth delay. *Health Woman.* 2020;155-156(9-10):83-90.
- Zhabchenko IA, Lishchenko IS. The features of the course of labor and the state of newborns in women with prolonged and postterm pregnancy (data from a retrospective analysis). *Perinatol Pediatr.* 2019;77(1):21-4.
- Zhabchenko IA, Lishchenko IS, Buran W. Features of the exchange of connective tissue and certain microelements in pregnant women with a risk of postterm pregnancy. *Reprod Endocrinol.* 2020;51:37-41.

Стаття надійшла до редакції 15.11.2022. – Дата першого рішення 22.11.2022. – Стаття подана до друку 20.12.2022

Вплив гістеректомії з приводу лейоміоми на психологічний статус жінки

О. М. Проценко, І. Б. Венцківська

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

Мета дослідження: вивчення клініко-психопатологічних особливостей та психоемоційного симптомокомплексу і пограничних психічних розладів у жінок репродуктивного віку після видалення матки з приводу лейоміоми.

Матеріали та методи. Проведено оцінювання психологічного портрета 160 жінок після видалення матки з приводу лейоміоми. З них 90 пацієнткам (середній вік – 45,9±1,3 року) проведено трасвагіальну гістеректомію як класичну, так і лапароскопічно асистовану з опортуністичною сальпінгектомією (І група) та 70 пацієнткам (середній вік – 47,2±1,6 року) – абдомінальну гістеректомію з опортуністичною сальпінгектомією (ІІ група). До контрольної групи увійшли 50 жінок у віці 45,7±1,3 року із безсимптомним перебігом лейоміоми.

Використовували клініко-психопатологічний, анамнестичний та експериментально-психологічний методи. До патопсихологічних методик були включені методики наочного представлення профілю особистості за допомогою Міннесотського багатоаспектного особистісного опитувальника. Анкетування проводили на доопераційному етапі, у період адаптації та протягом 12 міс.

Статистичне оброблення даних моніторингу здійснювали за ϕ -критерієм із застосуванням пакета програм для статистичного аналізу STATISTICA v. 10 і за допомогою прикладної програми Microsoft Office Excel.

Результати. На підставі проведеного анкетування встановлено, що 44 (48,89 %) пацієнтки І групи і 33 (47,14 %) жінки ІІ групи мали розлади, пов'язані з тривожністю, та у 6 (6,67 %) і 5 (7,14 %) пацієнток обох груп відповідно виявлено депресію до проведення оперативного лікування. Після гістеректомії кількість пацієнток із розладом, пов'язаним із тривожністю, зросла до 52 (57,78 %) серед пацієнток І групи і 41 (52,57 %) ІІ групи, із депресією збільшення кількості констатували до 10 (11,11 %) та 8 (11,43 %) жінок відповідно.

Проте проведений разом із психологами психопатологічний аналіз через 12 міс після гістеректомії визначив афективну симптоматику в 11 (15,7±7,0 %) та у 8 (11,4±6,0 %) випадках приховану депресію із соматопсихічною кореляцією, що проявлялась відчуттям серцебиття, кардіалгіями, вегетативними розладами. На розвиток психоемоційних проявів впливали тип акцентуації особистості. У цій структурі найбільшу частку становили виявлені психоастенічні та істеричні риси характеру.

Під час аналізу додаткових психогенних чинників важливим був вік пацієнток. Жінки у віці до 44 років асоціювали гістеректомію з втратою жіночності із передчасним старінням організму. Пацієнтки із успішною реалізацією своєї ролі у сім'ї і суспільстві мали кращу післяопераційну психологічну адаптацію.

Висновки. Установлено тенденцію до збільшення кількості розладів, пов'язаних із тривожністю та депресивними станами після гістеректомії з приводу міоми. Через 12 міс наявна афективна симптоматика в 11 (15,7±7,0 %) та у 8 (11,4±6,0 %) випадках – прихована депресія. Післяопераційна реабілітація має включати консультацію психолога для виявлення і лікування пограничних психічних порушень, що приведе до ініціації компенсаторно-приспосувальних реакцій організму та нормалізації психоемоційного статусу.

Ключові слова: гістеректомія, міома матки, психотравмуючі фактори.

Influence of hysterectomy due to leiomyoma on woman's psychological status

О. М. Proshchenko, I. B. Ventskivska

The objective: to study the clinical-psychopathological features and psycho-emotional symptoms and borderline mental disorders in women of reproductive age after hysterectomy due to leiomyoma.

Materials and methods. An assessment of the psychological state of 160 women after hysterectomy for leiomyoma was carried out. 90 patients of them (average age – 45.9±1.3 years old) had transvaginal hysterectomy, both classic and laparoscopically assisted one with opportunistic salpingectomy (I group) and 70 patients (average age – 47.2±1.6 years old) – abdominal hysterectomy with opportunistic salpingectomy (II group). The control group included 50 women 45.7±1.3 years old with asymptomatic leiomyoma. Clinical psychopathological, anamnestic and experimental psychological methods were used. Pathopsychological methods included methods of visual presentation of the personality profile using the Minnesota Multifaceted Personality Questionnaire. The survey was conducted at the pre-operative period, during the adaptation period and during 12 months.

Statistical processing of monitoring data was carried out according to the ϕ -criterion using the statistical analysis software package STATISTICA v. 10 and Microsoft Office Excel application.

Results. The results of the questionnaire determined that 44 (48.89 %) patients of the I group and 33 (47.14 %) women of the II group had disorders related to anxiety, and 6 (6.67 %) and 5 (7.14 %) of the patients of both groups, respectively, were diagnosed depression before surgical treatment. After hysterectomy the number of patients with an anxiety disorder increased to 52 (57.78 %) in the I group and 41 (52.57 %) – II group, with depression – to 10 (11.11 %) and 8 (11.43 %) women, respectively.

However, the psychopathological analysis with psychologists in 12 months after hysterectomy determined affective symptoms in 11 (15.7±7.0 %), and latent depression with a somatopsychic correlation, manifested by a feeling palpitation, cardialgias, vegetative disorders was found in 8 (11.4±6.0 %) cases. The type of personality accentuation influenced the development of psychoemotional manifestations. In this structure, the largest rate consisted of psychoasthenic and hysterical character traits. The age of the patient was important when analyzing additional psychological factors. Women under 44 years old associated hysterectomy with loss of femininity with premature aging of the organism. The patients with successful implementation of their role in the family and society had better postoperative psychological adaptation.

Conclusions. There is a trend toward an increased number of anxiety and depressive disorders after hysterectomy in women with leiomyoma. After 12 months, affective symptoms were present in 11 (15.7±7.0 %) cases and in 8 (11.4±6.0 %) cases – hidden depression. Postoperative rehabilitation should include a consultation with a psychologist to identify and treat borderline mental disorders, which will lead to the initiation of compensatory and adaptive reactions of the body and the normalization of the psycho-emotional status.

Keywords: hysterectomy, uterine myoma, psychotraumatic factors.

Міома матки є найпоширенішою формою добро-
якісних пухлин матки [1–3]. Частота міоми становить 50–60 % у жінок репродуктивного віку, зростаючи до 70 % до п'ятидесятирічного віку [4, 5], а у 30 % випадків ці пацієнтки потребують лікування через аномальні маткові кровотечі та тазові больові симптоми. В епідеміологічних дослідженнях з'ясовано, що на розвиток міоми і маніфестацію клінічних проявів впливають вік, генетична детермінанта, відтермінування вагітності, паритет пологів, раннє менархе, надмірне вживання алкоголю, кофеїну.

Так, визначено, що темпи росту пухлини за даними магнітно-резонансної томографії у жінок віком до 35 років зростає швидше, ніж у жінок віком понад 45 років [6]. Відтермінування першої вагітності до 30 років підвищує ризик виникнення міоми матки у жінок [7, 8]. Раннє менархе підвищує ризик розвитку міоми [9, 10]. У дослідженні, присвяченому здоров'ю жінок африканського походження, у яких міому, як відомо, діагностують частіше, було виявлено зв'язок між споживанням алкоголю та кофеїну та підвищеним ризиком розвитку міоми матки [11, 12].

Незважаючи на підвищення частоти органозберігальних оперативних втручань, гістеректомія вважається стандартним методом хірургічного лікування симптомних інтрамуральних і субмукозних міом, особливо у жінок із реалізованою репродуктивною функцією (40–50 років), як в Україні, так і у світі. У США щороку виконують понад 600 000 гістеректомій [13, 14]. У Данії загальний рівень гістеректомії становив приблизно 180/100 000 жінок протягом 1977–2011 рр. [15].

Отже, характеризуючи пацієнтку, якій виконують гістеректомію з приводу міоми матки, можна виділити такі моменти: це жінка у віці 40–55 років, яка перебуває у розквіті свого кар'єрного, соціального росту, але при цьому вже має певний преморбідний фон, у тому числі і з боку психічного здоров'я. Беручи до уваги ці дані, гістеректомія впливає на психоемоційний, а подокуди – і метаболічний статус даної категорії пацієнток [16, 17].

У хірургічних пацієнтів все частіше спостерігаються різні психосоматичні симптоми до та після великої операції [18, 19]. На ступінь їхніх проявів впливає якість наданої передопераційної інформації, клінічний діагноз щодо доброякісності чи злоякісності, супутні післяопераційні ускладнення, а також ступінь повторної інтеграції у рутинну преморбідну діяльність [20, 21].

За даними фахової літератури, розлади неспихотичного характеру, що проявляються скаргами на погіршен-

ня самопочуття, втомлюваність, загальну слабкість, зміни настрою, дратівливість, але зі збереженням реакції на критику, можуть фіксувати у таких пацієнток у третині випадків [22, 23]. Крім того, клініцисти, особливо у розвинених країнах, включили «загальне самопочуття» до невід'ємних індикаторів якості медичної допомоги.

Викладені факти свідчать про актуальність вивчення клініко-психопатологічних особливостей та психоемоційного симптомокомплексу і пограничних психічних розладів після гістеректомії, що дозволяє не тільки вирішити існуючі завдання післяопераційної реабілітації, але і розкрити та доповнити окремі завдання психосоматичної медицини.

Мета дослідження: вивчення клініко-психопатологічних особливостей та психоемоційного симптомокомплексу і пограничних психічних розладів у жінок репродуктивного віку після видалення матки з приводу лейоміоми.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Проведено оцінювання психологічного портрету 160 жінок після видалення матки з приводу лейоміоми: І група – 90 пацієнток, яким була виконана трансвагінальна гістеректомія, як класична, так і лапароскопічно асистована з опортуністичною сальпінгектомією, середній вік – 45,9±1,3 року; ІІ група – 70 пацієнток після абдомінальної гістеректомії з опортуністичною сальпінгектомією, середній вік – 47,2±1,6 року.

До контрольної групи увійшли 50 жінок у віці 45,7±1,3 року з безсимптомним перебігом лейоміоми.

Було використано:

- клініко-психопатологічний метод як основний, з допомогою якого виявляли клінічну картину та структурно-динамічні особливості психопатичних розладів,
- анамнестичний метод дозволив оцінити преморбідні особливості особистості,
- експериментально-психологічний метод дозволив у порівняльному варіанті доповнити клінічні спостереження.

До патопсихологічних методик була включена методика наочного представлення профілю особистості за допомогою Міннесотського багатоаспектного особистісного опитувальника, що використовують для побудови психологічного профілю особистості та психологічних особливостей жінки. Анкетування проводили на доопераційному етапі, у ранній післяопераційний період та протягом 12 міс.

Статистичне оброблення даних моніторингу здійснювали за ϕ -критерієм із застосуванням пакета програм для статистичного аналізу STATISTICA v. 10 і за допомогою прикладної програми Microsoft Office Excel.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Більшість пацієнок були у віці 44 років і більше; середній вік у I групі становив $45,9 \pm 1,3$ року та $47,2 \pm 1,6$ року – у II групі, $45,7 \pm 1,3$ року – у жінок з безсимптомною міомою матки (контрольна група). Отримані аналітичні дані продемонстрували до 25 % розлучених жінок, 5 % – одиноких (смерть чоловіка), 6 % – не були у шлюбі (таблиця). Переважали заміжні (97–60,63 %). Під час оцінювання освіченості встановлено, що близько двох третин (65,79 %) жінок мали вищу освіту, тоді як інші – спеціальну (20,71 %) і середню (13,50 %) освіту.

Значуща частина жінок (52,30 %) не були працевлаштовані, займалися домашнім господарством, проявляли достатню увагу до свого здоров'я, здійснювали регулярний медичний профілактичний моніторинг, а також були обізнаними щодо даного захворювання. Сорок п'ять (28,02 %) пацієнок були професійними, а решта 32 (19,68 %) – кваліфікованими робітницями.

Вивчення сімейного стану та реалізації себе у суспільстві продемонструвало, що для жінок, які мали професійну реалізацію та підтримку чоловіка, сім'ї, психоемоційна складова оперативного втручання не мала суттєвого впливу. Більше трьох дітей мали 26,67 % жінок у I групі і 17,7 % – у II групі. У більшості відбулися вагінальні пологи.

Статистично значуща різниця між I і II групами встановлена саме за показником вагінальних пологів і паритету, що, власне, пояснює вибір оперативного доступу гістеректомії, адже умовою проведення вагінальної гістеректомії є вагінальні пологи в анамнезі. Це створює передумову достатньої ємності піхви і відповідно робить технічно можливим виконати цю операцію.

Синдромологічна оцінка психічних порушень у пацієнок після видалення матки з приводу лейоміоми досить умовна, позаяк проявляється поліморфізмом та мінливістю симптомів. Структура неспсихотичних розладів у післяопераційний період виглядала таким чином:

- астенодепресивні – 34 (37,8±8,0 %) у I групі та 30 (42,6±9,0 %) – у II групі, 11 (22,00±5,7 %) – у контрольній групі, різниця в обох групах статистично значуща щодо показників контрольної групи ($p < 0,05$);
- депресивно-іпохондричні з фобіями – у 26 (28,9±8,0 %) осіб I групи та 23 (32,9±7,0 %) – II групи, 6 (12,00±5,7 %) – у контрольній групі, різниця в обох групах статистично значуща щодо показників контрольної групи ($p < 0,05$);
- істероіпохондричні – у 15 (16,7±4,0 %) жінок у I групі та 17 (24,3±7,0 %) – II групи, 4 (8,00±4,2 %) – у контрольній групі.

На підставі проведеного анкетування встановле-

но, що 44 (48,89±6,5 %; $p < 0,05$) пацієнтки I групи і 33 (47,14±8,7 %; $p < 0,05$) – II групи, 9 (18,00±8,2 %) – контрольної групи мали розлади, пов'язані з тривожністю, і 6 (6,67±2,0 %) та 5 (7,14±1,9 %) пацієнок обох груп відповідно (4 (8,00±4,2 %) – у контрольній групі) мали депресію до проведення оперативного лікування без статистично значущої різниці між групами.

Після гістеректомії кількість пацієнок із розладом, пов'язаним з тривожністю, зросла до 52 (57,78±9,3 %) серед пацієнок I групи і 41 (52,57±11,4 %) – II групи, тоді як із депресією зростання було не настільки вираженим – до 10 (11,11±2,1 %) у I групі і 8 (11,43±1,4 %) – у II групі. Хоча різниця не була статистично значущою.

Проте проведений разом з психологами психопатологічний аналіз через 12 міс після гістеректомії визначив афективну симптоматику в 11 (15,7±7,0 %) та у 8 (11,4±6,0 %) випадках приховану депресію із соматопсихічною кореляцією, що проявлялась відчуттям серцебиття, кардіалгіями, вегетативними розладами.

У 54 (50,00±4,9 %) та 38 (54,29±7,9 %) випадках у I і II групах відповідно передуючого тривалого

Соціально-анамнестичні дані в обстежуваній когорті пацієнок на доопераційному етапі, абс.число (%)

Показник	Пацієнтки із гістеректомією, n=160		Контрольна група, n=50
	I група, n=90	II група, n=70	
Сімейний стан			
Заміжня, у тому числі перебуває у цивільному шлюбі	56 (62,22)	41 (52,57)	32 (64,0)
Не була у шлюбі	6 (6,67)	5 (7,14)	2 (4,0)
Розлучена	23 (25,56)	21 (23,3)	16 (32,0)
Вдова	5 (5,56)	3 (4,28)	0
Освіта			
Середня	14 (15,56)	8 (11,42)	6 (12,00)
Спеціальна	18 (20,00)	15 (21,42)	9 (18,00)
Вища	58 (64,44)	47 (67,14)	35 (70,00)
Рід діяльності			
Експертна працівниця	26 (28,89)	19 (27,14)	12 (24,00)
Кваліфікована робітниця	20 (22,22)	12 (17,14)	7 (14,00)
Не працює	44 (48,89)*	39 (55,71)	31 (62,00)
Реалізація репродуктивної функції			
Вагінальні пологи	78 (86,67)*	52 (74,29)	34 (68,00)
Пологи шляхом кесарева розтину	5 (5,56)**	14 (20,00)	11 (22,00)
Паритет пологів більше 3	24 (26,67)**	12 (7,14)	4 (8,00)

Примітки: * – різниця статистично значуща щодо показників контрольної групи, $p < 0,05$; ** – різниця статистично значуща щодо показників II групи, $p < 0,05$.

(більше 10 років) клінічного перебігу симптомної міоми матки, особливо за наявності додаткових психотравмуючих факторів (розлучення, тривала конфліктна ситуація в родині, втрата роботи), нашарування впливів призводило до формування психічних розладів, у клінічній картині яких переважала астенодепресивна або дисоціативна симптоматика зі скаргами на надмірну втомлюваність, слабкість, часті зміни настрою. Це спричинювало труднощі у звичному житті у 34 ($62,96 \pm 7,1$ %) та 30 ($78,95 \pm 9,9$ %) випадках у I і II групах відповідно.

При гострому перебігу міоми з кровотечами, що призводили до анемізації у 24 ($26,67 \pm 8,5$ %) пацієнток I групи і 13 ($18,57 \pm 4,6$ %) – II групи, психогенна ситуація у всіх пацієнток супроводжувалася домінуванням тривожного стану, невпевненістю у майбутньому, що, без сумніву, погіршувало особистісні і сексуальні стосунки та створювало соціорольові труднощі, причому у 18 ($75,00 \pm 1,5$ %) пацієнток I групи і 7 ($53,85 \pm 0,9$ %) – II групи ще на доопераційному етапі.

Необхідно акцентувати увагу на особливостях реакції пацієнток різних вікових категорій на оперативне втручання. Так, для молодших жінок зі збереженою менструальною функцією гістеректомія ототожнювалася із втратою плодючості і жіночого початку, викликаючи страх передчасного старіння. Особливо гостро цю ситуацію із розвитком у подальшому психологічної дезадаптації сприймали жінки із безпліддям. Домінуючими були скарги на сенсорно-іпохондричний блок симптоматики: свербіж, печіння у ділянці статевих органів, диспареунія, атипові суб'єктивні відчуття у ділянці прямої кишки.

Тоді як у пізньому репродуктивному віці переважали такі психоемоційні риси, як втрата інтересу до життя, роботи, хобі, постійний пригнічений стан, загострення міжособистісних конфліктів, відчуття тривожності. Переважаючою була картина астеничної симптоматики, втоми, сонливості, зниження працездатності, афективна лабільність та подразливість, цефалгії та запаморочення, які дещо нівелювалися з часом у післяопераційний період.

Виникнення тривожних розладів і депресії серед жінок після гістеректомії узгоджується з даними інших досліджень [24–26]. Так, згідно з нещодавніми дослідженнями у США, встановлено, що гістеректомія значною мірою пов'язана із вживанням антидепресантів [27]. Ймовірні причини включають гормональний вплив, косметичні прояви, зміни у сімейних відносинах, історію передуючих психічних розладів та низьку сексуальну активність [28–30]. Одним з найбільш суттєвих факторів, що зумовив погіршення психоемоційного стану та вегетосудинні розлади, було порушення гормонального балансу організму та процесів вегетативної регуляції, а саме – зниження стероїдосинтезувальної функції яєчників, порушення їхнього кровопостачання [31–34]. Гіпоестрогенемія, яка маніфестує після гістеректомії раніше, демонструє більш виражений гострий і швидкий розвиток та яскравість соматовегетативних і обмінно-ендокринних порушень. Не слід відкидати і оці-

нювання соматичного статусу, позаяк ендокринні та соматичні розлади тісно пов'язані з нервово-психічними факторами та специфічними особливостями емоційної реакції.

Отже, сукупність зазначених вище причин могла б пояснити зміни у психоемоційному стані у цьому дослідженні. Також ймовірно, що наявність пухлини матки, хоч і доброякісної, асоціюється з більш високою тривожністю. Це призводить до загальної невизначеності, яка часто пов'язана з результатом операції. При цьому результати аналітичного опрацювання опитувальників свідчать про відсутність суттєвих відмінностей залежно від виду застосованих оперативних технік.

Отже, гістеректомія як ізолюваний психотравмуючий фактор вимагає застосування психологічних технік у післяопераційній реабілітаційній програмі. Пропонуємо передопераційне психологічне оцінювання як попереджувальний захід і, можливо, залучення консультації клінічного психолога як частину передопераційної підготовки, щоб мінімізувати вплив на психоемоційний статус пацієнток, яким планується гістеректомія. Важливим є і післяопераційна реабілітаційна програма, яка має включати комплекс заходів: раціональну психотерапію, ерготерапію, когнітивну поведінкову терапію, а також корекція із вчасним призначенням менопаузальної гормональної терапії, що є перспективною подальших досліджень.

ВИСНОВКИ

У даному дослідженні результати демонструють більш високу частоту тривожних станів і депресії у жінок із симптомною міомою порівняно із контрольною групою й тенденцію до збільшення у післяопераційний період кількості розладів, пов'язаних із тривожністю, – до 52 ($57,78 \pm 9,3$ %) серед пацієнток I групи і 41 ($52,57 \pm 11,4$ %) – II групи, тоді як із депресією зростання було не настільки вираженим – до 10 ($11,11 \pm 2,1$ %) у I групі і 8 ($11,43 \pm 1,4$ %) – у II групі без статистично значущої різниці між цими групами.

Через 12 міс маніфестувала афективна симптоматика в 11 ($15,7 \pm 7,0$ %) та у 8 ($11,4 \pm 6,0$ %) випадках – прихована депресія. Найбільш часто у структурі неспсихотичних розладів у післяопераційний період спостерігали астенодепресивні (34 ($37,8 \pm 8,0$ %) випадки у I групі та 30 ($42,6 \pm 9,0$ %) – у II групі, 11 ($22,00 \pm 5,7$ %) – у контрольній групі; різниця в обох групах статистично значуща щодо показників контрольної групи, $p < 0,05$).

Післяопераційна реабілітація має включати консультацію психолога для виявлення і лікування пограничних психічних порушень і приводити до розвитку компенсаторно-приспосувальних реакцій організму та нормалізації психоемоційного статусу і поверненню до звичного ритму життя із мінімізацією впливу оперативного лікування на його якість. Психотерапевтичну тактику у післяопераційний період визначають за особливостями оперативного втручання, тривалістю періоду після операції, вираженістю гінекологічного синдрому, а також характером додаткових психогеній.

Відомості про авторів

Прошенко Ольга Миколаївна – канд. мед. наук, доцент, кафедра акушерства та гінекології № 1, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ. *E-mail: proshchenko777@gmail.com*

ORCID: 0000-0002-2187-4562

Венцківська Ірина Борисівна – д-р мед. наук, завідувачка, кафедра акушерства та гінекології № 1, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ. *E-mail: ventskivska@gmail.com*

ORCID: 0000-0002-7685-5289

Information about the authors

Proshchenko Olha M. – MD, PhD, Associate Professor, Department Obstetrics and Gynecology N1, Bogomolets National Medical University, Kyiv. *E-mail: proshchenko777@gmail.com*

ORCID: 0000-0002-2187-4562

Ventskivska Iryna B. – MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department Obstetrics and Gynecology N1, Bogomolets National Medical University, Kyiv. *E-mail: ventskivska@gmail.com*

ORCID: 0000-0002-7685-5289

ПОСИЛАННЯ

- Bulun S. Uterine Fibroids. *N Engl J Med.* 2013;369:14.
- Islam MS, Protic O, Stortoni P, Grechi G, Lamanna P, Petraglia F, et al. Complex networks of multiple factors in the pathogenesis of uterine leiomyoma. *Fertil Steril.* 2013;100(1):178-93. doi: 10.1016/j.fertnstert.2013.03.007.
- Drayer SM, Catherino WH. Prevalence, morbidity, and current medical management of uterine leiomyomas. *Int J Gynaecol Obstet.* 2015;131(2):117-22. doi: 10.1016/j.ijgo.2015.04.051.
- Kornatska AG, Flaxenberg MA, Chubei GV, Brazhuk MV. Uterine leiomyoma in women of reproductive age: frequency and structure of concomitant pathology (Retrospective analysis). *Women's Rep Health.* 2020;5(45):42-7.
- Golyanovsky OV, Suprunyuk KV, Frolov SV. Uterine leiomyoma in women of reproductive age: management of pregnancy and childbirth (Literature review). *Women's Rep Health.* 2021;3(48):48-56.
- Peddada SD, Laughlin SK, Miner K, Guyon JP, Haneke K, Vahdat HL, et al. Growth of uterine leiomyomata among premenopausal black and white women. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2008;105(50):19887-92. doi: 10.1073/pnas.0808188105.
- Petraglia F, Serour GI, Chapron C. The changing prevalence of infertility. *Int J Gynaecol Obstet.* 2013;123 Suppl 2:S4-8. doi: 10.1016/j.ijgo.2013.09.005.
- Kuzomenska ML, Chirva SL. Analysis of modern views on uterine myoma and methods of its treatment. *Women's Rep Health.* 2021;3(48):41-7.
- Kim JJ, Sefton EC. The role of progesterone signaling in the pathogenesis of uterine leiomyoma. *Mol Cell Endocrinol.* 2012;358(2):223-31. doi: 10.1016/j.mce.2011.05.044.
- Khan AT, Shehmar M, Gupta JK. Uterine fibroids: current perspectives. *Int J Womens Health.* 2014;6:95-114. doi: 10.2147/IJWH.S51083.
- Wise LA, Palmer JR, Harlow BL, Spiegelman D, Stewart EA, Adams-Campbell LL, et al. Risk of uterine leiomyomata in relation to tobacco, alcohol and caffeine consumption in the Black Women's Health Study. *Hum Reprod.* 2004;19(8):1746-54. doi: 10.1093/humrep/deh309.
- Wise LA, Laughlin-Tommaso SK. Epidemiology of Uterine Fibroids: From Menarche to Menopause. *Clin Obstet Gynecol.* 2016;59(1):2-24. doi: 10.1097/GRF.0000000000000164.
- Flynn M, Jamison M, Datta S, Myers E. Health care resource use for uterine fibroid tumors in the United States. *Am J Obstet Gynecol.* 2006;195(4):955-64. doi: 10.1016/j.ajog.2006.02.020.
- Wright JD, Herzog TJ, Tsui J, Ananth CV, Lewin SN, Lu YS, et al. Nationwide trends in the performance of inpatient hysterectomy in the United States. *Obstet Gynecol.* 2013;122(2 Pt 1):233-41. doi: 10.1097/AOG.0b013e318299a6cf.
- Lykke R, Blaak r J, Ottesen B, Gimbel H. Hysterectomy in Denmark 1977-2011: changes in rate, indications, and hospitalization. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2013;171(2):333-8. doi: 10.1016/j.ejogrb.2013.09.011.
- Makris N, Vomvolaki E, Partsiavelos G. The effect of hysterectomy on sexuality and psychological changes. *Eur J Contraception Rep Health Care.* 2006;11(1):23-7.
- Senchuk AR, Zakordonets I, Doskoch TA. Peculiarities of the psychoemotional state of patients with endometrial pathology. *Women's Rep Health.* 2021;5(50):38-42.
- Caumo W, Schmidt AP, Schneider CN, Bergmann J, Iwamoto CW, Bandedira D, et al. Risk factors for preoperative anxiety in adults. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2001;45(3):298-307. doi: 10.1034/j.1399-6576.2001.045003298.x.
- Bahri N, Tohidnik HR, Fathi NT, Larki M, Amiri T, Askari SZ. Depression Following Hysterectomy and the Influencing Factors. *Iran Red Crescent Med J.* 2016;18(1):e30493. doi: 10.5812/ircmj.30493.
- Greer S, Brett S, Williamson R. Physical and psychological sequelae of critical illness. *Br J Health Psychol.* 2007;12(Pt1):65-74. doi: 10.1348/135910706X94096.
- Theunissen M, Peters ML, Schepers J, Schoot DC, Gramke HF, Marcus MA. Prevalence and predictors of depression and well-being after hysterectomy: An observational study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2017;217:94-100. doi: 10.1016/j.ejogrb.2017.08.017.
- Laughlin-Tommaso SK, Satish A, Khan Z, Smith CY, Rocca WA, Stewart EA. Long-term risk of de novo mental health conditions after hysterectomy with ovarian conservation: a cohort study. *Menopause.* 2020;27(1):33-42. doi: 10.1097/GME.0000000000001415.
- Wilson L, Pandeya N, Byles J, Mishra G. Hysterectomy and incidence of depressive symptoms in midlife women: the Australian Longitudinal Study on Women's Health. *Epidemiol Psychiatr Sci.* 2018;27(4):381-92. doi: 10.1017/S2045796016001220.
- McPherson K, Herbert A, Judge A, Clarke A, Bridgman S, Maresh M, et al. Psychosexual health 5 years after hysterectomy: population-based comparison with endometrial ablation for dysfunctional uterine bleeding. *Health Expect.* 2005;8(3):234-43. doi: 10.1111/j.1369-7625.2005.00338.x.
- Proshchenko O, Ventskivska I. Quality of Life and Individual-Psychological Features as an Integral Criterion of Efficiency of Surgical Treatment in Patients with Uterine Fibroids. *Rep Health Eastern Eur.* 2021;11(6):755-66. doi: 10.34883/Pl.2021.11.6.009.
- Carey ET, Moore KJ, Young JC, Bhattacharya M, Schiff LD, Louie MY, et al. Association of Preoperative Depression and Anxiety With Long-term Opioid Use After Hysterectomy for Benign Indications. *Obstet Gynecol.* 2021;138(5):715-24. doi: 10.1097/AOG.0000000000004568.
- Li LJ, Chen Q, Zhang N, Yao X, Wang CX. Use of antidepressants following hysterectomy with or without oophorectomy: A national sample in the US. *Maturitas.* 2023;167:32-8. doi: 10.1016/j.maturitas.2022.09.010.
- Roussis NP, Waltrous L, Kerr A, Robertazzi R, Cabbad MF. Sexual response in the patient after hysterectomy: total abdominal versus supracervical versus vaginal procedure. *Am J Obstet Gynecol.* 2004;190(5):1427-8. doi: 10.1016/j.ajog.2004.01.074.
- Harnod T, Chen W, Wang JH, Lin SZ, Ding DC. Hysterectomies are Associated with an Increased Risk of Depression: A Population-Based Cohort Study. *J Clin Med.* 2018;7(10):366. doi: 10.3390/jcm7100366.
- Proshchenko OM. Urogenital disorders in women of reproductive age who underwent radical surgery for uterine fibroids - optimization of the diagnostic algorithm. *Women's Rep Health.* 2020;5(45):29-32.
- Darwish M, Atlantis E, Mohamed-Taysir T. Psychological outcomes after hysterectomy for benign conditions: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2014;174:5-19. doi: 10.1016/j.ejogrb.2013.12.017.
- Proshchenko OM, Ventskivska IB. The effect of hysterectomy on the function of preserved ovaries and correction of hormonal imbalance. *Women's Rep Health.* 2022;3(68):18-26.
- Wilson L, Pandeya N, Byles J, Mishra G. Hysterectomy and incidence of depressive symptoms in midlife women: the Australian Longitudinal Study on Women's Health. *Epidemiol Psychiatr Sci.* 2018;27(4):381-92. doi: 10.1017/S2045796016001220.
- Bromberger JT, Epperson CN. Depression During and After the Perimenopause: Impact of Hormones, Genetics, and Environmental Determinants of Disease. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2018;45(4):663-78. doi: 10.1016/j.ogc.2018.07.007.

Стаття надійшла до редакції 26.12.2022. – Дата першого рішення 02.01.2023. – Стаття подана до друку 31.01.2023

DOI: <https://doi.org/10.30841/2708-8731.1.2023.276248>

Аналіз захворюваності жінок Чернігівської області на злоякісні новоутворення статевих органів та грудних залоз

I. С. Миронюк¹, Г. О. Слабкий¹, О. С. Щербінська², І. В. Рожкова³, Ю. М. Шень⁴

¹Ужгородський національний університет

²Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ

³Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ

⁴Чернігівський медичний центр сучасної онкології

Злоякісні новоутворення статевих органів та грудних залоз у жінок негативно впливають на економічний стан та демографічну ситуацію у більшості країн світу, адже значна частка захворілих жінок внаслідок цих захворювань помирають у працездатному та репродуктивному віці.

Мета дослідження: аналіз п'ятирічної динаміки захворюваності жінок Чернігівської області на злоякісні новоутворення статевих органів та грудних залоз.

Матеріали та методи. У ході дослідження використані офіційні дані галузевої статистичної звітності за 2017–2021 рр. у розрізі адміністративних територій Чернігівської області та України. Використані медико-статистичний метод та метод структурного логічного аналізу.

Результати. Проведений аналіз захворюваності жінок Чернігівської області на злоякісні новоутворення статевих органів та грудних залоз засвідчив, що у динаміці 2017–2021 рр. показник захворюваності у розрахунку на 10 тис. жіночого населення у цілому мав тенденцію до збільшення – з 75,3 до 79,4 (в 1,05 раза). При цьому показник захворюваності жінок на злоякісні новоутворення грудних залоз збільшився з 67,2 до 72,0 (в 1,07 раза); показник захворюваності жінок на злоякісні новоутворення шийки матки збільшився з 14,7 до 18,0 (в 1,22 раза); показник захворюваності жінок на злоякісні новоутворення яєчників збільшився із 19,8 до 21,2 (в 1,07 раза).

У 2021 р. усі зазначені показники по області мали більш високі значення, ніж по Україні у цілому. У межах адміністративних територій області зазначені показники мали суттєві відмінності.

Висновки. Виявлено високі показники захворюваності жінок Чернігівської області на злоякісні новоутворення статевих органів та грудних залоз за 2017–2021 рр., що потребує оптимізації профілактичної діяльності системи охорони здоров'я на регіональному рівні.

Ключові слова: Чернігівська область, жіноче населення, статеві органи, злоякісні новоутворення, захворюваність.

Analysis of malignant neoplasms morbidity of the female genital organs and mammary glands in Chernihiv region

I. S. Mironyuk, H. O. Slabkiy, O. S. Shcherbinska, I. V. Rozhkova, Yu. M. Shen

Malignant neoplasms of genital organs and mammary glands in women adversely affect the economic condition and demographic situation in most of the countries of the world, since a significant proportion of women affected by these diseases at working and reproductive age.

The objective: to study and analyze the five-year dynamics of the incidence of for malignant neoplasms of the female genital organs and mammary glands in Chernihiv region.

Materials and methods. The official data of sectoral statistical reporting for the period 2017–2021 of administrative territories of Chernihiv region and Ukraine were used. The medical statistical method and the method of structural and logical analysis were applied.

Results. The analysis of the incidence for malignant neoplasms of the female genital organs and mammary glands in women in the Chernihiv region demonstrated that in the dynamics of the years 2017–2021, the incidence rate per 10 thousand female population as a whole tended to increase from 75.3 to 79.4 (in 1.05 times). At the same time, the incidence rate of malignant neoplasms of the mammary glands increased from 67.2 to 72.0 in (in 1.07 times); the frequency of cervical malignant neoplasms increased from 14.7 to 18.0 (in 1.22 times); the incidence rate of ovarian malignancies increased from 19.8 to 21.2 (1.07 times).

In 2021, all the mentioned indicators in the region had higher values than in Ukraine as a whole. In the regional administrative territories these indicators had significant differences.

Conclusions. High incidence rates for malignant neoplasms of the female genital organs and mammary glands in women in Chernihiv region for 2017–2021 were revealed, that requires optimization of preventive activities of the health care system at the regional level.

Keywords: Chernihiv region, female population, genital organs, malignant neoplasms, incidence.

© The Author(s) 2023 This is an open access article under the Creative Commons CC BY license

Захворювання населення на злоякісні новоутворення створюють значну соціально-економічну проблему для країн світу [1, 2]. Крім того, злоякісні новоутворення є значним тягарем, який пов'язаний зі смертністю населення в активному працездатному віці [3–5].

Дані статистики та наукових аналітичних публікацій свідчать про те, що у світі щорічно реєструють понад 14 млн нових випадків захворювання на рак та більше 8 млн випадків смерті внаслідок цього [6].

Особливе місце посідає захворюваність жінок на злоякісні новоутворення статевих органів та грудної залози [7, 8]. При цьому необхідно відзначити, що смертність жінок внаслідок злоякісних новоутворень має медико-демографічне значення, позаяк більшість жінок від зазначеної патології помирає у репродуктивному віці [9, 10]. Проведений аналіз статистичних та наукових джерел демонструє, що частка злоякісних новоутворень статевих органів та грудної залози у жінок у структурі всіх онкологічних захворювань є суттєвою [11, 12].

Частка хворих на рак репродуктивної системи жінок серед онкологічних хворих обох статей в Україні становить близько 19,0 %, а серед онкохворих жінок – близько 20,0 %. Протягом останніх років в Україні щорічно виявляють понад 15 тис. жінок з локалізацією злоякісних новоутворень у статевих органах [13].

Захворюваність та смертність від раку шийки матки займає у нозологічній структурі 5–7-е місце і щорічно охоплює близько 6 % випадків захворювання та смерті внаслідок злоякісних новоутворень. У структурі захворюваності на злоякісні новоутворення жінок репродуктивного віку рак шийки матки за частотою стабільно входить у першу четвірку і уражує близько 15 % цієї вікової групи. При цьому на зазначену патологію припадає понад 17 % смертей від злоякісних новоутворень у жінок репродуктивного віку.

Аналіз статистичних даних засвідчив, що кожна третя жінка, яка захворіла на рак шийки матки (29–35 %), перебувала у репродуктивному віці і майже кожна п'ята хвора на рак шийки матки (18–21 %) померла у репродуктивному віці. Аналіз також зафіксував, що жінки працездатного віку становили переважну більшість захворілих на рак шийки матки (68–75 %), а у віковій структурі померлих від цієї патології жінки працездатного віку становили від 50 % до 57 %. За 2020 рік у світі ця хвороба була виявлена у 600 тис. жінок та близько 350 тис. жінок померли внаслідок цього [14–16].

Аналіз статистичних даних та даних наукової літератури демонструє, що у 2018 р. в Україні було зареєстровано 14 872 нових випадки раку грудних залоз (з них 2082 – у жінок репродуктивного віку і 6972 – працездатного віку). Починаючи з 2000 р., рівень захворюваності жінок на рак грудних залоз стабільно зростає і його загальний приріст становить 19,8 %: від 37,8 до 45,3 на 100 тис. населення за стандартизованим показником. Показник смертності жіночої популяції від раку грудної залози протягом 2000–2018 рр. знизився на 17,3 % – від 17,9 до 14,8 на 100 тис. населення; смертність внаслідок раку шийки матки стабільно перебувала у межах від 5,1 до 5,9 на 100 тис. населення [17, 18].

Онкоепідеміологічна ситуація в областях України характеризується не тільки високим рівнем захворю-

ваності жінок на злоякісні новоутворення та високою смертністю від них, але й значною кількістю випадків, виявлених на запізневих стадіях. Протягом останніх років в Україні серед уперше захворілих виявляють близько 58–60 % осіб із запізневими формами раку яєчників, понад 20,0 % – грудної залози, приблизно 20,0 % – раку шийки матки та близько 12 % – раку тіла матки. Для порівняння: у країнах ЄС і США частка запізневих випадків не перевищує 5–7 % [19].

Необхідно відзначити, що в Україні з 2002 р. загальнодержавною популяційною реєстрацією всіх випадків захворювань на злоякісні новоутворення охоплено 100 % населення. Україна має добре організований канцер-реєстр з даними високої якості [20].

На стан виявлення онкологічної патології позитивно впливає реформа системи охорони здоров'я, яку активно проводять в Україні [21]. Так, з 2020 р. в країні почалося активне впровадження системи гарантованої медичної допомоги шляхом впровадження пакетів Програми медичних гарантій, у тому числі з надання допомоги онкологічним хворим [22]. Безоплатне надання ефективних діагностичних послуг за Програмою державних медичних гарантій повинно було сприяти активізації раннього виявлення онкологічних захворювань і зростанню попиту на лікувальні послуги.

Проте цей період відзначився пандемією захворювання на COVID-19 і відповідними карантинними обмеженнями, які стали причиною зменшення звернень пацієнтів з відповідними захворюваннями по медичну допомогу, що, безумовно, вплинуло на частоту виявлення злоякісних новоутворень в українській популяції [23]. Так, аналіз зареєстрованих даних за 2020 р. засвідчив, що кількість зафіксованих в Україні випадків захворювання на злоякісні новоутворення була істотно (на 19,5 %) меншою за кількість зареєстрованих нових випадків у 2019 р. При цьому серед жінок на 1,2 % зросла кількість зареєстрованих захворювань на злоякісні новоутворення грудної залози [24].

Також негативно на стан виявлення та реєстрацію випадків захворювання на злоякісні новоутворення всього населення, у тому числі жіночого, вплинула війна з РФ [25].

Наведена ситуація призведе у майбутньому до значного збільшення реєстрації захворювань на злоякісні новоутворення у жінок. Це і зумовило актуальність даного дослідження.

Мета дослідження: аналіз п'ятирічної динаміки захворюваності жінок Чернігівської області на злоякісні новоутворення статевих органів та грудних залоз.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Під час проведення дослідження використані офіційні дані галузевої статистичної звітності за 2017–2021 рр. у розрізі адміністративних територій Чернігівської області та України. Використані такі методи: медико-статистичний та структурного логічного аналізу.

Дослідження проводили у чотири етапи:

- *перший етап:* вивчення та аналіз статистичних даних щодо захворюваності жінок на всі злоякісні новоутворення статевих органів та грудних залоз у динаміці років дослідження;

- *другий етап*: вивчення та аналіз статистичних даних щодо захворюваності жінок на злоякісні новоутворення грудної залози у динаміці років дослідження;
- *третій етап*: вивчення та аналіз статистичних даних щодо захворюваності жінок на злоякісні новоутворення шийки матки в динаміці років дослідження;
- *четвертий етап*: вивчення та аналіз статистичних даних щодо захворюваності жінок на злоякісні новоутворення яєчників у динаміці років дослідження.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

На початку дослідження було вивчено статистичні дані щодо захворюваності жінок Чернігівської області на всі злоякісні новоутворення статевих органів та грудних залоз. Отримані результати наведено у табл. 1. Також отримані результати порівняно зі статистичними даними у цілому по Україні.

Проведений аналіз отриманих та наведених у табл. 1 результатів дослідження засвідчив, що у 2021 р. найвищі показники захворюваності жінок на злоякісні новоутворення статевих органів та грудних залоз зареєстровані у Семенівському (113,9), Талалаївському (112,1) та Куликівському (107,6) районах. При цьому найнижчі показники зареєстровано на території Срібнянського (17,8) та Сосницького (33,4) районів. Гранична різниця показника у 2021 р. становила 6,4 раза: від 17,8 на території Срібнянського району до 113,9 на 10 тис. жіночого населення на території Семенівського району.

За період дослідження зростання зазначеного показника зареєстровано на 16 (64,0 %) адміністративних територіях з найвищим рівнем на території Семенівського району (5,45 раза): від 20,9 у 2017 р. до 113,9 у 2021 р. При цьому значення по області за роки дослідження цього показника зросло із 75,3 до 79,4 у перерахунку на 10 тис. жіночого населення.

Зниження наведеного показника зареєстровано на 9 (36,0 %) адміністративних територіях. Найбільше

Таблиця 1

Захворюваність жіночого населення Чернігівської області на злоякісні новоутворення статевих органів та грудних залоз за 2017–2021 рр. (абсолютні дані та показник на 10 тис. жіночого населення)

Адміністративна територія	2017		2018		2019		2020		2021	
	Абс. число	Показник	Абс. число	Показник	Абс. число	Показник	Абс. число	Показник	Абс. число	Показник
Область	421	75,3	460	83,3	440	80,9	376	70,2	419	79,4
м. Чернігів	145	93,8	142	92,5	117	76,4	112	73,4	144	94,8
Бахмацький район	16	66,3	22	92,4	21	90,2	15	65,7	16	71,3
Бобровицький район	13	71,3	7	39,1	11	62,4	11	63,5	11	64,6
Борзнянський район	18	104,7	16	95,1	9	54,8	12	74,5	13	82,3
Варвинський район	8	91,0	6	69,8	2	23,7	8	96,7	8	98,8
Городнянський район	10	64,3	7	45,7	14	93,4	11	74,7	10	69,2
Ічнянський район	7	41,0	20	119,0	6	36,3	7	43,2	8	50,2
Козелецький район	12	48,5	18	74,3	25	105,6	19	82,2	21	92,7
Коропський район	4	31,6	9	72,7	5	41,4	4	33,8	8	69,0
Корюківський район	9	62,7	18	127,5	11	79,5	6	44,2	6	44,9
Куликівський район	7	76,2	11	122,7	10	114,4	4	46,8	9	107,6
Менський район	10	51,6	21	110,5	22	118,8	8	44,1	12	67,4
Ніжинський район	19	125,6	13	87,2	9	61,9	12	84,4	8	57,7
Н.-Сіверський район	7	48,7	6	42,4	9	65,2	9	66,6	7	52,9
Носівський район	14	87,6	11	69,9	15	97,3	13	85,7	11	74,2
Прилуцький район	13	66,3	18	92,6	16	83,3	11	58,4	13	70,6
Ріпкинський район	11	74,0	12	81,7	12	83,8	11	78,5	10	73,2
Семенівський район	2	20,9	4	42,4	8	86,8	8	89,1	10	113,9
Сосницький район	12	122,7	11	115,1	15	160,3	4	43,7	3	33,4
Срібнянський район	3	49,4	2	33,3	7	119,6	2	35,0	1	17,8
Талалаївський район	3	43,8	3	44,9	5	76,7	6	93,8	7	112,1
Чернігівський район	16	56,0	24	84,2	19	67,7	13	47,0	23	84,7
Сновський район	5	39,0	7	55,5	10	80,6	5	41,2	10	83,8
м. Ніжин	32	82,0	25	65,0	31	81,7	45	120,4	26	70,6
м. Прилуки	25	81,0	27	89,1	31	104,3	20	68,3	24	83,2

Захворюваність жіночого населення Чернігівської області на злоякісні новоутворення грудної залози за 2017–2021 рр. (абсолютні дані та показник на 10 тис. жіночого населення)

Адміністративна територія	2017		2018		2019		2020		2021	
	Абс. число	Показник	Абс. число	Показник	Абс. число	Показник	Абс. число	Показник	Абс. число	Показник
Область	376	67,2	394	71,4	383	70,5	324	60,5	380	72,0
м. Чернігів	137	88,7	153	99,7	138	90,1	121	79,3	168	110,6
Бахмацький район	16	66,3	14	58,8	12	51,6	8	35,0	14	62,4
Бобровицький район	2	11,0	10	55,8	5	28,4	7	40,4	8	47,0
Борзнянський район	9	52,4	7	41,6	9	54,8	4	24,8	7	44,3
Варвинський район	5	56,9	8	93,0	5	59,3	9	108,8	4	49,4
Городнянський район	10	64,3	10	65,3	8	53,4	8	54,3	5	34,6
Ічнянський район	5	29,3	6	35,7	12	72,7	7	43,2	7	43,9
Козелецький район	10	40,4	14	57,8	12	50,7	13	56,3	18	79,4
Коропський район	6	47,4	9	72,7	7	57,9	12	101,5	4	34,5
Корюківський район	6	41,8	8	56,7	8	57,8	3	22,1	6	44,9
Куликівський район	7	76,2	8	89,2	6	68,6	4	46,8	4	47,8
Менський район	13	67,0	9	47,4	13	70,2	7	38,6	7	39,3
Ніжинський район	6	39,7	3	20,1	11	75,6	8	56,3	8	57,7
Н.-Сіверський район	12	83,5	7	49,5	6	43,5	4	29,6	5	37,8
Носівський район	5	31,3	9	57,2	6	38,9	5	32,9	6	40,5
Прилуцький район	9	45,9	8	41,2	13	67,7	6	31,9	8	43,4
Ріпкинський район	12	80,8	13	88,5	13	90,8	10	71,4	12	87,9
Семенівський район	5	52,2	4	42,4	2	21,7	4	44,5	3	34,2
Сосницький район	11	112,5	8	83,7	9	96,2	11	120,2	4	44,5
Срібнянський район	4	65,8	2	33,3	5	85,4	1	17,5	3	53,3
Талалаївський район	4	58,5	6	89,7	5	76,7	-	-	2	32,0
Чернігівський район	27	94,5	13	45,6	16	57,0	14	50,6	25	92,1
Сновський район	7	54,6	6	47,6	5	40,3	11	90,5	6	50,3
м. Ніжин	27	69,2	32	83,2	29	76,4	22	58,9	27	73,3
м. Прилуки	21	68,0	27	89,1	28	94,2	25	85,3	19	65,8

зниження даного показника зареєстровано на території Ніжинського району (з 125,6 до 57,7; у 2,18 раза), Срібнянського району (з 49,4 до 17,8; у 2,78 раза) та Сосницького району (з 122,7 до 33,4; у 3,67 раза).

Зіставлення отриманих обласних показників та загальних показників захворюваності жіночого населення на злоякісні новоутворення статевих органів та грудних залоз по Україні у 2021 р. продемонструвало, що за відповідного показника по Україні 60,5 по області він становив 79,4, що в 1,3 раза більше.

Наступним кроком дослідження було проведення аналізу отриманих та наведених у табл. 2 результатів дослідження щодо захворюваності жіночого населення Чернігівської області на злоякісні новоутворення грудних залоз.

Цей аналіз засвідчив, що найвищі показники захворюваності жінок на злоякісні новоутворення грудної залози зареєстровані у Сосницькому районі у 2020 р. (120,2) та у 2017 р. (112,5) і у м. Чернігів у 2021 р. (110,6). При цьому найнижчі показники зареє-

стровано на території Бобровицького району (11,1; 2017 р.), Срібнянського району (17,3; 2017 р.) та Семенівського району (21,3; 2019 р.). У Талалаївському районі у 2020 р. випадків захворюваності жінок на злоякісні новоутворення грудних залоз не зареєстровано. Гранична різниця показника у 2021 р. становила 3,44 раза: від 32,0 на території Талалаївського району до 110,0 до у м. Чернігів.

За період дослідження найбільше зростання показника захворюваності жінок на злоякісні новоутворення грудної залози зареєстровано на 10 (40,0 %) адміністративних територіях. Найбільший рівень зростання даного показника зафіксовано у Бобровицькому районі: від 11,1 до 47,6 (у 4,3 раза).

При цьому зниження даного показника зареєстровано на 15 (60,0 %) адміністративних територіях. Найбільший рівень зниження даного показника зафіксовано у Сосницькому районі: від 112,5 до 44,5 (у 2,5 раза).

Зіставлення обласних показників захворюваності жінок на злоякісні новоутворення грудної залози та

Захворюваність жіночого населення Чернігівської області на злоякісні новоутворення шийки матки за 2017–2021 рр. (абсолютні дані та показник на 10 тис. жіночого населення)

Адміністративна територія	2017		2018		2019		2020		2021	
	Абс. число	Показник	Абс. число	Показник	Абс. число	Показник	Абс. число	Показник	Абс. число	Показник
Область	82	14,7	110	19,9	98	18,0	73	13,6	95	18,0
м. Чернігів	20	12,9	34	22,1	21	13,7	19	12,4	32	21,1
Бахмацький район	3	12,4	3	12,6	4	17,2	2	8,8	6	26,7
Бобровицький район	3	16,5	2	11,2	2	11,3	2	11,5	4	23,5
Борзнянський район	4	23,3	3	17,8	-	-	2	12,4	3	19,0
Варвинський район	-	-	1	11,6	-	-	-	-	2	24,7
Городнянський район	5	32,2	2	13,1	2	13,3	2	13,6	1	6,9
Ічнянський район	2	11,7	3	17,8	2	12,1	4	24,7	3	18,8
Козелецький район	3	12,1	6	24,8	8	33,8	4	17,3	6	26,5
Коропський район	-	-	5	40,4	1	8,3	1	8,5	2	17,3
Корюківський район	1	7,0	3	21,2	4	28,9	1	7,4	-	-
Куликівський район	2	21,8	4	44,6	3	34,3	1	11,7	1	12,0
Менський район	4	20,6	9	47,4	6	32,4	1	5,5	3	16,9
Ніжинський район	3	19,8	3	20,1	1	6,9	2	14,1	1	7,2
Н.-Сіверський район	-	-	2	14,1	1	7,2	2	14,8	2	15,1
Носівський район	4	25,0	3	19,1	5	32,4	2	13,2	-	-
Прилуцький район	4	20,4	8	41,2	1	5,2	3	15,9	5	27,1
Ріпкинський район	1	6,7	1	6,8	3	21,0	2	14,3	3	22,0
Семенівський район	1	10,4	-	-	1	10,8	-	-	2	22,8
Сосницький район	2	20,4	1	10,5	2	21,4	1	10,9	2	22,3
Срібнянський район	1	16,5	-	-	3	51,3	2	35,0	-	-
Талалаївський район	1	14,6	-	-	2	30,7	3	46,9	2	32,0
Чернігівський район	4	14,0	5	17,5	6	21,4	2	7,2	4	14,7
Сновський район	-	-	3	23,8	1	8,1	-	-	2	16,8
м. Ніжин	5	12,8	2	5,2	10	26,3	11	29,4	4	10,9
м. Прилуки	9	29,2	7	23,1	9	30,3	4	13,7	5	17,3

відповідних показників по Україні за 2021 р. продемонструвало, що при показнику 60,3 по Україні відповідний показник по області становив 72,0. Це означає, що по області в 1,2 раза він більше.

Далі було проведено аналіз отриманих та наведених у табл. 3 результатів дослідження щодо захворюваності жіночого населення Чернігівської області на злоякісні новоутворення шийки матки. Проведений аналіз засвідчив, що у цілому в області показник, що досліджується, зріс із 14,7 у 2017 р. до 18,0 у розрахунку на 10 тис. населення у 2021 р.

У 2021 р. найвищі рівні показника захворюваності жінок на злоякісні новоутворення шийки матки зареєстровані у Бахмацькому районі (26,7), а найнижчі рівні показника зареєстровано у Городнянському районі (6,9). Гранічна різниця показника становила 3,87 раза. Необхідно відзначити, що випадки захворюваності жіночого населення на злоякісні новоутворення шийки матки в окремі роки дослідження реєстрували не на всіх адміністративних територіях області.

За період дослідження зростання показника захворюваності жінок на злоякісні новоутворення шийки матки зареєстровано на 16 (64,0 %) адміністративних територіях. При цьому найбільший рівень зростання зареєстровано на території Варвинського (у 24,7 раза), Коропського (у 17,3 раза) та Городнянського (у 4,67 раза) районів.

За період дослідження зниження показника захворюваності жінок на злоякісні новоутворення шийки матки зареєстровано на 9 (36,0 %) адміністративних територіях. При цьому найбільший рівень зростання зареєстровано на території Носівського (у 25,0 раза) та Срібнянського (у 16,5 раза) районів.

Зіставлення обласних показників захворюваності жінок на злоякісні новоутворення шийки матки та відповідних показників за 2021 р. по Україні продемонструвало, що при значенні даного показника по Україні 14,8 по області він становив 18,0; тобто по області він в 1,2 раза більше.

Наступним кроком було проведення аналізу отриманих та наведених у табл. 4 результатів дослідження

Захворюваність жіночого населення Чернігівської області на злоякісна новоутворення яєчників за 2017–2021 рр. (абсолютні дані та показник на 10 тис. жіночого населення)

Адміністративна територія	2017		2018		2019		2020		2021	
	Абс. число	Показник	Абс. число	Показник	Абс. число	Показник	Абс. число	Показник	Абс. число	Показник
Область	111	19,8	129	23,4	97	17,8	90	16,8	112	21,2
м. Чернігів	36	23,3	39	25,4	30	19,6	27	17,7	38	25,0
Бахмацький район	4	16,6	5	21,0	4	17,2	6	26,3	4	17,8
Бобровицький район	2	11,0	1	5,6	3	17,0	3	17,3	2	11,7
Борзнянський район	7	40,7	3	17,8	3	18,3	5	31,0	3	19,0
Варвинський район	4	45,5	2	23,3	-	-	-	-	1	12,3
Городнянський район	2	12,9	2	13,1	4	26,7	6	40,8	1	6,9
Ічнянський район	2	11,7	7	41,6	-	-	-	-	4	25,1
Козелецький район	3	12,1	5	20,6	4	16,9	5	21,6	5	22,1
Коропський район	4	31,6	-	-	1	8,3	1	8,5	-	-
Корюківський район	2	13,9	6	42,5	4	28,9	1	7,4	1	7,5
Куликівський район	2	21,8	3	33,5	2	22,9	1	11,7	2	23,9
Менський район	1	5,2	5	26,3	6	32,4	2	11,0	2	11,2
Ніжинський район	4	26,4	3	20,1	2	13,7	2	14,1	3	21,7
Н.-Сіверський район	2	13,9	2	14,1	2	14,5	-	-	2	15,1
Носівський район	5	31,3	5	31,8	4	25,9	4	26,4	2	13,5
Прилуцький район	2	10,2	5	25,7	6	31,2	3	15,9	4	21,7
Ріпкинський район	3	20,2	3	20,4	2	14,0	3	21,4	2	14,6
Семенівський район	1	10,4	2	21,2	2	21,7	2	22,3	2	22,8
Сосницький район	3	30,7	2	20,9	4	42,7	1	10,9	1	11,1
Срібнянський район	-	-	1	16,7	-	-	-	-	1	17,8
Талалаївський район	1	14,6	2	29,9	1	15,3	1	15,6	2	32,0
Чернігівський район	4	14,0	11	38,6	1	3,6	2	7,2	11	40,5
Сновський район	1	7,8	1	7,9	4	32,2	2	16,5	2	16,8
м. Ніжин	9	23,1	9	23,4	6	15,8	9	24,1	10	27,1
м. Прилуки	7	22,7	5	16,5	2	6,7	4	13,7	7	24,3

щодо захворюваності жіночого населення Чернігівської області на злоякісні новоутворення яєчників. Проведений аналіз продемонстрував, що у 2021 р. найвищі показники захворюваності жінок на злоякісні новоутворення яєчників зареєстровані на території Чернігівського (40,5), Талалаївського (32,0) та Ічнянського (25,1) районів. При цьому найнижчі показники зареєстровано на території Городнянського (6,9), Корюківського (7,5) та Сосницького (11,1) районів.

Гранична різниця показника у 2021 р. становила 5,87 раза: від 6,9 на території Городнянського району до 40,5 на території Чернігівського району. Необхідно відзначити, що випадки захворюваності жіночого населення на злоякісні новоутворення яєчників в окремі роки дослідження реєстрували не на всіх адміністративних територіях області.

За період дослідження зростання показника захворюваності жінок на злоякісні новоутворення яєчників зареєстровано на 15 (60,0 %) адміністративних територіях області. Найбільший рівень зростання зареєстро-

вано на території Срібнянського (у 17,8 раза) району. При цьому зниження показника зареєстровано на 10 (40,0 %) адміністративних територіях області. Найбільший рівень зниження показника зареєстровано на території Коропського (у 31,6 раза) району.

У цілому по області за роки дослідження зареєстровано тенденцію до збільшення показника, що досліджується, від 19,8 на 10 тис. жіночого населення до 21,2 у 2021 р.

Отримані у ході дослідження результати були зіставлені із статистичними даними у цілому по Україні за цей період. Дані зіставлення свідчать про таке. У 2021 р.:

- показник захворюваності жіночого населення Чернігівської області на злоякісні новоутворення статевих органів та грудних залоз в 1,3 раза вищий, ніж у цілому по Україні, – 79,4 проти 60,5;
- показник захворюваності жіночого населення Чернігівської області на злоякісні новоутворення грудної залози в 1,2 раза вищий, ніж у цілому по Україні, – 72,0 проти 60,3;

- показник захворюваності жіночого населення Чернігівської області на злоякісні новоутворення шийки матки в 1,2 раза вищий, ніж у цілому по Україні, – 18,0 проти 14,8;
- показник захворюваності жіночого населення Чернігівської області на злоякісні новоутворення яєчників в 1,5 раза вищий, ніж у цілому по Україні, – 21,2 проти 14,1.

Отримані результати щодо показників захворюваності жінок Чернігівської області на злоякісні новоутворення статевих органів та грудних залоз свідчать про необхідність проведення додаткових досліджень із встановлення причини високого рівня захворюваності жінок на злоякісні новоутворення жіночих статевих органів та грудних залоз, а також посилення профілактичної діяльності системи охорони здоров'я на регіональному рівні.

ВИСНОВКИ

Проведений аналіз захворюваності жінок Чернігівської області на злоякісні новоутворення статевих органів та грудних залоз продемонстрував, що у динаміці

2017–2021 рр. показник захворюваності у розрахунку на 10 тис. жіночого населення у цілому мав тенденцію до збільшення – з 75,3 до 79,4 (в 1,05 раза). При цьому показник захворюваності жінок на злоякісні новоутворення грудних залоз збільшився з 67,2 до 72,0 (в 1,07 раза); показник захворюваності жінок на злоякісні новоутворення шийки матки збільшився з 14,7 до 18,0 (в 1,22 раза); показник захворюваності жінок на злоякісні новоутворення яєчників збільшився із 19,8 до 21,2 (в 1,07 раза).

У 2021 р. всі зазначені показники по Чернігівській області мали більш високі значення, ніж по Україні в цілому. У межах адміністративних територій області зазначені показники мали суттєві відмінності.

Високі показники захворюваності жінок Чернігівської області на злоякісні новоутворення статевих органів та грудних залоз потребують оптимізації профілактичної діяльності системи охорони здоров'я на регіональному рівні.

Конфлікт інтересів відсутній.

Відомості про авторів

Миронюк Іван Святославович – д-р мед. наук, проф., проректор з наукової роботи, Ужгородський національний університет; тел.: (050) 692-72-20. *E-mail: ivan.mironyuk@gmail.com*

ORCID: 0000-0003-4203-4447

Слабкий Геннадій Олексійович – д-р мед. наук, проф., завідувач, кафедра наук про здоров'я, Ужгородський національний університет; тел.: (050) 171-16-48. *E-mail: gennadiy.slabkiy@uzhnu.edu.ua*

ORCID: 0000-0003-2308-7869

Щербінська Олена Станіславівна – д-р мед. наук, доцент, кафедра гінекології, Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ; тел.: (067) 507-27-27. *E-mail: 703alena@gmail.com*

ORCID: 0000-0002-5401-7110

Рожкова Інга Володимирівна – д-р наук з державного управління, проф., кафедра загальної і медичної психології, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ; тел.: (067) 631-50-50. *E-mail: Doc.inga1@gmail.com*

ORCID: 0000-0002-5621-2913

Шень Юрій Миколайович – канд. мед. наук, завідувач, відділення клінічної онкології та гінекології, Чернігівський медичний центр сучасної онкології; тел.: (050) 380-83-04. *E-mail: shen@i.ua*

ORCID: 0000-0002-8523-3414

Information about the authors

Mironyuk Ivan S. – MD, PhD, DSc, Professor, Vice-Rector for Research Work, Uzhhorod National University; tel.: (050) 692-72-20. *E-mail: ivan.mironyuk@gmail.com*

ORCID: 0000-0003-4203-4447

Slabkiy Gennadiy O. – PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Health Sciences, Uzhhorod National University; tel.: (050) 171-16-48. *E-mail: gennadiy.slabkiy@uzhnu.edu.ua*

ORCID: 0000-0003-2308-7869

Shcherbinska Olena S. – MD, PhD, DSc, Associate Professor, Department of Gynecology, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv; tel.: (067) 507-27-27. *E-mail: 703alena@gmail.com*

ORCID: 0000-0002-5401-7110

Rozhkova Inga V. - DSc in Public Administration, Professor, Department of General and Medical Psychology, Bogomolets National Medical University, Kyiv; tel.: (067) 631-50-50. *E-mail: Doc.inga1@gmail.com*

ORCID: 0000-0002-5621-2913

Shen Yuriy M. – MD, PhD, Head of the Department of Clinical Oncology and Gynecology, Chernihiv Medical Center of Modern Oncology, tel.: (050) 380-83-04. *E-mail: shen@i.ua*

ORCID: 0000-0002-8523-3414

ПОСИЛАННЯ

1. Shevchenko AI, Kolesnik OP, Shevchenko NF. Oncology: assistant. Vinnitsa: New Book; 2020. 488 p.
2. Tolstano V OK, Didik IV. The breadth of new creations and modern vicissitudes of planting medical aid to help the ailing oncological profile (review

- of the literature). Ukr honey chasopis. 2020;112(2):88-92.
3. Konat-Baska K, Matkowski R, Błaszczyk J, Błaszczyk D, Staszek-Szewczyk U, Piłat-Norkowska N, et al. Does Breast Cancer Increasingly Affect Younger Women? Int J Environ Res

- Public Health. 2020;17(13):4884. doi: 10.3390/ijerph17134884.
4. Terenda NO, Handzyuk NM. Retrospective follow-up of oncogynecological pathology in 2015-2019. Bulletin of social hygiene and organization of health care in Ukraine. 2021;87(1):11-4.

5. World Health Organization. WHO: Cervical cancer and painful death from this disease can be prevented [Internet]. Geneva: WHO; 2021. Available from: <https://news.un.org/en/story/2021/11/1414002>.
6. World Health Organization. World health statistics [Internet]. Geneva: WHO;

2015. Available from: www.who.int/whosis/whostat/2015/ru.index.html.
7. World Health Organization. Health for All Database (HFA-DB) (online database) [Internet]. Geneva: WHO; 2022. Available from: <https://gateway.euro.who.int/en/datasets/european-health-for-all-database/>.
8. Severin GK, Judge YES, Black YES, Weak VG. Oncological pathology of the genital area in women of the Donetsk region Ukraine. Healthy nation. 2016;40(4):63-6.
9. Center for Medical Statistics of the Ministry of Health of Ukraine. Indicators of the activity of the oncological, radiological and radiological services of Ukraine for 2020 Kyiv: Center for Medical Statistics of the Ministry of Health of Ukraine; 2020. Available from: <http://medstat.gov.ua/ukr/statdanMMXIX.html>.
10. Shapochka DO. Breast cancer: innovations for life. Part 1. Clinical oncology. 2022;45-46(1-2):3-6.
11. Fedorenko ZP, Mykhailovych YuY, Gulak LO. Monitoring the effectiveness of screening for cancer of the female reproductive organs based on the database of the National Cancer Registry of Ukraine: methodological guide. Kropyvnytskyi: PP Polium; 2020. 36 p.
12. Center for Medical Statistics of the Ministry of Health of Ukraine. Activity indicators of the oncology, radiology and radiology service of Ukraine for 2021. Kyiv: Center for Medical Statistics of the Ministry of Health of Ukraine; 2021. Available from: <http://medstat.gov.ua/ukr/MMXXI.html>.
13. Ministry of Health of Ukraine. Annual report on the state of health of the population, the sanitary-epidemic situation and the results of the health care system of Ukraine. 2016 year. Kyiv: State Department of the Ministry of Health of Ukraine; 2017. 516 p.
14. Fedorenko ZP, Gulak LO, Mykhailovych YuY, Horokh YEL, Ryzhov AYU, Sumkina OV, and others. Cancer in Ukraine 2018-2019. Morbidity, mortality, performance indicators of the oncology service [Internet]. Bulletin No. 21. Kyiv: National Chancellery-Register of Ukraine; 2020. Available from: http://www.ncru.inf.ua/publications/BULL_21/index.htm.
15. World Health Organization. Cervical cancer can be eradicated if you work together [Internet]. Geneva: WHO; 2022. Available from: <https://news.un.org/ru/story/2022/01/1416532>.
16. Fedorenko ZP, Gulak LO, Mykhailovych YuY, Horokh YEL, Ryzhov AYU, Sumkina OV, and others. Cancer in Ukraine, 2017-2018. Morbidity, mortality, performance indicators of the oncology service. [Internet]. Bulletin No. 20. Kyiv: National Chancellery-Register of Ukraine; 2019. Available from: http://www.ncru.inf.ua/publications/BULL_20/index.htm.
17. Fedorenko ZP, Gulak LO, Mykhailovych YuY, Horokh YEL, Ryzhov AYU, Sumkina OV, and others. Cancer in Ukraine, 2019-2020. Morbidity, mortality, performance indicators of the oncology service [Internet]. Bulletin No. 22. Kyiv: National Chancellery-Register of Ukraine; 2021. Available from: http://www.ncru.inf.ua/publications/BULL_22/index.htm.
18. Pulnyi Yu, Panfilova G. Study of the cancer profile of the population of Ukraine according to the data of the national cancer registry. The grail of science. 2021;(1):474-8. doi: 10.36074/grail-of-science.
19. Zhylyka NA, Slabky GO, Shcherbinska OS. State of women's reproductive health in Ukraine Literature review. Reproductive endocrinology. 2021;60:67-71.
20. Ryzhov A, Bray F, Ferlay J, Fedorenko Z, Goulak L, Gorokh Y, et al. Evaluation of data quality at the National Cancer Registry of Ukraine. Cancer Epidemiol. 2018;53:156-65. doi: 10.1016/j.canep.2018.02.002.
21. Law of Ukraine. About state financial guarantees of medical care of the population [Internet]. 2017. Law of Ukraine No. 2168-VIII. 2017 October 19. Available from: http://search.liga.zakon.ua/l_doc2.nsf/link1/T172168.html.
22. National Health Service of Ukraine Packages of medical services. Content and approach to contracting health care institutions. Kyiv: National Health Service; 2020. 59 p.
23. Cabinet of Ministers of Ukraine. About the establishment of quarantine and the introduction of enhanced anti-epidemic measures in the territory with a significant spread of the acute respiratory disease COVID-19 caused by the SARS-CoV-2 coronavirus [Internet]. 2020. Resolution No. 641. July 22, 2020. Available from: <https://covid19.phc.org.ua/#question-answer>.
24. Fedorenko ZP, Gulak LO, Mykhailovych YuY, Horokh YEL, Ryzhov AYU, Sumkina OV, and others. Cancer in Ukraine, 2020-2021. Morbidity, mortality, performance indicators of the oncology service [Internet]. Bulletin No. 23. Kyiv: National Chancellery-Register of Ukraine; 2022. Available from: http://www.ncru.inf.ua/publications/BULL_23/index.htm.
25. Myronyuk I, Slabkiy H, Bilak-Lukyanchuk V. System Under Martial Law in Ukraine. In: Material XVI Ružomberské zdravotnicke dni. Ružomberok. Ružomberok; 2022, p. 358-63.

Стаття надійшла до редакції 29.11.2022. – Дата першого рішення 06.12.2023. – Стаття подана до друку 03.01.2023

Роль активності p65 NF-κB, каспази-3, а також поліморфізму гена VEGF у розвитку передчасних пологів при плацентарних порушеннях

I. Б. Венцківська, В. І. Купчік

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

Мета дослідження: вивчення активності p65-субодиниці ядерного фактора – NF-κB й ефectorної каспази-3, а також наявності однонуклеотидного поліморфізму гена VEGF (936C/T) у вагітних із плацентарними порушеннями та різними клінічними типами перебігу передчасної пологової діяльності (з передчасним розривом плодових оболонок та без нього).

Матеріали та методи. На клінічній базі кафедри акушерства та гінекології № 1 Національного медичного університету імені О. О. Богомольця, яка розташована у КНП «Перинатальний центр м. Києва», протягом 2019–2022 рр. було проведено дослідження за типом «випадок–контроль» із залученням 90 вагітних: 60 жінок основної групи із плацентарними порушеннями та розвитком спонтанної передчасної пологової діяльності у терміні 24–34 тиж гестації (І група – 30 жінок із передчасними пологами з терміновим вилиттям вод, ІІ група – 30 жінок із передчасним розривом плодових оболонок) та 30 жінок групи контролю (ГК) із вчасними нормальними пологами та фізіологічним перебігом усієї вагітності.

У вагітних визначали кількість загальної та активованої фракції p65-субодиниці ядерного фактора NF-κB та каспази-3 імуноферментним методом ELISA у лізатах плаценти з подальшим розрахунком їхньої активності на підставі цих даних, а також наявність однонуклеотидного поліморфізму гена VEGF (936C/T) методом полімеразної ланцюгової реакції.

Результати. У жінок із плацентарними порушеннями та передчасними пологами порівняно із контрольною групою були виявлені достовірно вищі значення вмісту фракцій та активності p65 NF-κB та каспази-3 з деякими особливостями всередині груп.

Для жінок І групи була характерною більш висока активність p65-субодиниці ядерного фактора (І група – 61,6% з 95% ДІ 59,7–64,2; ІІ група – 33,8 пг/мл з 95% ДІ 31,2–35,2; ГК – 27,3 пг/мл з 95% ДІ 26,4–28,6; $p < 0,05$). У вагітних ІІ групи виявляли більш високі значення активності каспази-3 (ІІ група – 59,2% з 95% ДІ 57,4–59,8; І група – 39,5% з 95% ДІ 38,5–40,5; ГК – 31,2% з 95% ДІ 30,4–31,9; $p < 0,01$). Під час дослідження поліморфізму гена VEGF встановлено, що наявність алеля T у позиції 936 є фактором ризику розвитку плацентарних порушень із виникненням передчасної пологової діяльності. Частота виявлення цього алеля в основній групі становила 11,7% проти 1,7% у контрольній когорті ($p < 0,05$).

Висновки. Для вагітних із плацентарними порушеннями та розвитком передчасних пологів порівняно з контрольною групою характерним є підвищення активності p65-субодиниці ядерного фактора κB і каспази-3: для жінок без передчасного розриву плодових оболонок встановлено значне – у 2,2 рази підвищення активності p65 NF-κB та в 1,3 рази – активності каспази-3; у групі вагітних із передчасним вилиттям вод збільшення показників становило відповідно 1,2 рази та 1,9 рази ($p < 0,01$ для всіх груп).

У жінок із плацентарними порушеннями та передчасними пологами достовірно частіше (11,7% проти 1,7% жінок контрольної групи; $p < 0,05$) виявляли однонуклеотидний поліморфізм гена васкулярного ендотеліального фактора росту у позиції 936(C/T), тобто носійство T-алеля у гені VEGF може бути асоційованим із розвитком зазначених ускладнень вагітності. Тим не менш, для отримання остаточних результатів необхідно проведення дослідження у більшій вибірці жінок.

Ключові слова: p65 NF-κB, каспаза-3, передчасні пологи, плацентарні порушення, передчасний розрив плодових оболонок, однонуклеотидний поліморфізм гена VEGF.

Role of p65 NF-κB, caspase-3 activities and VEGF gene polymorphisms on the development of preterm labor in women with placental dysfunction

I. B. Ventskiv'ska V. I. Kupchik

The objective: to study the activity of the p65 subunit of the nuclear factor – NF-κB and effector caspase-3, as well as the presence of a single nucleotide polymorphism of the VEGF gene (936C/T) in pregnant women with placental disorders and various clinical types of the course of premature labor (with premature rupture of the membranes and without it).

Materials and methods. At the clinical base of the Department of Obstetrics and Gynecology No. 1 of O. O. Bogomolets National Medical University, which is located in the non-commercial enterprise “Perinatal Center of Kyiv”, during 2019–2022, a case-control study was conducted with the involvement of 90 pregnant women: 60 women of the main group with placental disorders and the development of spontaneous premature labor in the period of 24–34 weeks of gestation (I group – 30 women with premature labor and premature rupture of membranes, II group – 30 women with premature rupture of the membranes) and 30 women of control group (CG) with term normal delivery and the physiological course of the pregnancy.

In pregnant women, the number of total and activated fractions of the p65 subunit of nuclear factor NF-κB and caspase-3 was determined by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) in placenta lysates with further calculation of their activity based on these data, as well as the presence of a single nucleotide polymorphism of the VEGF gene (936C/T) using the polymerase chain reaction.

Results. In women with placental disorders and preterm birth a significantly higher values of fraction content and activity of p65 NF- κ B and caspase-3 were found, with some peculiarities within the groups compared to the control group.

Women of the I group were characterized by a higher activity of p65-subunit of nuclear factor (I group – 61.6% with 95% CI 59.7–64.2; II group – 33.8 pg/ml with 95% CI 31.2–35.2; CG – 27.3 pg/ml, 95% CI 26.4–28.6; $p < 0.05$). Pregnant women of the II group had higher values of caspase-3 activity (II group – 59.2% with 95% CI 57.4–59.8, I group – 39.5% with 95% CI 38.5–40.5, CG – 31.2%, 95% CI 30.4–31.9; $p < 0.01$). It was established that the presence of the T allele at position 936 of VEGF gene polymorphism is a risk factor for the development of placental disorders with the development of premature labor, the rate of this allele in the main group was 11.7% versus 1.7% – in the control cohort ($p < 0.05$).

Conclusions. Pregnant women with placental disorders and the development of premature birth are characterized by an increased activity of the p65 subunit of nuclear factor κ B and caspase-3 compared to the control group: in women without premature rupture of the fetal membranes, a significant 2.2-fold increase in p65 NF- κ B activity was found, and caspase-3 activity – by 1.3 times; in the group of pregnant women with preterm premature rupture of membranes the level of caspase-3 activity exceeded the control group by 1.9 times, and the level of p65-subunit of nuclear factor activity – by 1.2 times ($p < 0.01$ for all groups).

936(C/T) single nucleotide polymorphism of the vascular endothelial growth factor gene was determined significantly more often in women with placental disorders and preterm birth (11.7% in the study group versus 1.7% in CG, $p < 0.05$), the T-allele on the VEGF gene carriers may be associated with the development of these pregnancy complications. However, a study on a larger sample of women is needed to obtain definitive results.

Keywords: p65 NF- κ B, caspase-3, preterm birth, placental disorders, premature rupture of membranes, single nucleotide polymorphism of the VEGF gene.

Репродукція людини – це природний, але водночас надскладний процес, наповнений різноманітним взаємодій усіх систем організму для появи нового життя. На жаль, не завжди він проходить бездоганно, оскільки неспроможність материнського організму до необхідних для виношування плода змін часто призводить до виникнення ускладнень вагітності. Частково це зумовлено зміною темпу життя суспільства та збільшенням ролі стресу, погіршенням екології, появою нових інфекційних агентів, до яких імунна система не встигла пристосуватись.

Однак існують так звані великі акушерські синдроми, що виникають під час вагітності ще з давніх часів, і на кожному етапі розвитку людство використовувало всі здобутки науки й техніки свого часу задля їхнього вивчення та попередження. Саме до таких патологій належать передчасні пологи (ПП) та плацентарні порушення.

За даними ВООЗ, щороку у світі відбувається близько 15 млн випадків передчасних пологів, понад 84% з них припадають на термін 32–36 тиж гестації, близько 5% належать до категорії надзвичайно ранніх ПП (<28 тиж) [1].

Частота ПП, незважаючи на всі, спрямовані на боротьбу із цим ускладненням, зусилля, залишається досить сталою і дещо варіює залежно від географічного регіону з найвищими показниками у так званих слаборозвинених країнах (приблизно 11,8%) та найнижчими – у розвинутих (близько 9,3%) [2]. Тим не менш, як можна побачити, різниця між ними є мінімальною, що пояснюється частим використанням у країнах із високим доходом методів допоміжних репродуктивних технологій, для яких характерні багатоплідність, збільшення віку матері, що слугують чинниками ризику розвитку ПП [3].

Передчасні пологи є серйозною медичною та соціальною проблемою, вони вважаються основною причиною неонатальної смертності у всьому світі [4]. Це пов'язано із більш частим виникненням порушень у нервовій, дихальній, травній, сечовидільній системах, а також затримкою розвитку недоношених дітей [5]. Епідеміологічні дані свідчать про те, що народжені передчасно діти мають значно вищий ризик розвитку багатьох хронічних дегенеративних захворювань у дорослому віці, включаючи ішемічну хворобу серця, інсульт, гіпертензію та цукровий діабет 2-го типу [5].

За даними Centers for Disease Control and Prevention (CDC), у США на виходжування недоношеної дитини витрачають у 10 разів більше, ніж на виходжування доношеного малюка, а щорічні витрати економіки Сполучених Штатів на передчасно народжених дітей становлять 26 млрд доларів [6].

Прийнято вважати, що ПП є мультиетіологічним синдромом. І це дійсно так: незважаючи на провідну роль інфекції у їхньому розвитку [7], таргетна антибіотикотерапія часто не справляє ефекту на попередження ПП [8], а отже, такі випадки вважаються ідіопатичними. Сьогодні проводять значну роботу для ідентифікації причин розвитку ПП, оскільки, як правило, передчасну пологову діяльність важко зупинити після появи перших її симптомів, а отже, логічним є пошук методів профілактики виникнення цього ускладнення. Плацентарні порушення, на думку низки дослідників [6, 9, 10], можуть бути однією з таких прихованих причин розвитку ПП.

Плацентарні порушення – це також поліетіологічний синдром, зумовлений морфофункціональними порушеннями у плаценті та розладом пристосувально-гомеостатичних реакцій плаценти і плода [11]. Частота виникнення цієї патології становить близько 10–15% [12], перинатальна смертність при хронічній плацентарній недостатності становить серед доношених новонароджених 10,3%, серед недоношених – 49% [13]. Крім того, плацентарна недостатність є причиною близько 23,6% випадків антенатальної загибелі плода [14].

Плацентарні порушення є загальновізнаною причиною виникнення таких акушерських синдромів, як прееклампсія та затримка розвитку плода (рис. 1), а також становлять значний ризик не тільки для здоров'я матері та новонародженого, а й відіграють ключову роль у довгострокових ризиках для дитини у майбутньому, результатом чого є хронізація хвороб у дорослих [6, 15].

За численними літературними даними, частота виникнення плацентарних порушень невпинно підвищується [16], а існуючі схеми лікування є малоефективними [17], що зумовлює актуальність дослідження цього синдрому для пошуку профілактичних та лікувальних стратегій.

Деякі автори припускають, що у розвитку ускладнень вагітності певну роль відіграють процеси запалення.

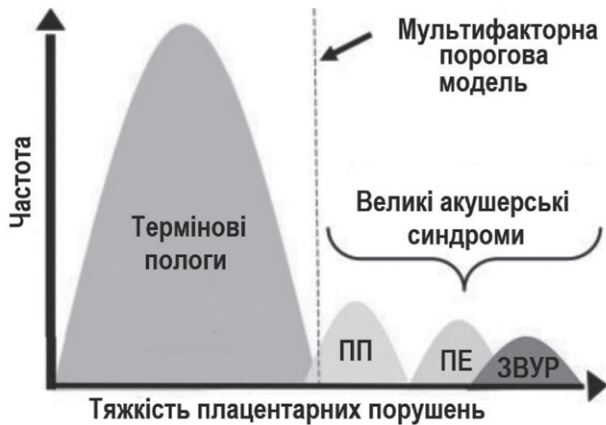


Рис. 1. Великі акушерські синдроми (ПЕ – преєклампсія, ЗВУР – затримка внутрішньоутробного розвитку плода, ПП – передчасні пологи) мають спільні патофізіологічні риси та залежать від тяжкості плацентарних порушень, що лежать в їхній основі (джерело: Morgan, T. Role of the Placenta in Preterm Birth: A Review. American Journal of Perinatology. 2016; 33(03), 258–66).

лення та апоптозу [18,19], неналежна регуляція яких може призводити до плацентарних порушень та ПП. Також беззаперечним є факт, що для нормального розвитку вагітності необхідна належна васкуляризація фетоплацентарного комплексу. Для цього важливо адекватне функціонування систем, які контролюють ангиогенез та васкулогенез [20].

Одним із провідних регуляторів запальної відповіді організму є ядерний фактор – NF-κB (nuclear factor κ-light-chain-enhancer of activated B cells), а саме – його р65-субодиниця [21]. Роль р65 NF-κB в ініціації пологів була доведена у жінок із доношеною вагітністю: рівень активності фосфорильованої р65-субодиниці був підвищений у плодових оболонках (епітеліальних клітинах амніона) жінок із терміновими пологамі на їхньому початку [22].

Також доведено, що цей фактор може активуватись внаслідок тютюнопаління [23], вживання алкоголю [24], у результаті перенесення вірусних захворювань із розвитком вираженої клінічної картини [25], а також у жінок зі звичним невиношуванням вагітності [26] – усі ці чинники слугують факторами ризику розвитку плацентарних порушень та передчасної пологової діяльності, що й зумовило інтерес до дослідження р65 NF-κB.

Під час вивчення активності процесу апоптозу у жінок при термінових пологах також було виявлено підвищену експресію генів-контролерів активності каспази-3, каспази-8, а також пригнічення генів-інгібіторів апоптозу [27]. Посилення процесів клітинної загибелі пов'язане з підвищенням рівня гомоцистеїну та оксидантного стресу, які є чинниками розвитку плацентарних порушень. Відповідно посилення апоптозу при розладах функції плаценти також може бути причиною ПП.

Існують переконливі докази того, що фактор росту ендотелію судин (VEGF) є критично необхідним для всіх етапів формування та розвитку судин плаценти [28]. У досліджах на тваринах цілеспрямоване створен-

ня VEGF-дефіцитного середовища спричинює загибель ембріона через недостатній розвиток кровоносних судин під час ембріогенезу, що свідчить про його ключову роль у васкулогенезі [29].

Однонуклеотидні поліморфізми гена васкулярно-ендотеліального фактора росту можуть відігравати роль у порушенні експресії білка VEGF, що своєю чергою асоціюється з виникненням плацентарних порушень. До того ж напередодні пологів циркулюючі рівні VEGF значно зменшуються, що може бути причиною розвитку ПП при плацентарних порушеннях, які виникають внаслідок дисбалансу концентрації VEGF.

У даному дослідженні відображена спроба вивчити стан процесів запалення та апоптозу при плацентарних порушеннях та ПП за допомогою встановлення активності р65-субодиниці ядерного фактора В і каспази-3 у плаценті, а також визначити наявність впливу поліморфізму гена VEGF на розвиток зазначених ускладнень вагітності.

Мета дослідження: вивчення активності р65-субодиниці ядерного фактора – NF-κB й ефекторної каспази-3, а також наявності однонуклеотидного поліморфізму гена VEGF (936C/T) у вагітних із плацентарними порушеннями та різними клінічними типами перебігу передчасної пологової діяльності (з передчасним розривом плодових оболонок та без нього).

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

До проведення дослідження за типом «випадок-контроль» залучили 60 жінок (основна група), які спостерігались у жіночій консультації КНП «Перинатальний центр м. Києва» із діагнозом плацентарних порушень та у яких згодом розвинулась передчасна пологова діяльність у терміні 24–34 тиж гестації. До групи ризику розвитку плацентарних порушень належали вагітні, у яких під час проведення I та II скринінгів гестації були виявлені знижені порівняно з нормою рівні хоріонічного гонадотропіну, асоційованого з вагітністю білка, некон'югованого естріолу, а також спостерігалось підвищення рівня альфа-фетопротеїну. У таких випадках жінкам було рекомендовано визначення додаткових показників: діагноз плацентарних порушень (за МКХ-10 код O43.9) встановлювали вагітним на підставі знижених рівнів плацентарного лактогену, прогестерону, плацентарної (термостабільної) лужної фосфатази.

Вагітні основної групи були розподілені таким чином:

- I група – 30 жінок із плацентарними порушеннями, ПП з вилиттям вод на 8 см розкриття і пізніше;
- II група – 30 жінок із плацентарними порушеннями, розвитком передчасної пологової діяльності та передчасним розривом плодових оболонок (ПРПО).

До контрольної групи увійшли 30 жінок з анамнезом фізіологічного перебігу вагітності та нормальними терміновими пологамі без ускладнень.

Для усунення кофакторності впливу чинників на результати дослідження критеріями виключення стали вагітність, що настала внаслідок використання допоміжних репродуктивних технологій, розвиток гестозу другої половини вагітності, тяжка супутня патологія. Було отримано письмову згоду від усіх учасниць з їхнім інформуванням про зміст, хід та мету дослідження.

Таблиця 1

Кількісний склад загального p65 NF-κB_{заг.}, фосфорильованого p65 NF-κB_{фосф.}, ступінь активності p65 NF-κB_{акт.} у досліджуваних групах та групі контролю (ГК)

Група	p65 NF-κB _{заг.} , пг/мл			p65 NF-κB _{фосф.} , пг/мл			p65 NF-κB _{акт.} , %		
	Me	Q1	Q3	Me	Q1	Q3	Me	Q1	Q3
I, n=30	75,7*	68,2	80,2	46,9*	38,3	51,4	61,6*	55,9	65,1
II, n=30	63,1*	59,8	65,9	21,5*	19,1	22,7	33,8*	30,1	35,5
ГК, n=30	50,3	49,1	53,3	14,0	12,7	14,7	27,3	25,3	29,2

Примітка. * – p<0,05 при порівнянні із контрольною групою.

Таблиця 2

Кількісний склад загальної каспази-3_{заг.}, активованої каспази-3_{асп.}, ступінь активності каспази-3_{акт.} у досліджуваних групах та групі контролю (ГК)

Група	Каспаза-3 _{заг.} , пг/мл			Каспаза-3 _{асп.} , пг/мл			Каспаза-3 _{акт.} , %		
	Me	Q1	Q3	Me	Q1	Q3	Me	Q1	Q3
I, n=30	51,4*	50,7	55,2	20,7*	19,0	22,0	39,5*	37,9	41,3
II, n=30	69,5*	66,2	71,1	40,6*	38,7	43,0	59,2*	57,2	60,1
ГК, n=30	41,1	39,5	42,3	12,8	12,1	13,6	31,2	29,8	33,6

Примітка. * – p<0,05 при порівнянні із контрольною групою.

Визначення загального та фосфорильованого p65 NF-κB, а також каспази-3, проводили шляхом використання імуоферментного «сандвіч»-методу ELISA у лізатах плацент, отриманих після пологів.

Для виготовлення лізатів свіжу плацентарну тканину розрізали на дрібні шматочки та лізували за допомогою трис-лізисного буфера. Лізати центрифугували для очищення від домішок і у подальшому використовували набори RayBio® Phospho-NF-κB P65 (Ser536) and Total NF-κB P65 ELISA kit та Human Cleaved-Caspase-3 (D175) and Caspase-3 ELISA. Визначення активності зазначених чинників проводили шляхом знаходження частки активованого білка від загальної його кількості, відображеної у відсотках.

Дослідження поліморфізму гена VEGF 936C/T проводили методом ПЛР із наступною рестрикцією ендонуклеазами. Комплементарну добудову ланцюга починали зі створення стартових блоків з використанням 20 нуклеотидних пар-праймерів 5'-AAGGAAGAGGAGACTCTGCCG-3' та 5'-TATGTGGGTGGGTGTGTCTACAGG-3'. Аналіз результатів ПЛР проводили методом електрофорезу в агарозному чи поліакриламідному гелі.

Статистичне оброблення виконували за допомогою програм MedStat v.5.2 та EZR v.3.4.1. Спочатку аналізували нормальність розподілу отриманих даних із використанням критерію Шапіро-Уїлка, далі використовували метод множинних порівнянь за ранговим однофакторним аналізом Крускала-Волліса. Статистичну значущість визначали при p<0,05.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Під час дослідження концентрації загального, фосфорильованого p65 NF-κB, а також розрахунку показника активності, було встановлено достовірну різницю між усіма групами: як основною й контрольною, так і між групами основної когорти (табл. 1).

Для жінок основної групи без ПРПО були характерні найвищі значення як загальної p65 NF-κB (медіана 75,7 пг/мл; 95%ДІ: 68,8–79,2), так і фосфорильованої фракції (медіана 46,9 пг/мл; 95%ДІ: 43,1–49,6) з високими значеннями активності білка (медіана 61,6%; 95%ДІ: 59,7–64,2).

Щодо групи вагітних із ПРПО, то значення всіх трьох показників у них (загальної p65 NF-κB – медіана 63,1 пг/мл, 95%ДІ: 59,9–64,2; фосфорильованого p65 NF-κB – медіана 21,5 пг/мл, 95%ДІ: 19,9–22,3; активності p65 NF-κB – медіана 33,8 пг/мл, 95%ДІ: 31,2–35,2) відрізнялися від показників групи контролю (p65 NF-κB_{заг.}: медіана 50,3 пг/мл, 95%ДІ: 49,6–51,8; p65 NF-κB_{фосф.}: медіана 14,0 пг/мл, 95%ДІ: 13,2–14,6; p65 NF-κB_{акт.}: медіана 27,3 пг/мл, 95%ДІ: 26,4–28,6) на рівні достовірності p<0,05, а від попередньої I групи жінок – на рівні достовірності p<0,01.

Для концентрацій загальної каспази-3_{заг.}, активованої каспази-3_{асп.}, а також для показника активності каспази-3_{акт.}, було виявлено достовірну міжгрупову різницю всередині основної когорти, а також відмінність показників I та II груп від показників контрольною групи на рівні достовірності p<0,01 (табл. 2).

Під час дослідження концентрації фракцій та активності каспази-3 найвищі показники спостерігались у жінок із виникненням ПРПО: медіани концентрацій становили для загальної каспази-3 69,5 пг/мл, 95%ДІ: 66,2–70,3; активованої каспази-3 – 40,6 пг/мл, 95%ДІ: 39,1–42,1; активності – 59,2%, 95%ДІ: 57,4–59,8.

Для жінок без ПРПО були характерні більш низькі рівні як концентрації загальної (медіана 51,45 пг/мл; 95%ДІ: 50,9–54,6) й активної (медіана 20,7 пг/мл; 95%ДІ: 19,8–21,6) каспаз, так і активності (медіана 39,5%, 95%ДІ: 38,5–40,5), на рівнях достовірності p<0,01 з контрольною групою та групою II.

У жінок контрольною групи рівень загальної каспази становив – медіана 41,1 пг/мл, 95%ДІ: 40,1–41,6; ак-

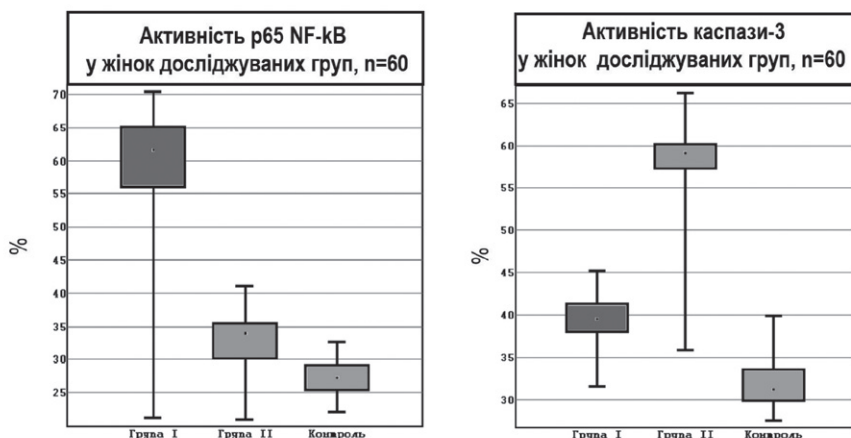


Рис. 2. Графічне порівняння активності р65 NF-κB та каспази-3 у жінок основної та контрольної груп

тивованої її фракції – медіана 12,8 пг/мл, 95% ДІ: 12,2-13,2; активності – медіана 31,2%, 95% ДІ: 30,4–31,9.

Графічне відображення активності р65-субодиниці ядерного фактора κB та каспази-3 в основній та контрольній групах наведено на рис. 2.

Узагальнюючи дані результатів розподілу алелів гена VEGF у локусі 936 (табл. 3), носіями гомозиготного генотипу за домінантним алелем С у локусі 936 були 81,7% жінок основної групи та 96,7% вагітних групи контролю; гетерозиготи СТ виявлено у 13,3% основної та 3,3% контрольної когорти.

У контрольній групі не було виявлено гомозигот за Т-алелем, в основній групі 5% вагітних мали генотип ТТ. При порівнянні частотності виявлення алеля у когорті вагітних основної групи встановлено, що частота алеля Т становить 11,7%. Це достовірно відрізняється від показників контрольної групи.

NF-κB є фактором транскрипції, багатогранність дії якого зумовлена особливостями його структури та функціонування. У неактивному стані ядерний фактор знаходиться у цитоплазмі, зв'язаний із білками-інгібіторами, після активації, індукторами якої можуть бути різноманітні чинники: ліпоптротеїни клітинної стінки бактерій, фактор некрозу пухлин, підвищена кількість ІЛ-1β, сигнали з Toll-подібних рецепторів тощо, відбувається відщеплення гальмівної молекули, а вивільнений фосфорильований білок переміщується у ядро

Таблиця 3

Розподіл алелів гена VEGF (936 С/Т) у жінок основної та контрольної груп

936 VEGF		Основна група, n=60		Контрольна група, n=30	
		n	%	n	%
Генотипи	CC	49	81,7	29	96,7
	CT	8	13,3*	1	3,3
	TT	3	5,0*	0	—
Алелі	С	106	88,3	59	98,3
	Т	14	11,7*	1	1,7

Примітка. * – p<0,05 при порівнянні із контрольною групою.

клітини, де впливає на експресію різноманітних генів, у тому числі запальних [30].

Для ядерного фактора характерна комплексність, оскільки він складається з так званих субодиниць, серед яких виділяють 5 основних: NF-κB1 (p105, p50), NF-κB2 (p100, p52), RelA (p65), RelB та c-Rel. Класично саме RelA, або р65-субодиниця, найбільш тісно пов'язана із процесами запалення – вже декілька десятків років розглядається її роль у таких захворюваннях, як ревматоїдний артрит, запальні захворювання кишечника, розсіяний склероз, а також у нейродегенеративних та онкологічних патологіях.

Ураховуючи, що як для плацентарних порушень, так і для ПП запалення вважається одним із головних механізмів патогенезу, дослідження активності р65-субодиниці NF-κB у жінок, вагітність яких ускладнилась цими патологіями, становить певну цікавість. Відомо, що для пологів теж характерне проінфламаторне середовище – тому до групи контролю увійшли жінки, у яких розвинулась самовільна пологова діяльність у доношеному терміні.

У дослідженні було виявлено, що при плацентарній дисфункції та ПП концентрації фракцій і показник активності р65 NF-κB є достовірно вищими, ніж при термінових пологах. І хоча при розвитку нормальної пологової діяльності також спостерігається певна активність цього фактора транскрипції, рівні її значно відрізняються при плацентарних порушеннях та ПП. До того ж було виявлено, що клінічний перебіг ПП також різниться за активністю р65-субодиниці ядерного фактора: достовірно вищі значення спостерігаються у групі жінок без ПРПО.

Результати даного дослідження дають змогу припустити, що при плацентарних порушеннях створюються передумови для гіперактивації р65-субодиниці NF-κB, що призводить до надмірної імунозапальної відповіді і, як наслідок, ініціації процесів передчасної пологової діяльності за обома клінічними типами (як із розвитком ПРПО, так і без). Але більш високі показники активності асоціюються із пологами без ПРПО.

Уже багато років проводяться дослідження взаємовпливу й ролі р65-субодиниці NF-κB у процесах не тільки запалення, але і клітинної загибелі. Деякі роботи свідчать, що RelA може ініціювати процеси апоптозу [31], інші демонструють, що підвищення активності р65 у дослідідах на культурах клітин призводить до пригнічення процесів клітинної загибелі в них [32]. Можливо, це пов'язано із різними шляхами активації апоптозу та р65 NF-κB, оскільки кожен із них може запускатись канонічним, неканонічним та альтернативним шляхами через різні стимули.

Загалом запрограмована смерть клітин, або апоптоз, – це процес, що супроводжує вагітність протягом усієї її тривалості, оскільки адекватний розвиток плаценти залежить від ефективної імплантації та інвазії у децидуальну оболонку плацентарного трофобласта, для чого необ-

хідною є помірна активність процесів апоптозу на ранніх термінах вагітності. Водночас встановлено, що гіперактивність його на ранніх термінах призводить до розвитку таких ускладнень вагітності, як, наприклад, міхуровий занос, прееклампсія, основу яких становить неналежне функціонування плацентарного комплексу.

Головними ферментами, що як регулюють, так і виконують роль клітинного пошкодження, є сімейство цистеїнових протеаз – каспази. Класично вони діляться на регуляторні та ефекторні й активуються каскадоподібним способом. Одна з таких ефекторних протеаз – каспаза-3 – становила цікавість для даного дослідження через, по-перше, свою активну роль у процесах клітинної загибелі, по-друге, через існуючі дані щодо підвищення експресії генів каспази при ПП у дослідях на тваринах [33] і, нарешті, через її здатність до розщеплення р65-субодиниці NF-κB [34].

У дослідженні було встановлено, що для процесів апоптозу також характерна підвищена активність при плацентарних порушеннях із ПП порівняно із терміновими пологамі: було знайдено достовірну різницю у показниках як концентрації фракцій каспази-3, так і ступеня її активності між основною та контрольною групами, а також між групами I і II основної групи. Більш висока активність досліджуваної цистеїнової протеази спостерігалась у жінок II групи з ПРПО, водночас активність р65 NF-κB у цих жінок була вищою за показник контрольної групи, але нижчою за цей показник у I групі вагітних.

Такі результати свідчать на користь зазначеної вище теорії про пригнічення каспазою-3 RelA-субодиниці ядерного фактора, а також – про більш високу активність апоптозу у жінок із плацентарними порушеннями. Переважання клітинної загибелі при ПРПО можна пояснити впливом апоптозних процесів на матриксні протеїнази [35], які активують процеси колагенлізу у плодових оболонках, що призводить до їхнього стоншення та передчасного розриву.

Нормальні васкулогенез та ангіогенез кровоносних судин є життєво важливими для фізіологічного перебігу вагітності. Члени родини васкулярного ендотеліального фактора росту (VEGF) та їхні рецептори є ключовими регуляторами інвазії трофобласта та ангіогенезу плаценти. Дослідження сімейства білків VEGF виявило, що вони мають найвищу ангіогенну та васкулогенну активність [36], але, водночас, досить схильні до виникнення поліморфізмів [37].

Зміна алелів у структурі васкулярного ендотеліального фактора росту має різні наслідки залежно від ділянки, де вона виникає: деякі є клінічно незначущими, інші ж призводять до дефекту продукування білка VEGF, знижуючи його концентрацію у тканинах організму з розвитком патологічних станів. Саме таким поліморфіз-

мом є заміна цитозину на тимін у 936 позиції 3'нетранслюючої ділянки гена васкулярного ендотеліального фактора росту. У жінок із плацентарною дисфункцією та розвитком ПП алель T виявляли достовірно частіше, ніж у жінок контрольної групи (11,7% проти 1,7% у контрольній групі), при цьому у групі контролю вагітних із гомозиготним набором рецесивних алелів (TT) виявлено не було.

Для остаточного з'ясування впливу поліморфізмів на виникнення певного захворювання необхідне проведення масштабних популяційних досліджень, але, тим не менш, виявлені у цьому дослідженні зміни можуть слугувати вектором для подальшого діагностичного і клінічного пошуку механізмів виникнення плацентарних порушень і розвитку на їхній основі передчасної пологової діяльності.

ВИСНОВКИ

Отримані у даному дослідженні результати свідчать про те, що порівняно з контрольною групою вагітних із терміновими пологамі та неускладненим перебігом гестації для плацентарних порушень із розвитком передчасних пологів (ПП) характерним є підвищення активності р65-субодиниці ядерного фактора NF-κB і каспази-3, але ступінь цих змін різниться залежно від клінічного перебігу ПП.

Для групи жінок без передчасного розриву плодових оболонок характерним є значне (різниця за медіаною значень у 2,2 раза) підвищення активності р65 NF-κB та деяке (в 1,3 раза за медіаною значень) збільшення активності каспази-3. У групі жінок із передчасним вилиттям вод спостерігали протилежні показники: рівні активності каспази-3 перевищували результати контрольної групи в 1,9 раза за медіанами, а рівні активності р65-субодиниці ядерного фактора – в 1,2 раза (для всіх груп рівень достовірності становив $p < 0,01$).

Зазначені зміни можуть свідчити про більш активні імунізапальні та апоптичні процеси у жінок із плацентарною дисфункцією, що може слугувати причиною розвитку у них передчасної пологової діяльності. Також було зафіксовано, що у жінок із плацентарними порушеннями та ПП достовірно частіше (11,7% у групі вагітних із плацентарними порушеннями проти 1,7% жінок контрольної групи) виявляли одонуклеотидний поліморфізм гена васкулярного ендотеліального фактора росту у позиції 936(C/T), тобто таке носійство T-алеля у гені VEGF може бути асоційованим із розвитком зазначених ускладнень вагітності. Тим не менш, для отримання остаточних результатів необхідно проведення дослідження із більшою вибіркою жінок.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Відомості про авторів

Венцківська Ірина Борисівна – д-р мед. наук, проф., кафедра акушерства і гінекології № 1, медичний факультет № 1, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ. *E-mail: ventskovskaya.irina@gmail.com*
ORCID: 0000-0002-7685-5289

Купчик Владислава Ігорівна – аспірантка, кафедра акушерства і гінекології № 1, медичний факультет № 1, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ. *E-mail: elanie92@gmail.com*
ORCID: 0000-0002-4394-260X

Information about the authors

Ventskiv'ska Iryna B. – MD, PhD, DSc, Professor, Department of Obstetrics and Gynecology N 1, Medical Faculty N 1, Bogomolets National Medical University, Kyiv. *E-mail: ventskovskaya.irina@gmail.com*

ORCID: 0000-0002-7685-5289

Kupchik Vladyslava I. – MD, PhD-student, Department of Obstetrics and Gynecology N 1, Medical Faculty N 1, Bogomolets National Medical University, Kyiv. *E-mail: elanie92@gmail.com*

ORCID: 0000-0002-4394-260X

ПОСИЛАННЯ

- Walani SR. Global burden of preterm birth. *Int J Gynaecol Obstet.* 2020;150(1):31-3. doi: 10.1002/ijgo.13195.
- Beck S, Wojdyla D, Say L, Betran AP, Merialdi M, et al. The worldwide incidence of preterm birth: a systematic review of maternal mortality and morbidity. *Bull World Health Organ.* 2010;88(1):31-8. doi: 10.2471/BLT.08.062554.
- Granese R, Gitto E, D'Angelo G, Falsaperla R, Corsello G, et al. Preterm birth: seven-year retrospective study in a single centre population. *Ital J Pediatr.* 2019;45(1):45. doi: 10.1186/s13052-019-0643-9.
- Muhe LM, McClure EM, Nigusie AK, Mekasha A, Worku B, et al. Major causes of death in preterm infants in selected hospitals in Ethiopia (SIP): a prospective, cross-sectional, observational study. *Lancet Glob Health.* 2019;7(8):e1130-8. doi: 10.1016/S2214-109X(19)30220-7.
- Johnson S, Strauss V, Gilmore C, Jaekel J, Marlow N, Wolke D. Learning disabilities among extremely preterm children without neurosensory impairment: Comorbidity, neuropsychological profiles and scholastic outcomes. *Early Hum Dev.* 2016;103:69-75. doi: 10.1016/j.earhumdev.2016.07.009.
- Morgan TK. Role of the Placenta in Preterm Birth: A Review. *Am J Perinatol.* 2016;33(3):258-66. doi: 10.1055/s-0035-1570379.
- Ventskiv'ska I.B., Bila V.V., Zagorodnya O.S. Premature childbirth (Clinical lecture). *Women's health.* 2018;130(4):9-11.
- Lamont RF. Advances in the Prevention of Infection-Related Preterm Birth. *Front Immunol.* 2015;6:566. doi: 10.3389/fimmu.2015.00566.
- Lien YC, Zhang Z, Cheng Y, Polyak E, Sillers L, Falk MJ, et al. Human Placental Transcriptome Reveals Critical Alterations in Inflammation and Energy Metabolism with Fetal Sex Differences in Spontaneous Preterm Birth. *Int J Mol Sci.* 2021;22(15):7899. doi: 10.3390/ijms22157899.
- Di Renzo GC, Tosto V, Giardina I. The biological basis and prevention of preterm birth. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2018;52:13-22. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2018.01.022.
- Kravchenko O. Placental dysfunction as a basic pathology of perinatal complications. *Reprod Endocrinol.* 2021;58:107-12. doi: 10.18370/2309-4117.2021.58.107-112.
- Wardinger JE, Ambati S. Placental Insufficiency. In: *StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan.*
- Candel Pau J, Castillo Salinas F, Perapoch López J, Carrascosa Lezcano A, Sánchez García O, Urrba Olivé E. Perinatal outcome and cardiac dysfunction in preterm growth-restricted neonates in relation to placental impairment severity. *An Pediatr (Barc).* 2016;85(4):170-80. doi: 10.1016/j.anpedi.2015.03.014.
- Gibbins KJ, Pinar H, Reddy UM, Saade GR, Goldenberg RL, Dudley DJ, et al. Findings in Stillbirths Associated with Placental Disease. *Am J Perinatol.* 2020;37(7):708-15. doi: 10.1055/s-0039-1688472.
- Takahashi M, Makino S, Oguma K, Imai H, Takamizu A, Koizumi A, et al. Fetal growth restriction as the initial finding of preeclampsia is a clinical predictor of maternal and neonatal prognoses: a single-center retrospective study. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2021;21(1):678. doi: 10.1186/s12884-021-04152-2.
- Burton GJ, Jauniaux E. Pathophysiology of placental-derived fetal growth restriction. *Am J Obstet Gynecol.* 2018;218(2S):S745-61. doi: 10.1016/j.ajog.2017.11.577.
- Sibley CP. Treating the dysfunctional placenta. *J Endocrinol.* 2017;234(2):R81-97. doi: 10.1530/JOE-17-0185.
- Raguema N, Moustadraf S, Bertagnoli M. Immune and Apoptosis Mechanisms Regulating Placental Development and Vascularization in Preeclampsia. *Front Physiol.* 2020;11:98. doi: 10.3389/fphys.2020.00098.
- Nadeau-Vallée M, Obari D, Palacios J, Brien MÈ, Duval C, Chemtob S, et al. Sterile inflammation and pregnancy complications: a review. *Reproduction.* 2016;152(6):R277-92. doi: 10.1530/REP-16-0453.
- Giardini V, Ornaghi S, Gambacorti-Passerini C, Casati M, Carrer A, Acampora E, et al. Imbalanced Angiogenesis in Pregnancies Complicated by SARS-CoV-2 Infection. *Viruses.* 2022;14(10):2207. doi: 10.3390/v14102207.
- Liu T, Zhang L, Joo D, Sun SC. NF-κB signaling in inflammation. *Signal Transduct Target Ther.* 2017;2:17023. doi: 10.1038/sigtrans.2017.23.
- Gómez-Chávez F, Correa D, Navarrete-Meneses P, Cancino-Díaz JC, Cancino-Díaz ME, Rodríguez-Martínez S. NF-κB and Its Regulators During Pregnancy. *Front Immunol.* 2021;12:679106. doi: 10.3389/fimmu.2021.679106.
- Liu J, Chen SJ, Hsu SW, Zhang J, Li JM, Yang DC, et al. MARCKS cooperates with NKAP to activate NF-κB signaling in smoke-related lung cancer. *Theranostics.* 2021;11(9):4122-36. doi: 10.7150/thno.53558.
- Nowak AJ, Relja B. The Impact of Acute or Chronic Alcohol Intake on the NF-κB Signaling Pathway in Alcohol-Related Liver Disease. *Int J Mol Sci.* 2020;21(24):9407. doi: 10.3390/ijms21249407.
- Zhao J, He S, Minassian A, Li J, Feng P. Recent advances on viral manipulation of NF-κB signaling pathway. *Curr Opin Virol.* 2015;15:103-11. doi: 10.1016/j.coviro.2015.08.013.
- Zhang Q, Tian P, Xu H. MicroRNA-155-5p regulates survival of human decidua stromal cells through NF-κB in recurrent miscarriage. *Reprod Biol.* 2021;21(3):100510. doi: 10.1016/j.repbio.2021.100510.
- Negara KS, Suwiyoga K, Pemyayun TGA, Sudewi AAR, Astawa NM, Arijana IGNK, et al. The Role of Caspase-3, Apoptosis-Inducing Factor, and B-cell Lymphoma-2 Expressions in Term Premature Rupture of Membrane. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2018;40(12):733-9. doi: 10.1055/s-0038-1675611.
- Chen DB, Zheng J. Regulation of placental angiogenesis. *Microcirculation.* 2014;21(1):15-25. doi: 10.1111/micc.12093.
- Regnault TR, Orbus RJ, de Vrijer B, Davidsen ML, Galan HL, Wilkening RB, et al. Placental expression of VEGF, PlGF and their receptors in a model of placental insufficiency-intrauterine growth restriction (PI-IUGR). *Placenta.* 2002;23(2-3):132-44. doi: 10.1053/plac.2001.0757.
- Vaughan JE, Walsh SW. Activation of NF-κB in placentas of women with preeclampsia. *Hypertens Pregnancy.* 2012;31(2):243-51. doi: 10.3109/10641955.2011.642436.
- Nie J, Cao X, Zhou M, Zhang X, Zhang R, Niu L, et al. Musca domestica pupae lectin induces apoptosis in HepG2 cells through a NF-κB/p65-mediated caspase pathway. *Bull Cancer.* 2012;99(4):E49-54. doi: 10.1684/bdc.2012.1557.
- Tsurushima K, Tsubaki M, Takeda T, Matsuda T, Kimura A, Takefuji H, et al. Dimethyl Fumarate Induces Apoptosis via Inhibition of NF-κB and Enhances the Effect of Paclitaxel and Adriamycin in Human TNBC Cells. *Int J Mol Sci.* 2022;23(15):8681. doi: 10.3390/ijms23158681.
- Tarquini F, Picchiassi E, Coata G, Centra M, Bini V, Meniconi S, et al. Induction of the apoptotic pathway by oxidative stress in spontaneous preterm birth: Single nucleotide polymorphisms, maternal lifestyle factors and health status. *Biomed Rep.* 2018;9(1):81-9. doi: 10.3892/br.2018.1103.
- Wier EM, Fu K, Hodgson A, Sun X, Wan F. Caspase-3 cleaved p65 fragment dampens NF-κB-mediated anti-apoptotic transcription by interfering with the p65/RPS3 interaction. *FEBS Lett.* 2015;589(23):3581-7. doi: 10.1016/j.febslet.2015.10.019.
- Fortunato SJ, Menon R, Bryant C, Lombardi SJ. Programmed cell death (apoptosis) as a possible pathway to metalloproteinase activation and fetal membrane degradation in premature rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol.* 2000;182(6):1468-76. doi: 10.1067/mob.2000.107330.
- Shibuya M. Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) and Its Receptor (VEGFR) Signaling in Angiogenesis: A Crucial Target for Anti- and Pro-Angiogenic Therapies. *Genes Cancer.* 2011;2(12):1097-105. doi: 10.1177/1947601911423031.
- Kim YJ, Chung WC, Jun KH, Chin HM. Genetic polymorphisms of vascular endothelial growth factor (VEGF) associated with gastric cancer recurrence after curative resection with adjuvant chemotherapy. *BMC Cancer.* 2019;19(1):483. doi: 10.1186/s12885-019-5702-5.

Стаття надійшла до редакції 26.01.2023. – Дата першого рішення 29.01.2023. – Стаття подана до друку 02.02.2023

Особливості ультразвукової діагностики патологічної плацентації

П. В. Лакатош¹, Ю. М. Мельник², І. В. Поладич¹, В. П. Лакатош¹, М. І. Антонюк¹, О. Л. Дола³

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

²Київський міський центр репродуктивної та перинатальної медицини

³Перинатальний центр м. Києва

Патологічна плацентація (передлежання та прирощення плаценти) є однією з основних проблем сучасного акушерства, яка негативно впливає на показники материнської та перинатальної смертності. Застосування сучасних технологій для своєчасного виявлення даного ускладнення вагітності та правильний маршрут пацієнтки дозволяють суттєво знизити крововтрату, зберегти не тільки життя породіллі та дитині, але у деяких випадках і матку.

Мета дослідження: оцінювання діагностичних можливостей ультразвукової діагностики патологічної плацентації.

Матеріали та методи. Проведено ультразвукове дослідження у 86 вагітних із патологічною плацентацією. Ультразвукові ознаки патологічної плацентації розподілено на дві групи залежно від зображення сірого або кольорового.

Результати. У 92 % обстежуваних вагітних із патологічною плацентацією була втрачена чиста зона. У пацієнток із передлежанням плаценти у 70 % випадків виявлено втрату гіпоехогенної ретроплацентарної зони, у 87 % – значну кількість плацентарних лагун, різноманітних за формою та розмірами, у 50 % – сегментарне стоншення міометрія <1 мм. За прирощення плаценти часто спостерігається випинання матки в оточуючі тканини, у випадках перкретної плаценти – екзофітна маса свідчить про інвазію плацентарної тканини через міометрій у позаматкові органи. У 80 % вагітних із передлежанням плаценти та у 75 % пацієнток із прирощенням плаценти виявлено гіперваскуляризацію всередині або під плацентарним ложем.

Висновки. Ультразвукове дослідження є доступним та ефективним методом візуалізації патологічної плацентації. Установлено та підтверджено наявність таких критеріїв врошення плаценти: стоншення міометрія <1 мм, плацентарні лакуни, розрив стінки сечового міхура, втрата чистої зони, випинання плаценти, субплацентарна васкуляризація, матково-міхурова гіперваскуляризація та судини, що живлять лакуни.

Ключові слова: вагітність, передлежання плаценти, прирощення плаценти, ультразвукова діагностика.

Features of ultrasound diagnosis of pathological placentation

P. V. Lakatosh, Yu. M. Melnyk, I. V. Poladich, V. P. Lakatosh, M. I. Antonuk, O. L. Dola

Pathological placentation (placenta previa and placenta accreta) is one of the main problems in modern obstetrics, which negatively affects maternal and perinatal mortality rates. The use of modern technologies for the timely diagnosis of this pregnancy complication and the correct route of the patient allow to reduce blood loss significantly, to save not only the life of the mother and the child, but also to save the uterus in some cases.

The objective: to evaluate the diagnostic possibilities of ultrasound examination of pathological placentation.

Materials and methods. An ultrasound examination was performed in 86 pregnant women with pathological placentation. Ultrasound signs of pathological placentation are divided into two groups depending on the gray or color image.

Results. In 92 % of examined pregnant women with pathological placentation, the clear zone was lost. In patients with placenta previa a loss of the hypoechoic retroplacental zone was found in 70 % of cases, a significant number of placental lacunae of various shapes and sizes – 87 %, segmental thinning of the myometrium <1 mm – 50 %.

Protrusion of the uterus into the surrounding tissues is often observed due to placenta accreta, in cases of placenta percreta – the exophytic mass indicates the invasion of the placental tissue through the myometrium into the extrauterine organs. 80 % of pregnant women with placenta previa and 75 % of patients with placenta accreta have hypervascularization within or under the placental bed.

Conclusions. Ultrasound examination is an affordable and effective method of visualization of pathological placentation. The following criteria for placenta accreta were established and confirmed: myometrial thinning <1 mm, placental lacunae, bladder wall rupture, loss of the lunate zone, placental protrusion, subplacental vascularization, uterovesicular hypervascularization, and vessels that vascularize the lacunae.

Keywords: pregnancy, placenta previa, placenta accreta, ultrasound diagnosis

Передлежання плаценти є серйозною акушерською проблемою, пов'язаною з високим ризиком масивної крововтрати як під час вагітності, так і під час пологів. Застосування сучасних технологій за своєчасного виявлення даного ускладнення вагітності та правильної маршрутизації пацієнтки дозволяє суттєво знизити крововтрату, зберегти не

тільки життя породіллі та дитині, але у низці випадків і матку. Результат – висока якість життя жінки з реалізацією менструальної та репродуктивної функцій [1–3].

Ультразвукова діагностика є найбільш доступним і часто використовуваним інструментальним методом діагностики даної патології протягом вагітності [4, 5].

Однак ціла низка питань, пов'язаних із застосуванням методу, залишаються відкритими для дискусії.

На сьогодні не існує єдиної загальноприйнятої термінології у визначенні та класифікації даного стану [4, 5]. Відсутність стандартизації діагностичних критеріїв призводить до різниці під час обліку частоти виявлення даної патології [4]. Алгоритми ведення пацієнток при однаковому положенні плаценти відрізняються залежно від локального протоколу.

Питання вибору оптимального часу виконання ультразвукового дослідження та кількості досліджень при підозрі на передлежання плаценти залишається дискусійним, оскільки у нашій державі відсутній протокол та рекомендації щодо ведення вагітних з патологічною плацентацією. Важливим є уніфікація наявної доказової бази за інструментальними методами діагностики у вигляді документів, які б допомагали спеціалісту ультразвукової діагностики у правильній інтерпретації даних та формулюванні висновків при патологічній плацентації.

Аномально низький стан плаценти у матці окреслюється як «передлежання». Згідно з Національним керівництвом «Акушерство» [6], «до передлежання плаценти (placenta praevia) відносять розташування плаценти у нижньому сегменті матки, коли відстань від її нижнього краю до внутрішнього зіву менше 3 см. На підставі ультразвукового дослідження виділяють два основних види аномального розташування плаценти: низьке розташування плаценти (край плаценти знаходиться у нижньому маточному сегменті на відстані від 3 до 5 см від внутрішнього зіву після 30 тиж вагітності і менше 3 см – на термін до 30 тиж гестації); передлежання плаценти (край плаценти знаходиться на відстані менше 3 см від внутрішнього зіву, перекриваючи його або повністю, або частково (повне та часткове відповідно))».

Дане формулювання певним чином суперечливе, оскільки неможливо перекривати що-небудь, перебуваючи на відстані від об'єкта, також неможливо перекривати частково. У той самий час у міжнародній практиці для низької плацентації загально прийнято більш жорсткі критерії: відстань нижнього краю плаценти не більше 2 см від внутрішнього зіву після 16 тиж вагітності; як передлежання враховують тільки випадки, коли тканина плаценти перекриє внутрішній зів каналу шийки матки. Цей діагноз потребує підтвердження трансвагінальним ультразвуковим дослідженням у 32 тиж вагітності [2, 7, 8].

На думку наших вітчизняних авторів, при передлежанні плаценти виникає низка своєрідних різних морфологічних змін у нижньому сегменті та інших відділах матки [9–12]. Ворсини хоріона проникають у стінку матки у ділянки її перешийка значно глибше, ніж у тіло матки: внаслідок цього часто виникає щільне прикріплення плаценти (placenta adhaerens), а іноді навіть істинне її прирощення (accretion placentae).

Рекомендації ISUOG (2022 р.) «Практичне керівництво щодо проведення ультразвукового дослідження плода у II триместрі вагітності» [13]:

- Слід оцінити ставлення плаценти до внутрішнього вічка шийки матки.
- Якщо відстань між нижнім краєм плаценти та внутрішнім вічком становить ≤ 15 мм при трансвагі-

нальному скануванні, рекомендується повторне обстеження у III триместрі (Клас рекомендацій: С).

- Якщо під час рутинного сканування у II триместрі підозрюється placenta accreta, рекомендується провести детальніше сканування.

Хоча є мало даних про оптимальне порогове значення для повторного оцінювання низько розташованої плаценти, останні запропоновані порогові значення для ймовірної міграції плаценти для передньої стінки становили 5 мм, а для задньої – 15,5 мм відповідно від внутрішнього вічка з використанням трансвагінальної візуалізації при скануванні у II триместрі вагітності. Міграція низько розташованої плаценти під час вагітності відбувається часто, та подальше спостереження у III триместрі здебільшого підтвердить нормальне розташування плаценти.

У 2018 р. International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) опублікувала Консенсус [4], згідно з яким виділяють аномально адгезивні (abnormally adherent) та інвазивні форми (invasive placenta). Усі варіанти об'єднані у групу «патологічне прикріплення плаценти» (placenta accreta spectrum disorders).

Класифікація FIGO включає три категорії:

1) adherent placenta accreta (placenta creta, vera or adherenta), коли ворсини хоріона прикріплюються до міометрія без інвазії;

2) placenta increta, коли ворсини хоріона проникають у міометрій, але не досягають зовнішнього шару;

3) placenta percreta, коли ворсини пронизують всю товщу міометрія, включаючи серозну оболонку матки, і іноді досягають суміжних тазових органів.

Отже, placenta accreta за класифікацією FIGO не належить до інвазивних форм збільшення плаценти та об'єднує форми adherent і accreta у єдине поняття. Крім того, класифікація FIGO передбачає поділ категорій, що визначають поширеність процесу [4]. Дана класифікація узгоджується з аналогічною класифікацією Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG), опублікованою у 2018 р. [8].

Автори Консенсусу FIGO [4] підкреслюють обмеження морфологічного дослідження, оскільки неможливо оцінити весь плацентарний майданчик, а глибина інвазії на різних ділянках може варіювати. Цей феномен пояснює також відсутність будь-якої однієї ультразвукової ознаки або комбінації ультразвукових ознак, специфічних для певної глибини інвазії, що дозволяють провести точний диференціальний діагноз між неінвазивними та інвазивними формами прирощення плаценти [2, 4]. У той самий час допологове оцінювання глибини прирощення плаценти має більше значення для планування подальшої тактики ведення вагітності [14].

Стає очевидним, що найбільшою складністю для діагностики є випадки щільного прикріплення плаценти без інвазії ворсин хоріона у міометрій, оскільки ці випадки важко диференціювати від затримки частин плаценти у порожнині матки у третій період пологів, не пов'язаних зі щільним прикріпленням до стінки матки. При цьому виділення із порожнини матки частин плаценти без щільного прикріплення не супроводжується технічними складнощами відокремлення плаценти від стінки матки. Такі випадки, як правило, не мають гістологічної верифікації, оскільки пологи

проводять консервативно, а отже, той чи інший ультразвуковий висновок не може бути підтверджений або спростований морфологічним дослідженням. Вилучення зі статистики патологічної плацентаци випадків затримки плаценти у порожнині матки приводить до зменшення показника частоти даної патології [14].

У той самий час відсутність морфологічної верифікації впливає на визначення діагностичної точності інструментальних методів допологової діагностики прирощення плаценти [5]. У зв'язку з описаними вище відмінностями діагностичних критеріїв частота народження *placenta accreta* варіює від 1: 300 до 1: 2000 вагітностей [4, 15, 16].

Ультразвукове дослідження рекомендовано як інструмент першої лінії допологової діагностики патологічної плацентаци [2, 5, 17].

FIGO розглядає ультразвукове дослідження як перспективний метод для скринінгу цієї патології [4].

Хоча ультразвукове дослідження має пріоритетне значення, відсутність ультразвукових ознак не дозволяє виключити передлежання плаценти. Клінічні фактори ризику настільки ж важливі, як і ультразвукові предиктори аналізованої патології [2, 18, 19].

Згідно з сучасними рекомендаціями, ультразвукове дослідження з кольоровим доплерівським картуванням та доплерометрією визначається як обов'язковий метод діагностики передлежання плаценти, а за підозри на *placenta accreta*, *inacreta*, *retacreta* рекомендується ще й магнітно-резонансна томографія (МРТ) [20, 21].

Більшість медичних спільнот у світі МРТ сьогодні рекомендують як додатковий до ультразвукового дослідження метод у діагностиці передлежання плаценти. МРТ не повинна використовуватися як перший метод діагностики патології плаценти [22].

Алгоритми ведення пацієнок за однакового стану плаценти відрізняються залежно від локального протоколу. Оптимальний час виконання ультразвукового дослідження та кількість досліджень за підозри на прирощення плаценти не зрозумілі [2, 23–26].

Наразі в Україні немає затверджених Міністерством охорони здоров'я клінічних рекомендацій щодо ведення вагітності, яка ускладнилася патологічною плацентациєю. В умовах, коли запорукою успішної роботи фахівця будь-якого профілю є надання медичної допомоги відповідно до чинних наказів, клінічних протоколів та рекомендацій, є надзвичайно важливою уніфікація наявної доказової бази щодо інструментальних методів діагностики у вигляді документів, які б допомагали фахівцю ультразвукової діагностики у правильній інтерпретації та формулюванні висновків.

Мета дослідження: оцінювання діагностичних можливостей ультразвукової діагностики патологічної плацентаци.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Ультразвукове дослідження було проведено у 86 вагітних із патологічною плацентациєю на базі консультативно-діагностичного блоку Перинатального центру м. Києва. Ультразвукові ознаки патологічної плацентаци розподілено на дві групи залежно від зображення сірого або кольорового.

Ультрасонографічне дослідження органів малого таза усім пацієнткам виконано у реальному часі на ультразвуковому апараті Voluson 10 (№4703-0037-01 Rev 3 2020).

При ультразвуковому дослідженні врощення плаценти були оцінені такі критерії врощення:

Ознаки зображення у градаціях сірого кольору:

- Втрата чистої зони
- Стоншення міометрія
- Плацентарні лакуни
- Розрив стінки сечового міхура
- Випинання плаценти
- Вогнищева екзофітна маса.

Ознаки кольорового доплера:

- Матково-міхурова гіперваскуляризація
- Мосткові судини
- Субплацентарна гіперваскуляризація
- Лакуни живлять судини.

Допологова діагностика прирощення плаценти залишається суб'єктивною, її точність залежить від досвіду оператора. Важливим чинником є дотримання технічного регламенту.

1) Вибір датчика/доступу: трансвагінальне ультразвукове дослідження рекомендується для оцінювання каналу шийки матки, внутрішнього зіву, взаєморозташування внутрішнього зіву і нижнього краю плаценти, а також для детального оцінювання нижнього сегмента матки та стінки сечового міхура; якість трансабдомінального ультразвукового дослідження можна підвищити використанням конвексних та лінійних датчиків, ретельно досліджуючи всю протяжність рубця на матці, дотримуючись суворо перпендикулярної орієнтації датчика до стінки матки.

2) Наповнення сечового міхура: має становити близько 200–300 см³. Це має важливе значення для детального оцінювання нижнього сегмента матки, де найчастіше розташовуються рубець після кесарева розтину та зона аномальної плацентаци. Без помірного наповнення сечового міхура неможливо належним чином оцінити такі ознаки збільшення плаценти, як уривчастість стінки сечового міхура, вибухання плаценти, а також утеровезикальну гіперваскуляризацію.

3) Тиск датчика: надмірний тиск датчика при трансабдомінальному ультразвуковому дослідженні призводить до втрати зображення гіпоехогенної ретроплацентарної зони (що є відбиттям від незміненої децидуальної оболонки та зони ендоміометрального переходу).

Цей феномен є менш ймовірним за використання трансвагінального ультразвукового дослідження.

4) Калібрування швидкісної шкали колірної доплерівського картування та імпульснохвильової доплерографії, коректне регулювання шкали посилення сигналу до рівня приглушення шумів з урахуванням індивідуальних особливостей.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ОБГОВОРЕННЯ

У 92 % обстежуваних вагітних з патологічною плацентациєю була втрачена чиста зона (фото 1).

Світла зона – гіпоехогенний ретроплацентарний простір, який існує у нормі. Він складається з двох шарів: децидуальної оболонки, що містить кінчик спіральних артерій, і поверхневого міометрія, що містить

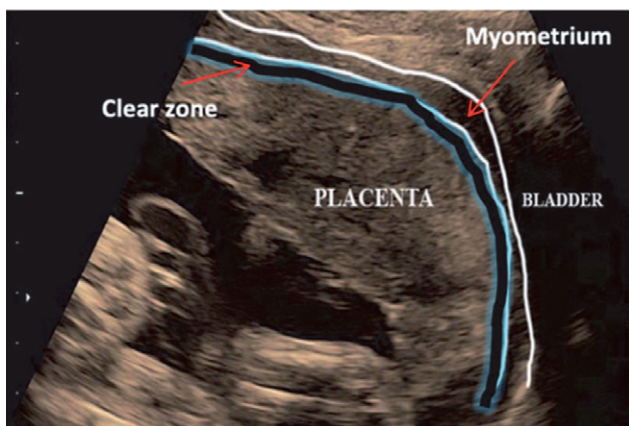


Фото 1. Чиста зона

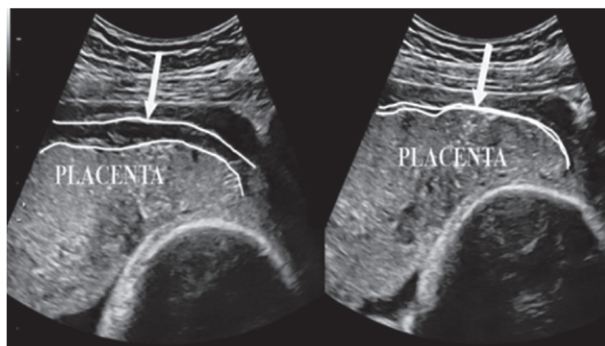


Фото 2. Порівняння ультразвукових ознак чистої зони за нормальної плацентації та за плацентації при передлежанні плаценти. Гіпоехогенної ретроплацентарної зони не видно при *placenta accreta*

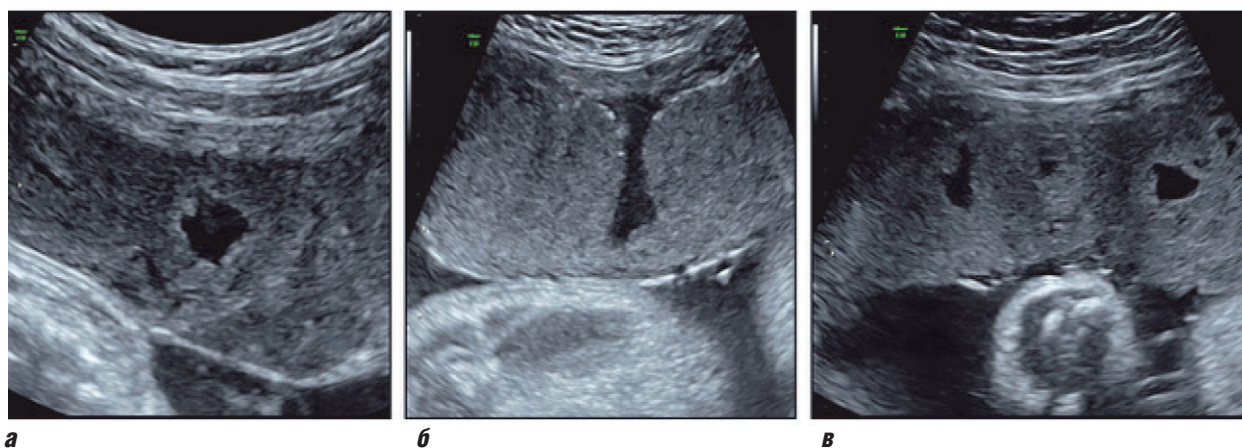


Фото 3 (а, б, в). Плацентарні лакуни за нормальної плацентації

спіральні та базальні артерії (див. фото 1). Зовнішній вигляд чистої зони змінюється при: збільшенні терміну вагітності, розташуванні плаценти у порожнині матки, прямому тиску ультразвуковим датчиком. До ультразвукових ознак передлежання плаценти належить втрата гіпоехогенної ретроплацентарної зони. Цю ознаку виявляють приблизно у 70 % випадків (фото 2).

При передлежанні плаценти у 87 % вагітних виявлено значну кількість плацентарних лакун, різноманітних за формою та розмірами.

Плацентарні лакуни — це ехо-негативні ділянки, які часто можна побачити в центрі котиледона або між котиледонами за нормальної вагітності. Плацентарні лакуни можуть бути досить великими і є звичайною знахідкою під час нормальної вагітності з кінця I триместра. Вони виникають завдяки більшій за середню спіральній судині, що забезпечує посилений кровотік до котиледона. Вплив на котиледон обмежений, оскільки зазвичай задіяна лише одна спіральна артерія. Форма і кількість плацентарних лакун залежать від гестаційного віку, розташування плаценти, тиску ультразвуковим датчиком.

Численні венозні структури, що спостерігаються по всьому міометрію та плаценті, були вперше описані Керром де Мендонса у 1988 р. Подальші спостереження за плацентарними лакунами описували їх як

великі та нерегулярні утворення (вид «швейцарського сиру»). Ці лакуни не є ділянками патології (фото 3).

Наявність цих сонографічних критеріїв не є патогномонічною і має інтерпретуватися з обережністю у клінічних умовах. Хоча встановлено, що вони мають високу чутливість і позитивну прогностичну цінність, наявність плацентарних лакун і відсутність сонолюцентної зони (нерідко) спостерігалися за передлежанням плаценти без вrostання (фото 4).

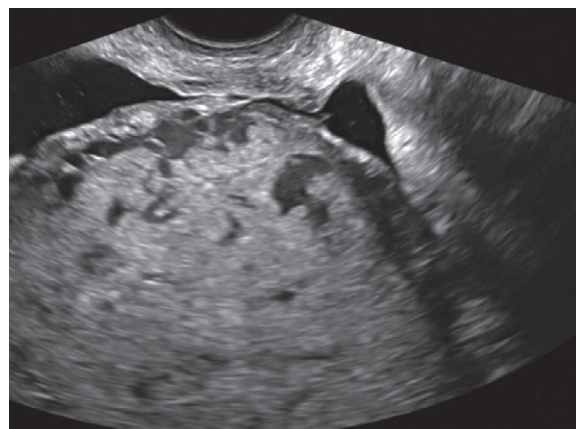
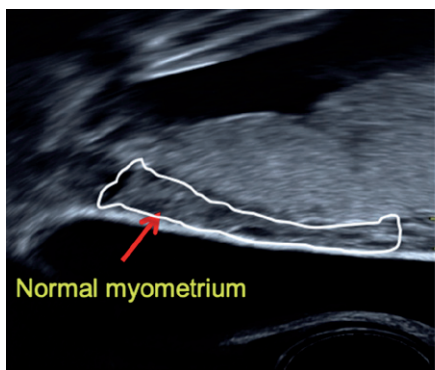
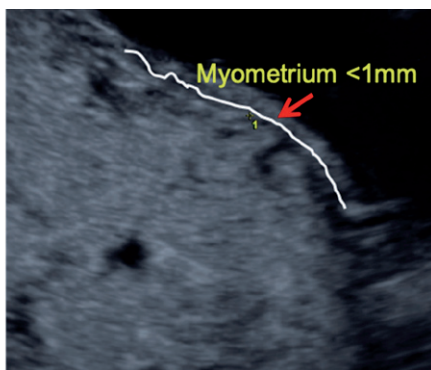


Фото 4. Плацентарні лакуни за передлежання плаценти



a

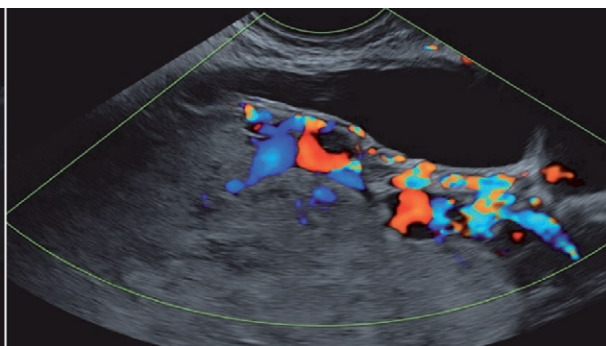


б

Фото 5 (а, б). Порівняння ультразвукових ознак товщини міометрія за нормальної (а) плацентації та за плацентації при передлежанні плаценти (б). Товщина міометрія за діагнозу *placenta accreta* має розмір <1 мм або не визначається



a



б

Фото 6. Порушення стінки сечового міхура (а, б)

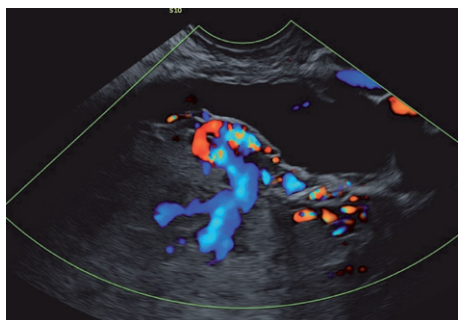


Фото 7. Порушення цілісності лінії сечового міхура

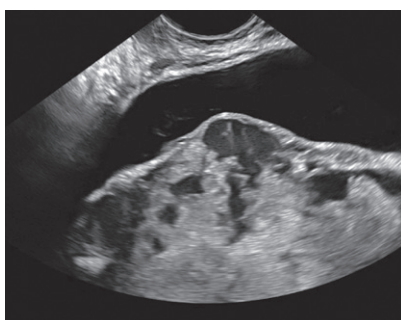


Фото 8. Випинання матки у сечовий міхур при *placenta accreta*

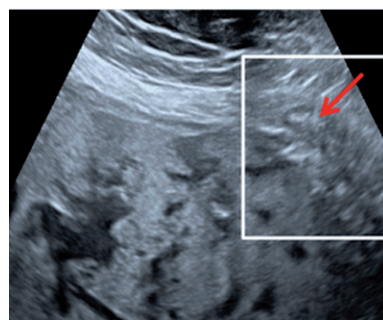
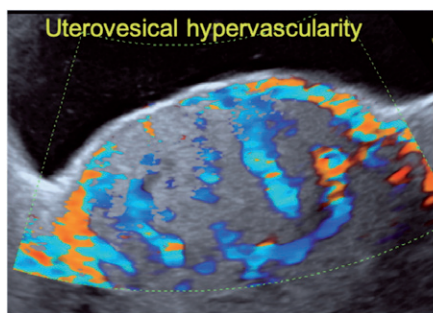
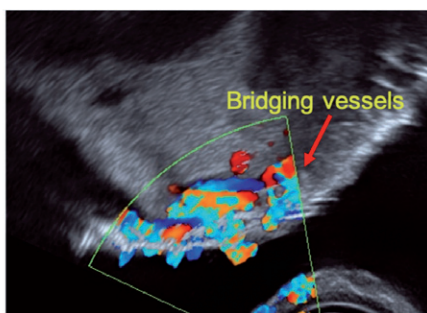


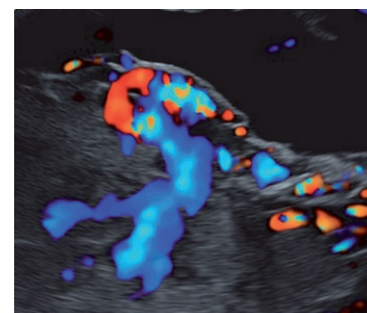
Фото 9. Екзофітна маса при *placenta percreta*



a



б



в

Фото 10. Лакуни живлять судини (а, б, в)

Товщина міометрія

Міометрій – це шар безпосередньо під прозорою зоною. Товщина міометрія змінюється з наповненням сечового міхура або за прямого тиску ультразвуково-го датчика. Після кожного кесарева розтину міометрій стоншується. Прогресуюче стоншення міометрія свідчить про близькість плацентарної тканини до перитонеальної серози або оточуючих її органів, зокрема до сечового міхура. Сегментарне стоншення міометрія <1 мм наводить на думку про передлежання плаценти. Цю ознаку виявляють приблизно у 50 % випадків ураження (фото 5).

Порушення стінки сечового міхура

Розрив стінки сечового міхура означає нерівність стінки сечового міхура між плацентою та сечовим міхуром. Це результат масивного розвитку розширених судин між передньою стінкою матки і задньою стінкою сечового міхура (фото 6).

Випинання матки

Матка, що містить плаценту, випинається в оточуючі тканини, зазвичай у сечовий міхур. Випинання плаценти являє собою проникнення ворсинок глибоко у міометрій, що спотворює форму матки, і зазвичай спостерігається у випадках прирощення плаценти (фото 7, 8).

Екзофітна маса

Екзофітна маса свідчить про інвазію плацентарної тканини через міометрій у позаматкові органи. Це трапляється лише у випадках перкретної плаценти (фото 9).

Виявлена матково-міхурова васкуляризація та мостикові судини є результатом надмірної дилатації матково-плацентарного кровообігу та включає спіральні, радіальні і дугові артерії.

Гіперваскуляризацію усередині або під плацентарним ложем виявляють приблизно у 80 % випадків передлежання плаценти та у 75 % випадків прирощення плаценти.

Перемикаючі судини видно як кольорові доплерівські сигнали, що виникають у міометрії та перетинають стінку матки у сечовий міхур. Насправді це розширені судини всередині очеревини між сечовим міхуром і маткою. Ці судини не перетинають серозну оболонку матки і не пронизують стінку сечового міхура. Це не є ознакою перкретної плаценти

Судини, що живлять плацентарні лакуни, – це судини з високошвидкісним кровотоком, що відходять безпосередньо від променевої або дугоподібної артерії. Ці живильні судини часто входять у плацентарні лакуни (фото 10).

Ефективний скринінг прирощення плаценти можна проводити у I триместрі вагітності. Дослідження, яке включало понад 20 000 вагітностей, встановило, що на 11–13-у тижні гестації близько 5 % жінок мали в анамнезі операцію на матці та низько розташовану плаценту. Ці жінки були обстежені у спеціалізованій клініці на 12–16-у тижні вагітності, і в усіх 13 випадках прирощення плаценти у популяції діагноз був встановлений на цьому ранньому терміні вагітності.

Принаймні один маркер був знайдений у всіх випадках прирощення плаценти, у третині випадків передлежання плаценти та приблизно у 10 % випадків без передлежання плаценти. Найпоширенішими маркерами, виявленими як у випадках прирощення плаценти, так і без нього, були внутрішньо-плацентарні лакунарні простори та невидимий рубець від кесарева розтину. Щонайменше три маркери були виявлені в усіх 13 випадках прирощення плаценти та в 1 із 1000 випадків без прирощення плаценти, що дало хибнопозитивний рівень 0,1 %.

Щодо інших методів діагностики placenta accreta spectrum (PAS), то привертають на себе увагу дебати науковців з приводу переваги ефективності та доцільності ультразвукової діагностики (УЗД) над МРТ. Так, D'Antonio та співавтори [27] проаналізували 23 дослідження (n=3707) з метою визначення ефективності УЗД у діагностиці PAS у пацієнток групи високого ризику. У жінок з низьким розташуванням плаценти по передній стінці матки з кесаревим розтинном в анамнезі встановили, що УЗД у III триместрі є високоспецифічним і чутливим методом у діагностиці PAS.

Ця сама група науковців у подальшому провела інший мета-аналіз, що включав 18 досліджень (n=1010), щоб визначити діагностичну точність МРТ у діагностиці PAS [28]. Вони заявили, що точність МРТ у діагностиці PAS відповідає даним УЗД. Проте МРТ може визначити топографію плацентарної інвазії, необхідної для планування хірургічного втручання.

Ще одна відмінність у літературі стосується задньої плацентації [29, 30]. У більшості досліджень МРТ рекомендовано для обстеження пацієнток із задньою плацентацією. Але згідно з даними досліджень [31], де порівнювали УЗД та МРТ під час діагностики PAS, було виявлено, що УЗД більш інформативне за МРТ у розпізнаванні наявності PAS у задній плаценті, проте різниця не була статистично значущою. Тому можна зробити висновок щодо недоцільності застосування МРТ за наявності досвідченого спеціаліста та апарата УЗД у діагностиці PAS.

Результати УЗД продемонстрували помірний рівень доказовості – коефіцієнт каппа $0,47 \pm 0,12$ ($M \pm \sigma$) з високою варіабельністю чутливості (53,4–74,4 %), специфічності (70,8–94,8 %) і точності (55,9–76,4 %) [26]. Це пояснює необхідність стандартизації отриманих даних УЗД: European Working Group on Abnormally Invasive Placenta [32] спільно з Ad-hoc International AIP Expert Group [33] запропонували стандартизувати описовий протокол ультразвукового дослідження з чітким описом ультразвукових критеріїв (сірошкальних та доплерографічних) у разі підозри на прирощення плаценти, використовуючи наведені вище ультразвукові ознаки.

ВИСНОВКИ

Ультразвукове дослідження – доступний та ефективний метод візуалізації патологічної плацентації. Було встановлено та підтверджено такі критерії врошення плаценти:

- стоншення міометрія < 1 мм,
- плацентарні лакуни,

- розрив стінки сечового міхура,
- втрата чистої зони,
- випинання плаценти,
- субплацентарна васкуляризація,
- матково-міхурова гіперваскуляризація,
- судини, що живлять лакуни.

Використання цих критеріїв дозволяє обмежити застосування МРТ у діагностиці PAS. Однак необхідні

великі проспективні дослідження, щоб підтвердити ці результати та розробити стандартизовані протоколи для покращення діагностики у жінок з наявністю PAS.

Перспективи подальших досліджень у цьому напрямку передбачають вивчення особливостей ультразвукової діагностики патологічної плацентації.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Відомості про авторів

Лакатос Володимир Павлович – д-р мед. наук, проф., кафедра акушерства і гінекології № 1, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ

ORCID: 0000-0002-7999-1358

Мельник Юрій Миколайович – канд. мед. наук, акушер-гінеколог, завідувач, відділення пренатальної діагностики, Київський міський центр репродуктивної та перинатальної медицини

Лакатос Павло Володимирович – аспірант, кафедра акушерства і гінекології № 1, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ; тел.: (067) 960-19-57. E-mail: natureakwayswins8@gmail.com

ORCID: 0000-0002-8301-5202

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

ORCID: 0000-0002-8494-2534

Антонюк Мар'яна Іванівна – канд. мед. наук, асистентка, кафедра акушерства і гінекології № 1, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ

ORCID: 0000-0002-7159-784X

Дола Оксана Леонідівна – канд. мед. наук, акушер-гінеколог, КНП «Перинатальний центр м. Києва»

Information about the authors

Lakatosh Volodymyr P. – MD, PhD, DSc, Professor, Department of Obstetrics and Gynecology No. 1, Bogomolets National Medical University, Kyiv

ORCID: 0000-0002-7999-1358

Melnyk Yury M. – MD, PhD, Obstetrician-Gynecologist, Head of the Prenatal Diagnosis Department, Kyiv City Center for Reproductive and Perinatal Medicine

Lakatosh Pavlo V. – MD, PhD-student, Department of Obstetrics and Gynecology No. 1, Bogomolets National Medical University, Kyiv; tel.: (067) 960-19-57. E-mail: natureakwayswins8@gmail.com

ORCID: 0000-0002-8301-5202

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

ORCID: 0000-0002-8494-2534

Antoniuk Maryana I. – MD, PhD, Assistant of Professor, Department of Obstetrics and Gynecology No. 1, Bogomolets National Medical University, Kyiv

ORCID: 0000-0002-7159-784X

Dola Oksana L. – MD, PhD, Obstetrician-Gynecologist, Communal Non-Commercial Enterprise «Perinatal Center of Kyiv»

ПОСИЛАННЯ

- Lakatosh VP, Bila W, Stakhovsky OE, Zagorodnya OS, Malanchuk OB. Organosparing operation at the hour of birth of the vagitus with placenta previa percreta (clinical watchfulness). Healthy women. 2018;129(3):92-4. doi 10.15574/HW.2018.129.9.
- Kollmann M, Gaulhofer J, Lang U, Klaritsch P. Placenta praevia: incidence, risk factors and outcome. J Matern Fetal Neonatal Med. 2016;29(9):1395-8. doi: 10.3109/14767058.2015.1049152.
- Collins SL, Alemdar B, van Beekhuizen HJ, Bertholdt C, Braun T, Calda P, et al. Evidence-based guidelines for the management of abnormally invasive placenta: recommendations from the International Society for Abnormally Invasive Placenta. Am J Obstet Gynecol. 2019;220(6):511-26. doi: 10.1016/j.ajog.2019.02.054.
- Jauniaux E, Chantraine F, Silver RM, Langhoff-Roos J; FIGO Placenta Accreta Diagnosis and Management Expert Consensus Panel. FIGO consensus guidelines on placenta accreta spectrum disorders: Epidemiology. Int J Gynaecol Obstet. 2018;140(3):265-73. doi: 10.1002/ijgo.12407.
- Jauniaux E, Burton GJ. Pathophysiology of Placenta Accreta Spectrum Disorders: A Review of Current Findings. Clin Obstet Gynecol. 2018;61(4):743-54. doi: 10.1097/GRF.0000000000000392.
- Savelyeva GM, Dry GT, Serov VN, Radzinsky VE. Obstetrics. National leadership: 2nd. Moscow: GEOTAR-Media; 2018. 1088 p.
- Jauniaux E, Alfirevic Z, Bhide AG, Belfort MA, Burton GJ, Collins SL, et al. Placenta Praevia and Placenta Accreta: Diagnosis and Management: Green-top Guideline No. 27a. BJOG. 2019;126(1):e1-48. doi: 10.1111/1471-0528.15306.
- Kollmann M, Gaulhofer J, Lang U, Klaritsch P. Placenta praevia: incidence, risk factors and outcome. J Matern Fetal Neonatal Med. 2016;29(9):1395-8. doi: 10.3109/14767058.2015.1049152.
- Antipkina South, Zadorozhnaya TD, Parnitskaya OI. Pathology of the placenta. Modern Aspects. 2016;12-26:94-100.
- Golyanovsky OV, Ivankova IM, Slobodyan YuV. Placenta praevia and Placenta accreta: current methods of diagnosis and birth. Women's health. 2019;(3):8-14.
- Golyanovsky OV, Dyadik OO, Oshovsky VI, Heinz NE, Mekhedko W, Kachur OY. Clinical pattern of birth of vagitus Vasa previa on the background of Placenta previa/accreta. Reproduction of a healthy woman. 2021;4(49):23-9.
- Lakatosh PV, Stechenko LO, Lakatosh VP, Poladich IV, Antonyuk MI, Dola OL, et al. Electron microscopic features of the decidual membrane in women with placenta previa. Reproduction of a healthy woman. 2021;7-8(52-53):57-62.
- Salomon LJ, Alfirevic Z, Berghella V, Bilardo C, Hernandez-Andrade E, Johnsen SL, et al. Practice guidelines for performance of the routine mid-trimester fetal ultrasound scan. Ultrasound Obstet Gynecol. 2011;37(1):116-26. doi: 10.1002/uog.8831.
- Irving C, Hertig AT. A study of placenta accreta. Surg Gynec Obst. 1937;64:178-200.
- Hobson SR, Kingdom JC, Murji A, et al. Screening, diagnosis, and management of placenta accrete spectrum disorders. J Obstet Gynaecol Can. 2019;41:1035-49.
- Clausen C, Lönn L, Langhoff-Roos J. Management of placenta percreta: a review of published cases. Acta Obstet Gynecol Scand. 2014;93(2):138-43. doi: 10.1111/aogs.12295.

17. Wu S, Kocherginsky M, Hibbard JU. Abnormal placentation: twenty-year analysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2005;192(5):1458-61. doi: 10.1016/j.ajog.2004.12.074.
18. Warshak CR, Ramos GA, Eskander R, Benirschke K, Saenz CC, Kelly TF, et al. Effect of predelivery diagnosis in 99 consecutive cases of placenta accreta. *Obstet Gynecol.* 2010;115(1):65-9. doi: 10.1097/AOG.0b013e3181c4f12a.
19. Bowman ZS, Manuck TA, Eller AG, Simons M, Silver RM. Risk factors for unscheduled delivery in patients with placenta accreta. *Am J Obstet Gynecol.* 2014;210(3):241.e1-6. doi: 10.1016/j.ajog.2013.09.044.
20. Kyozuka H, Yamaguchi A, Suzuki D, Fujimori K, Hosoya M, Yasumura S, et al. Risk factors for placenta accreta spectrum: findings from the Japan environment and Children's study. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2019 Nov 27;19(1):447. doi: 10.1186/s12884-019-2608-9.
21. Delli PA, Tavoleta A, Narciso R, Mastrodicasa D, Trebeschi S, Celenzano C, et al. Prenatal planning of placenta previa: diagnostic accuracy of a novel MRI-based prediction model for placenta accreta spectrum (PAS) and clinical outcome. *Abdominal Radiol.* 2019;44(5):1873-82. doi: 10.1007/s00261-018-1882-8.
22. Varghese B, Singh N, George RA, Gilvaz S. Magnetic resonance imaging of placenta accreta. *Indian J Radiol Imaging.* 2013;23(4):379-85. doi: 10.4103/0971-3026.125592.
23. Srisajjakul S, Prapaisilp P, Bangchokdee S. Magnetic Resonance Imaging of Placenta Accreta Spectrum: A Step-by-Step Approach. *Korean J Radiol.* 2021;22(2):198-212. doi: 10.3348/kjr.2020.0580.
24. Del Negro V, Aleksa N, Galli C, Ciminello E, Derme M, Vena F, Muzii L, et al. Ultrasonographic Diagnosis of Placenta Accreta Spectrum (PAS) Disorder: Ideation of an Ultrasonographic Score and Correlation with Surgical and Neonatal Outcomes. *Diagnostics (Basel).* 2020;11(1):23. doi: 10.3390/diagnostics11010023.
25. Bostancı E, Kılıcı C, Özkaya E, Yayla CA, Darıcı E, Berkel G, et al. Ultrasound predictors of candidates for segmental resection in pregnant with placenta accreta. *J. Matern. Neonatal Med.* 2020;33:1004-7. doi: 10.1080/14767058.2018.1514377.
26. Luo L, Sun Q, Ying D, Wu X, Yan P, Yang Y, et al. Scoring system for the prediction of the severity of placenta accrete spectrum in women with placenta previa: a prospective observational study. *Arch Gynecol Obstet.* 2019;300(3):783-91. doi: 10.1007/s00404-019-05217-6.
27. Bowman ZS, Eller AG, Kennedy AM, Richards DS, Winter TC 3rd, Woodward PJ, et al. Interobserver variability of sonography for prediction of placenta accreta. *J Ultrasound Med.* 2014;33(12):2153-8. doi: 10.7863/ultra.33.12.2153.
28. D'Antonio F, Iacovella C, Bhide A. Prenatal identification of invasive placentation using ultrasound: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2013;42(5):509-17. doi: 10.1002/uog.13194.
29. D'Antonio F, Iacovella C, Palacios-Jaraquemada J, Bruno CH, Manzoli L, Bhide A. Prenatal identification of invasive placentation using magnetic resonance imaging: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2014;44(1):8-16. doi: 10.1002/uog.13327.
30. Xia H, Ke SC, Qian RR, Lin JG, Li Y, Zhang X. Comparison between abdominal ultrasound and nuclear magnetic resonance imaging detection of placenta accreta in the second and third trimester of pregnancy. *Medicine (Baltimore).* 2020;99(2):e17908. doi: 10.1097/MD.00000000000017908.
31. Lopes ES, Feitosa FEL, Brazil AV, de Castro JDV, da Costa JIF, Araujo Jnior E, et al. Assessment of Sensitivity and Specificity of Ultrasound and Magnetic Resonance Imaging in the Diagnosis of Placenta Accreta. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2019;41(1):17-23. doi: 10.1055/s-0038-1675803.
32. Faralli I, Del Negro V, Chin A, Aleksa N, Ciminello E, Piccioni MG. Placenta Accreta Spectrum (PAS) Disorder: Ultrasound versus Magnetic Resonance Imaging. *Diagnostics (Basel).* 2022;12(11):2769. doi: 10.3390/diagnostics12112769.
33. Collins SL, Ashcroft A, Braun T, Calda P, Langhoff-Roos J, Morel O, et al. Proposal for standardized ultrasound descriptors of abnormally invasive placenta (AIP). *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2016;47(3):271-5. doi: 10.1002/uog.14952.
34. Alfirevic Z, Tang AW, Collins SL, Robson SC, Palacios-Jaraquemada J; Ad-hoc International AIP Expert Group. Pro forma for ultrasound reporting in suspected abnormally invasive placenta (AIP): an international consensus. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2016;47(3):276-8. doi: 10.1002/uog.15810.

Стаття надійшла до редакції 17.11.2022. – Дата першого рішення 24.11.2022. – Стаття подана до друку 21.12.2022

Сучасна терапія запальних захворювань жіночої статеві сфери з симптомокомплексом уретриту і вагініту

В. В. Бобрицька¹, І. В. Лахно², О. Л. Черняк¹

¹Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна

²Харківський національний медичний університет

Мета дослідження: оптимізація терапії гострих запальних захворювань жіночої статеві сфери із симптомокомплексом уретриту та вагініту за допомогою використання сучасних засобів лікування – антибіотика фосфоміцину та комплексних супозиторіїв, які містять метронідазол та міконазолу нітрат.

Матеріали та методи. До I (основної) групи увійшли 52 жінки 20–32 років з клінічним комплексом гострого вагініту у поєднанні із симптомами гострого уретриту та циститу. Пацієнтки даної групи отримували супозиторії, які містять метронідазол та міконазолу нітрат 1 раз на добу протягом 7 днів, саше фосфоміцину 3 г перорально одноразово. До II групи (порівняння) включено 30 жінок з клінічними ознаками вагініту та уретриту, які отримували кілька видів супозиторіїв різноспрямованої дії без додаткового призначення уроантисептиків (антибіотиків). Дані цієї групи жінок отримані ретроспективно.

Застосовували клінічні, культуральні, інструментальні методи дослідження, оцінювання скарг та клінічних проявів захворювання проводили у балах.

Результати. У I групі спостерігалася елімінація збудників та зникнення симптомів у 96,2 % пацієнток. У II групі клінічні ознаки захворювання, скарги зберігалися у третини пацієнток. Після лікування оцінка больового синдрому у I групі становила 0,5±0,25 бала, у II групі – 2,5±0,25 бала, дизуричних явищ – 0,25±0,5 та 4,0±0,25 бала відповідно, виділень зі статевих шляхів – 1±0,25 та 2,0±0,25 бала, печіння – 0,2±0,2 та 0,75±0,25 бала, диспареунії – 0,25±0,2 та 4,5±0,5 бала. За даними сонографії відзначено зникнення надмірного кровотоку, ознак запальних змін органів у пацієнток I групи.

Висновки. Поєднання застосування супозиторіїв, які містять метронідазол та міконазолу нітрат, протягом 7 днів та саше фосфоміцину 3 г приводить до елімінації патогенної флори та ліквідації симптомів гострих запальних захворювань жіночої статеві сфери із симптомокомплексом уретриту та вагініту у 96,2 % випадків. Дана схема лікування зменшує обсяг лікарських засобів, запобігає розвитку генералізованих форм захворювання.

Ключові слова: вагініт, уретрит, фосфоміцин, метронідазол, міконазолу нітрат, лікування.

Modern therapy of inflammatory diseases of the female genital sphere with a symptom complex of urethritis and vaginitis

V. V. Bobrytska, I. V. Lakhno, O. L. Chernyak

The objective: to optimize the treatment of acute inflammatory diseases of the female genital organs with the symptoms of urethritis and vaginitis using the modern treatment – the antibiotic fosfomycin and complex suppositories containing metronidazole and miconazole nitrate.

Materials and methods. I group (main group) included 52 women 20–32 years old with a clinical complex of acute vaginitis in combination with symptoms of acute urethritis and cystitis. Patients of this group received suppositories containing metronidazole and miconazole nitrate 1 time per day for 7 days, fosfomycin sachet 3 g orally once. II group (comparison group) included 30 women with clinical signs of vaginitis and urethritis who received several types of multidirectional suppositories without additional prescription of uroantiseptics (antibiotics). The data of women in the II group were collected retrospectively.

Clinical, cultural, instrumental research methods were used, the assessment of complaints and clinical manifestations of the disease was carried out in points.

Results. In the I group the elimination of pathogens and the disappearance of symptoms were observed in 96.2 % of patients. In the II group clinical signs of the disease, complaints persisted in a third of patients. After treatment, the assessment of pain syndrome in the I group was 0.5±0.25 points, in the II group – 2.5±0.25 points, dysuric manifestations – 0.25±0.5 and 4.0±0.25 points, respectively, discharge from the genital tract – 1±0.25 and 2.0±0.25 points, feeling of burning – 0.2±0.2 and 0.75±0.25 points, dyspareunia – 0.25±0.2 and 4.5±0.5 points. According to sonography, the disappearance of excess blood flow, signs of inflammatory changes in organs in patients of the I group were observed.

Conclusions. The combination of the use of suppositories containing metronidazole and miconazole nitrate for 7 days and a sachet of fosfomycin 3 g leads to the elimination of pathogenic flora and the elimination of symptoms of acute inflammatory diseases of the female genital area with symptoms of urethritis and vaginitis in 96.2 % of cases. This treatment regimen reduces the volume of drugs, prevents the development of generalized forms of the disease.

Keywords: vaginitis, urethritis, fosfomycin, metronidazole, miconazole nitrate, treatment.

Оптимізація лікування гострих запальних захворювань жіночої статеві сфери – актуальна проблема сучасної медичної практики та одне з основних завдань вітчизняної та зарубіжної науки [3, 8, 16]. Гострі захворювання без адекватного лікування набувають характеру хронічних, що є причиною дисфункції сечової та статеві систем. Результатом хронічних запальних процесів є подальші органічні зміни у скомпрометованому органі або системі, що призводить до порушення функції системи. Таким чином розвиваються ускладнення функції тазових органів, наприклад, порушення оваріально-менструального циклу, спайковий процес малого таза, хронічні захворювання суміжних органів – коліт, хронічна патологія сечових шляхів. Початком усьому може слугувати гостра інфекція, недостатньо ефективно пролікована, або пізні звернення пацієнтки по медичну допомогу, іноді – самолікування «народними» засобами [5, 11].

При несвоєчасному або нераціонально пролікованому гострому циститі розвиваються рецидивні форми, а також хронічний інтерстиціальний варіант захворювання. Те саме стосується і гострого запального процесу нижніх відділів репродуктивного тракту [2, 6, 9].

Неспецифічний вагініт – поліфакторне захворювання, ініціацією якого може бути умовно-патогенна флора, мікотичні агенти, віруси та внутрішньоклітинні збудники. Насправді, ми зазвичай бачимо кілька етіологічних чинників [6,16,17]. Це, з одного боку, ускладнює вибір препарату, і пацієнтка змушена приймати кілька курсів різної терапії – як місцевої, так і пероральної. Іноді, при різних схемах лікування та послідовному призначенні лікарських засобів, втрачається час гострого перебігу захворювання, і подальша терапія займає набагато більше часу. Доведений факт – адекватне лікування з найбільш швидким початком від появи симптомів є найрезультативнішим, і захворювання має меншу кількість рецидивів [2, 10].

За даними Міжнародного товариства з вивчення інфекцій, що передаються статевим шляхом (IUSTI, 2018), вагінальні інфекції досить поширені – їх діагностують у 15–73 % жінок репродуктивного віку. При цьому у 50 % випадків зберігається ризик рецидиву захворювання протягом 6–12 міс. Рецидиви виявляють у 20 % пацієнток. Зазначається також, що причиною інфекції може бути змішана флора або поєднання трихомонад з грибовою інфекцією [5, 17].

Найчастішим патологічним станом у цей час прийнято вважати бактеріальний вагіноз. Клінічно це проявляється наявністю вагінальних виділень з неприємним специфічним запахом, іноді свербінням та печінням. Часто клінічні ознаки виявляються лише напередодні менструації, у період зниження імунологічної резистентності до жіночого організму. Інші пацієнтки скаржаться на щоденні патологічні виділення. Установлено, що бактеріальний вагіноз – це порушення піхвового біотопу на користь анаеробних бактерій, зниження кількості лактобактерій. На тлі зміни кислотності піхви може відбутися суперінфікування мікотичними агентами [18].

Думки дослідників про те, що вважати нормальною флорою піхви, на сьогодні єдині. Лактобацили, що продукують молочну кислоту, є облігатною мікрофлорою

піхви, і від повноцінності лактобацилярної мікробіоти залежить інтенсивність захисту статеві системи жінки, оскільки розвиток висхідних форм інфекції безпосередньо залежить від бар'єрної функції нижніх відділів.

Установлено, що 44 % лактобацил резидентної мікрофлори продукують молочну кислоту, досягаючи фази експонентного зростання через 72 год. Частина штамів продукують молочну кислоту як фактор захисту у період від 36 до 72 год зростання. Саме наявність різних штамів лактобацил, періодів продукування захисних субстанцій і визначає рівень захисту нижніх відділів статевих шляхів жінки від проникнення патологічної флори у відділи вище [5, 12].

Лактобацили мають властивість відновлюватися у разі пригнічення росту патогенної мікрофлори, мікозів, ерадикації внутрішньоклітинних збудників. Тому, знову, актуальним питанням є адекватна своєчасна санація піхви.

Нерідко гострі запальні захворювання нижніх статевих шляхів жінки супроводжуються дизуричними явищами – частим болючим сечовипусканням, болем після сечовипускання, печінням у ділянці сечівника. Унаслідок діагностичних заходів констатують клінічну картину уретриту або циститу.

Найбільш поширеними збудниками запальних захворювань сечових шляхів визнані *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumonia*, *Klebsiella oxytoca*, *Proteus vulgaris*, група стафіло- та стрептококів. Як правило, це найчастіше грампозитивні мікроорганізми, які можуть ставати стійкими до терапії при тривалій персистенції в організмі. Багато які з них є умовно-патогенними і без захворювання можуть успішно співіснувати з нормальною флорою. Дизуричні явища можуть бути характерними також для гострої грибкової інфекції, трихомонадного інфікування [1, 4].

Відомо, що мікробний біотоп сечових шляхів жінки багато в чому подібний до біотопу піхви [5, 12]. Анатомічна близькість може сприяти взаємному інфікуванню. Тому і вирішення проблеми гострого вагініту у поєднанні з симптомокомплексом уретриту, на нашу думку, може бути одночасне призначення лікарських засобів, що санують сечові шляхи, та вагінальних супозиторіїв комплексної дії.

Таким комплексним препаратом місцевої дії є супозиторії Ліменда з вмістом в одній вагінальній свічці 750 мг метронідазолу та 200 мг міконазолу. Курс розрахований на 7 днів застосування – по 1 супозиторію щодня. Сьогодні міконазол визнаний антимікотиком вибору у місцевому лікуванні грибкових уражень шкіри та слизових оболонок [11, 18, 19]. Крім того, у літературі представлені результати експериментальних досліджень комбінованого препарату метронідазол/міконазол, які свідчать про підвищення синтезу ненасичених жирних кислот у слизовій оболонці піхви, що підвищує місцеву імунорезистентність та прискорює репаративні процеси [7]. Міконазол високоактивний щодо *Candida albicans*, а метронідазол в адекватній дозі 750 мг чинить трихомонацидну дію, пригнічує ріст патогенної анаеробної мікрофлори.

Для санації сечових шляхів нами був обраний Фосфомед саше, що містить 3 г фосфоміцину. Відомо, що фосфоміцин є препаратом вибору для лікування

інфекцій сечових шляхів через свою високу ефективність і механізм дії – інгібування синтезу клітинної стінки бактерії та зниження адгезивної здатності бактерій фіксуватися в епітелії сечових шляхів. Крім того, він не має перехресної резистентності і, зважаючи на кратність застосування та фізико-хімічні властивості, практично сумісний з іншими антибактеріальними препаратами.

На сьогодні є дані про чутливість до фосфоміцину не тільки грампозитивних, але і грамнегативних мікроорганізмів, таких, як *Enterobacteriaceae*. Зокрема, вивчалася дія фосфоміцину на β-лактамазу та карбапенемазу, які продукують штами *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter spp.* та *Pseudomonas aeruginosa*, виділені від пацієнтів з інфекцією сечових шляхів (ІСШ), а також вивчали вплив на формування їхніх біоплівків. Констатовано високу здатність препарату до ерадикації збудників та руйнування бактеріальних плівок, адгезованих до слизових оболонок сечових шляхів [1, 2, 13–15].

Гранули Фосфомед (вміст одного саше) розчиняють у 200 мл води, вживати рекомендовано на ніч, щоб антибіотик більш тривалий час знаходився у сечових шляхах. Повний період дії препарату – до 48 год, що сприяє повній елімінації патогенних мікроорганізмів.

З урахуванням актуальності проблеми лікування гострих запальних захворювань жіночих репродуктивних органів, а також необхідності виділити оптимальну схему лікування, нами було проведено клінічне дослідження ефективності призначення місцевого антибактеріального, антимікотичного, антипротозойного препарату (Ліменда, супозиторії) з одночасним пероральним вживанням антибіотика, спрямованого на санацію сечових шляхів (Фосфомед, саше).

Мета дослідження: оптимізація терапії гострих запальних захворювань жіночої статеві сфери із симптомокомплексом уретриту та вагініту за допомогою використання сучасних засобів лікування – антибіотика Фосфомед та комплексних супозиторіїв Ліменда.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Під наглядом перебували 52 жінки віком 20–32 років з клінічним комплексом гострого вагініту у поєднанні з симптомами гострого уретриту та циститу – I (основна) група. Жінки зверталися зі скаргами на виділення зі статевих шляхів та дизуричні явища. Дослідження проводили до початку терапії, а також через 4 тиж; контроль стану (клінічні ознаки запалення, скарги, факт звернення по медичну допомогу) пацієнток виконували через 3 міс після закінчення терапії.

Нами також проведено ретроспективний аналіз даних 30 жінок вікового діапазону 20–35 років, які раніше отримували неспецифічну місцеву антибактеріальну, антипротозойну терапію комплексними супозиторіями. Цей контингент жінок (II група – порівняння), які, за записами у картах спостереження, також мали дизуричні явища, але антибіотики для санації сечових шляхів їм не призначали.

До дослідження були включені пацієнтки репродуктивного віку, з гострим вагінітом та уретритом,

циститом, дизуричними явищами. Пацієнтками підписано поінформовану згоду на проведення комплексу клінічних та лабораторних досліджень, а також проведення цієї терапії.

До дослідження не включали жінок з порушенням менструального циклу на момент дослідження, ендометріозом, вагітністю, онкологічними та інфекційними хворобами; пацієнток, які мали підвищену чутливість до складових препаратів, а також не виконували протоколу лікування.

Згідно з метою дослідження, групи спостереження були сформовані таким чином:

- I (основна) група – пацієнтки, які отримували терапію вагініту із симптомокомплексом уретриту курсом супозиторіїв Ліменда 7 днів, а також Фосфомед 3 г одноразово;
- II група (порівняння) – пацієнтки з клінічними ознаками вагініту та уретриту, які отримували кілька видів супозиторіїв різноспрямованої дії або комплексні антибактеріальні, антимікотичні супозиторії без додаткового призначення уроантисептиків (антибіотиків). Дані цієї групи були зібрані переважно ретроспективно, за фактом подальших звернень по медичну допомогу з аналогічними скаргами.

В обох групах проведено оцінювання скарг, інтенсивності больових відчуттів та характеру патологічних виділень за шкалою від 1 до 10 балів. Проведено аналіз анамнезу пацієнток груп спостереження, наявність супутньої патології, частоти рецидивів основної та супутньої патології.

Усім пацієнткам проведено бактеріологічні дослідження виділень із статевих шляхів – піхви, каналу шийки матки, сечівника. Проведено дослідження Фемофлор-скрин – ПЛР-дослідження на виявлення основних збудників неспецифічного вагініту, бактеріального вагінозу, щодо обсягу бактеріальної маси та ступеня зростання вмісту лактобактерій. Проведено бактеріологічне дослідження (посів) на наявність трихомонадної інфекції, а також уре- та мікоплазмозної інфекції.

Виконували культуральне дослідження сечі (бактеріологічний посів на флору та чутливість до антибіотиків). У пацієнток групи порівняння проведено аналіз результатів інфектологічних досліджень до та після проведення терапії, а також частоти повторних звернень після проведення даного лікування.

Усім пацієнткам виконували клінічні дослідження крові, сечі, вагінальних виділень.

Пацієнткам основної групи проведено ультразвукове дослідження (УЗД) органів малого таза за допомогою вагінального датчика 5 МГц, апарат Toshiba 300 ArlioPro: матка, придатки, сечовий міхур, визначення додаткових утворень малого таза, лімфатичних вузлів, а також дослідження у режимі кольорового доплерівського картування (КДК). У групі порівняння оцінювали дані ультразвукових досліджень, проведених до початку або на тлі лікування, а також на момент повторного звернення по медичну допомогу.

Статистичне оброблення матеріалу виконано за допомогою пакета прикладних програм Statistica for

Windows та Microsoft Excel. Показники груп оброблені методом непараметричної статистики, відмінності між групами вважали статистично значущими при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У результаті аналізу анамнестичних даних виявлено, що перший епізод дизуричних явищ одночасно з розвитком клініки вагініту спостерігався у 34 (65,3 %) пацієток I групи та 21 (70,0 %) пацієтки II групи. Відповідно у 18 (34,6 %) пацієток I групи та 9 (30,0 %) осіб II групи – це повторні епізоди поєднання симптомокомплексу уретриту та клінічних ознак вагініту.

Після проведення аналізу соматичного анамнезу пацієток виявлено високий відсоток хронічної ЛОР-патології у 14 (26,9 %) пацієток I групи та 7 (23,3 %) жінок II групи, стоматологічні проблеми – у 17 (34,0 %) та 6 (20,0 %) пацієток відповідно. Це підтверджує дані про необхідність санації екстрагенітальних джерел інфекції, які також можуть бути потенційною причиною виникнення запальних станів генітальної ділянки та сечових шляхів.

Наявність одного або більше епізодів гострого циститу без ознак вагініту спостерігалася в анамнезі у 9 (18,0 %) жінок основної групи та 5 (16,7 %) – групи порівняння.

У 20 (40,0 %) пацієток основної групи та 13 (43,3 %) жінок групи порівняння були виявлені ознаки хронічного одностороннього оофориту. У 7 (13,4 %) жінок основної групи та у 4 (13,3 %) жінок групи порівняння спостерігалися ознаки двостороннього хронічного сальпінгоофориту. Дисплазія шийки матки 1-го ступеня діагностована у 6 (12,0 %) пацієток I групи та у 4 (13,3 %) жінок II групи; дисплазія 2-го ступеня – у 2 (3,8 %) пацієток I групи та у 1 (3,3 %) пацієтки II групи.

Статистичний аналіз не виявив значних відмінностей у даних анамнезу, наявності хронічних соматичних та гінекологічних захворювань ($p < 0,05$).

Усі пацієтки при зверненні по медичну допомогу скаржилися на часте болюче сечовипускання, імперативні позиви до сечовипускання, печіння у ділянці сечівника, біль у сечівнику та сечовому міхурі після сечовипускання. Також пацієтки обох груп скаржилися на патологічні виділення зі статевих шляхів, печіння, біль та дискомфорт у ділянці статевих органів. Диспареунію відзначали у 46 (92,0 %) пацієток I (основної) групи та у 25 (83,3 %) жінок II групи (порівняння).

Інтенсивність болю, печіння, дизуричних явищ, диспареунії оцінювалася пацієтками від 1 до 10 балів, що дозволило також, поряд з даними додаткових досліджень, об'єктивізувати результати проведеної терапії. Середні показники оцінювання у балах становили у I групі:

- біль – $8,0 \pm 0,5$ бала;
- інтенсивність патологічних виділень та супутній дискомфорт оцінили у 10,0 бала усі пацієтки;
- дизуричні явища – також 10 балів;
- печіння у ділянці зовнішніх статевих органів, сечівника, у піхві – $7,2 \pm 0,8$ бала;
- диспареунія – $8,6 \pm 0,4$ бала.

Інтенсивність клінічних проявів можна оцінити як високу. Можливо, клінічна симптоматика і стала причиною для звернення по медичну допомогу, враховуючи той факт, що у 9 (18,0 %) пацієток основної групи були відзначені епізоди циститу в анамнезі без адекватного лікування.

У II групі, за результатами анамнестичних даних, суб'єктивна оцінка болю на момент початку захворювання становила $6,9 \pm 1,7$ бала; характер (інтенсивність) виділень – $95 \pm 0,5$ бала; дизурія – $85 \pm 0,7$ бала; печіння – $5,7 \pm 0,5$ бала; диспареунія – $8,7 \pm 1,2$ бала.

Вихідні дані, а також динаміка показників представлені на рис. 1.

Цікавим був факт відсутності у результатах клінічних досліджень крові вираженої запальної реакції – кількість лейкоцитів не перевищувала 8×10^9 /л, а в деяких показниках наближалася до нижньої межі норми – 4×10^9 /л; також не спостерігалася запального зсуву лейкоцитарної формули вліво. Можливо, дані показники відображали локальний характер процесу, відсутність генералізації, що ще раз доводить необхідність якнайшвидшого та ефективного лікування гострих запальних процесів.

У результатах клінічних досліджень сечі у 19 (36,5 %) пацієток I групи та 10 (33,3 %) жінок II групи виявлено білок – від 0,3 г до 1 г, лейкоцитоз у першій порції сечі – до 12–15 лейкоцитів у полі зору – спостерігався у 42 (80,7 %) пацієток I групи та 20 (66,7 %) жінок II групи, менше 10 лейкоцитів у полі зору – у 7 (13,4 %) та 8 (26,6 %) осіб відповідно по групах і до 25 у полі зору – у 3 (5,7 %) пацієток основної групи та 2 (6,6 %) пацієток групи порівняння.

У результаті інфектологічного дослідження у пацієток I та II груп виділено умовно-патогенні мікроорганізми, переважно грампозитивні. Мікотична інфекція у клінічно значущих титрах, переважно *Candida albicans*, виявлена у 49 (94,2 %) з 52 пацієток групи дослідження.

У результатах дослідження Фемофлор-скрин привертає увагу переважна більшість анаеробних збудників, у тому числі *Leptotrix* та *Gardnerella vaginalis*, зниження кількості загальної бактеріальної маси, виявлення уреа- та мікоплазмової інфекції, які часто проявляють патогенні властивості на тлі дисбіотичних та запальних процесів репродуктивної системи. Умовно-патогенні та патогенні мікроорганізми були наявні у бактеріологічних посівах у титрах не менше 10^3 – 10^6 зростання. Трихомонадна інфекція виявлена у 14 (26,9 %) випадках, у всіх результатах культурального дослідження чутлива до метронідазолу.

Унаслідок застосування комбінації Ліменда (1 вагінальний супозиторій 1 раз на день курсом 7 днів) та препарату Фосфомед (1 саше ввечері per os – розчин) на 1–2-у добу зникали дизуричні явища, зменшувалася кількість патологічних виділень із статевих шляхів. Через 7 днів застосування Ліменди та Фосфомеду спостерігалася клінічне одужання, симптомокомплекс вагініту та уретриту зник у 50 (96,2 %) з 52 випадків. Дизуричні прояви зменшилися на 1-у добу у 44 (84,6 %) пацієток на 2-у – у 8 (15,4 %).

Результати бактеріологічного дослідження піхвових виділень пацієнток груп спостереження до та після проведеної терапії, n (%)

Збудник	I група, n=52		II група, n=30	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
Leptotrix	48 (92,3)*	-	26 (86,6)	5 (16,6)**
Prevotella spp.	30 (57,6)*	-	16 (53,3)	4 (13,3)**
Gardnerella vag.	42 (80,7)*	-	29 (96,6)	9 (30,0)**
Citrobacter spp.	10 (19,2)*	-	5 (16,6)	4 (13,3)**
Escherichia coli	9 (17,3)*	-	6 (20,0)	4 (13,3)**
Klebsiella oxyt.	4 (7,6)*	-	3 (10,0)	2 (6,6)**
Proteus mirabilis	4 (7,6)*	-	1 (3,3)	1 (3,3)**
Proteus vulgaris	7 (13,5)*	1 (1,9)*,**	4 (13,3)	3 (10,0)**
Staphylococcus aureus	10 (19,2)*	1 (1,9)*,**	2 (6,6)	2 (6,6)**
Streptococcus viridans	5 (9,6)*	1 (1,9)*,**	6 (20,0)	5 (16,6)**
Enterococcus faecalis	12 (23,07)*	3 (5,7)*,**	5 (16,7)	-
Enterobacter cloacae	8 (15,3)*	-	3 (10,0)	1 (3,3)**
Pseudomonas aeruginosa	7 (13,5)*	1 (1,9)*,**	4 (13,3)	3 (10,0)**
Serratia marcescens	6 (11,5)*	-	1 (3,3)	-
Mycoplasma hominis	8 (15,3)*	2 (3,8)*,**	3 (10,0)	2 (6,6)**
Mycoplasma genitalium	3 (5,7)*	1 (1,9)*	1 (3,3)	1 (3,3)
Ureaplasma spp.	7 (13,4)*	3 (5,7)*	2 (6,6)	1 (3,3)**
Candida albicans	49 (94,2)*	-	24 (80,0)	12 (40,0)**
Lactobacillus	2 (3,8)*	46 (88,4)*,**	-	6 (20,0)**

Примітки: * – достовірні відмінності кількісних показників до та після лікування у I групі, $p < 0,05$; ** – достовірні відмінності кількісних показників після лікування у I та II групах, $p < 0,05$.

Контрольні інфектологічні дослідження з піхви демонстрували елімінацію основного спектра збудників, виділених до початку дослідження. Суб'єктивно пацієнтки відзначали покращення самопочуття, ліквідацію патологічних симптомів.

Показовими є результати бактеріологічного дослідження виділень із піхви пацієнток до та після проведеної терапії, а також порівняння показників I та II груп (табл. 1).

У I (основній) групі, що отримала лікування супозиторіями Ліменда курсом 7 днів, спостерігалася повна елімінація анаеробної мікрофлори, значне зниження титрів та частоти виявлення серед пацієнток груп спостереження – патогенної та умовно-патогенної флори. Відомо, що міконазол справляє не тільки протигрибковий, але й антибактеріальний вплив на грам-позитивні мікроорганізми. Цей факт знайшов підтвердження у результатах цього дослідження.

Група міко- та уреаплазмової інфекції, незважаючи на деяке зменшення кількості спостережень, не була повністю елімінована. Зниження числа виявленої міко- та уреаплазмової інфекції, можливо, пов'язане з руйнуванням патологічної бактеріальної біоплівки, і надалі, з ростом лактобацилярної флори, зазначені збудники втратили (або зменшили) свою патогенну дію. Примітно, що активне зростання лактобацил у першій групі спостерігалася без додаткового призна-

чення вагінальних або пероральних пробіотиків. Це також може свідчити про вплив супозиторіїв тільки на бактеріальну плівку, що викликає запальний процес, і після елімінації збудників нормальна флора піхви починає активно відновлюватися.

Результати бактеріологічного дослідження сечі в обох групах засвідчили абсолютну перевагу застосування Фосфомед 3 г за наявності уретрального синдрому (табл. 2).

Діагностичний інтерес представляють дані УЗД органів малого таза і, зокрема, сканограма сечового міхура. У режимі КДК у випадках гострого уретрального синдрому ми спостерігали різке збільшення васкуляризації стінки сечового міхура, що також може бути диференціально-діагностичним критерієм гострого запального процесу (рис. 2).

Також на фоні захворювання у 19 (36,5 %) пацієнток I групи констатували наявність рясної суспензії у вмісті сечового міхура (рис. 3). Під час аналізу результатів УЗД групи порівняння ми також спостерігали стовщення стінки сечового міхура та підвищення васкуляризації стінки сечового міхура, м'яких тканин у випадках, коли було зроблено доплерометричне дослідження. Після проведеної терапії у I групі (Ліменда супозиторії курсом 7 днів + Фосфомед 3 г одноразово) спостерігали нормалізацію ультразвукової картини (рис. 4).

Результати бактеріологічного дослідження сечі у пацієнок груп спостереження до та після лікування, n (%)

Збудник	I група, n=52		II група, n=30	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
Escherichia coli	12 (23,0)*	-	10 (33,3)	5 (16,7)**
Klebsiella	8 (15,3)*	-	5 (16,6)	3 (10,0)**
Proteus vulgaris	7 (13,4)*	1 (1,9)*,**	2 (6,6)	2 (6,6)**
Streptococcus viridans	5 (9,6)*	1 (1,9)*,**	3 (10,0)	2 (6,6)**
Staphylococcus aureus	12 (23,0)*	-	8 (26,6)	4 (13,3)**
Enterococcus faecalis	17 (32,7)*	-	11 (36,6)	7 (23,3)**
Pseudomonas aeruginosa	6 (11,5)*	-	3 (10,0)	1 (3,3)**

Примітки: * – достовірні відмінності кількісних показників до та після лікування у I групі, $p < 0,05$; ** – достовірні відмінності кількісних показників після лікування у I и II групах, $p < 0,05$.

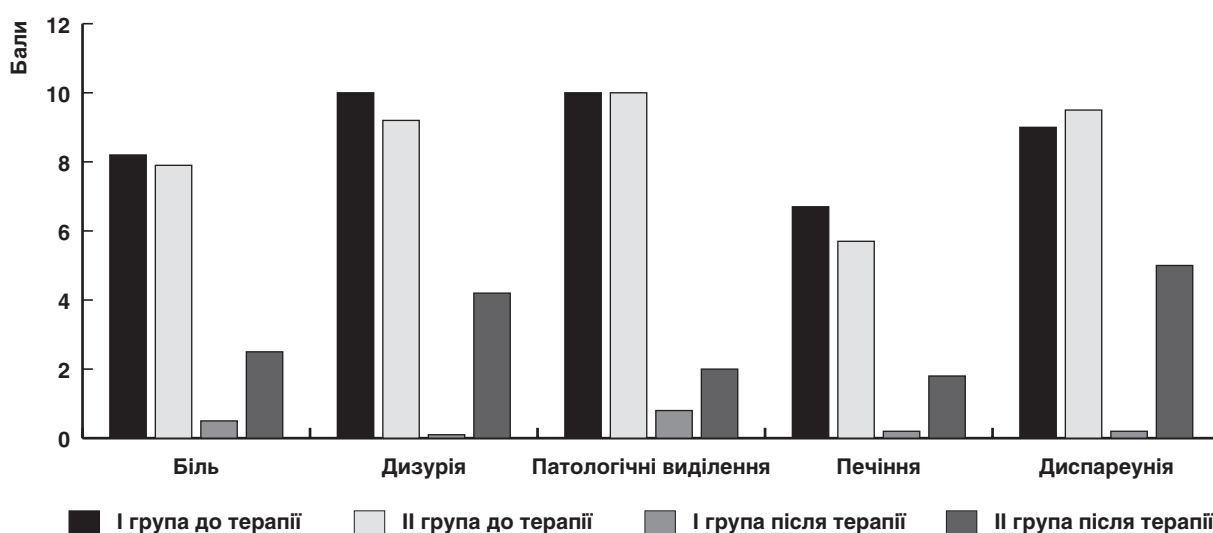


Рис. 1. Інтенсивність клінічних ознак вагініту із симптомокомплексом уретриту у пацієнок I та II груп до та після проведеної терапії (оцінка у балах)

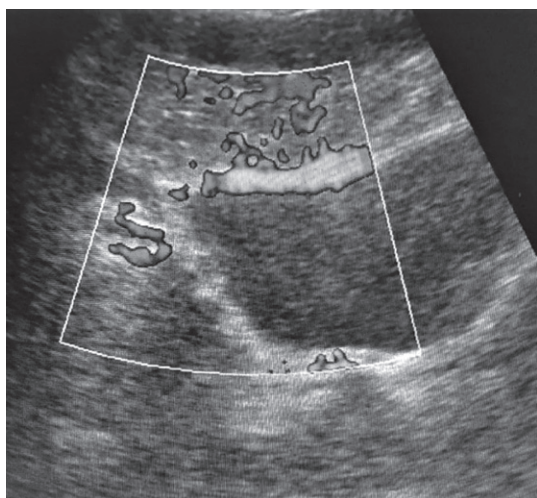


Рис. 2. Пацієнтка Л., 32 р. (I група). Сканограма сечового міхура до лікування – стовщення, неоднорідна структура стінки. Підвищена васкуляризація у режимі КДК

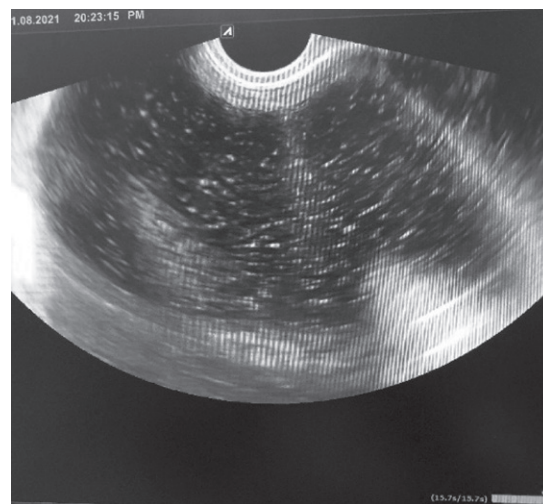


Рис. 3. Пацієнтка М., 28 р. (I група). Сканограма сечового міхура до лікування – стовщення стінки рясна завись у вмісті сечового міхура

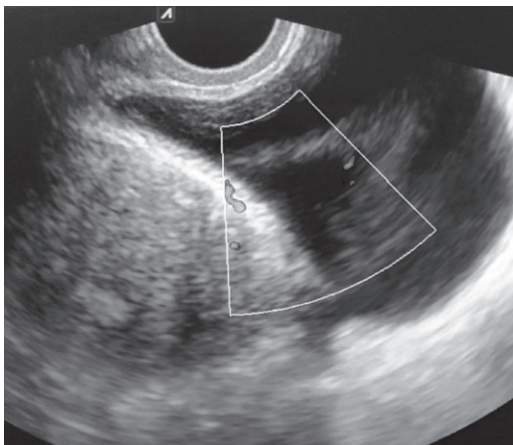


Рис. 4. Пацієнтка Л., 32 р. (I група) Сканограма сечового міхура після лікування (ліворуч – матка, праворуч – сечовий міхур): відсутність надмірного кровотоку у режимі КДК, нормалізація структури та товщини стінки сечового міхура

Динаміка больового синдрому та бальна оцінка після проведеної терапії дозволяє об'єктивно оцінити результати, а також підтверджує клінічну ефективність запропонованої схеми лікування гострого вагініту у поєднанні з уретральним синдромом. У I групі больовий синдром оцінений у $0,5 \pm 0,25$ бала; дизуричні явища – у $0,25 \pm 0,5$ бала; виділення зі статевих шляхів – у $1 \pm 0,25$ бала; печіння – у $0,2 \pm 0,2$ бала; диспареунія – у $0,25 \pm 0,2$ бала. У той час як у групі порівняння відповідно після терапії больовий синдром оцінювався пацієнтками у $2,5 \pm 0,25$ бала, дизуричні явища – у $4,0 \pm 0,25$ бала, патологічні виділення зі

статевих шляхів – у $2,0 \pm 0,25$ бала, печіння – у $0,75 \pm 0,25$ бала, диспареунія – у $4,5 \pm 0,5$ бала (див. рис. 1). Диспареунія у II групі була пов'язана, мабуть, із неповною ліквідацією симптомів основного захворювання.

Дані клінічних досліджень сечі також відповідали нормі у всіх пацієнток основної групи; у 4 (13,3 %) пацієнток групи порівняння зберігався помірний лейкоцитоз.

Отже, на підставі об'єктивних даних, динаміки клінічних ознак і скарг пацієнток можна констатувати, що схема лікування вагініту з симптомокомплексом уретрити з використанням супозиторіїв комплексної дії Ліменда протягом 7 днів і препаратів Фосфомед 3 г саше per os одноразово є високоефективною та елімінує практично увесь спектр патогенної інфекції. Схема лікування має хороший комплаєнс і складається з двох препаратів, що полегшує виконання призначень лікаря пацієнтками.

ВИСНОВКИ

Однчасне призначення Фосфомеду (3 г саше per os) та Ліменди (супозиторії метронідазол/міконазол 7 днів – по 1 супозиторію на добу) є високоефективним поєднанням препаратів у лікуванні гострого вагініту у комплексі з гострим уретритом та циститом у жінок репродуктивного віку.

Елімінація патогенної флори та ліквідація симптомів захворювання спостерігалися у 96,2 % випадків. Дана схема лікування зменшує обсяг лікарських засобів, запобігає розвитку генералізованих форм захворювання, а також скорочує період одужання пацієнток, що надзвичайно важливо у період реформування медичної галузі та визначення препаратів вибору у лікуванні гострих запальних захворювань.

Відомості про авторів

Бобрицька Вікторія Володимирівна – канд. мед. наук, доцент, кафедра акушерства та гінекології, Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, м. Харків; тел.: (050) 327-13-31. *E-mail: bobritska@gmail.com*
ORCID: 0000-0002-7816-6575

Лакно Ігор Вікторович – д-р мед. наук, професор, в.о. завідувача, кафедра акушерства та гінекології № 3, Харківський національний медичний університет, м. Харків; тел.: (095) 534-72-08. *E-mail: igorlakhno71@gmail.com*
ORCID: 0000-0002-7914-7296

Черняк Ольга Леонідівна – канд. мед. наук, доцент, кафедра акушерства та гінекології, Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, м. Харків; тел.: (057) 760-73-14. *E-mail: med@karazin.ua*
ORCID: 0000-0001-5914-930X

Information about the authors

Bobrytska Victoria V. – MD, PhD, Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, V. N. Karazin Kharkiv National University, Kharkiv; tel.: (050) 327-13-31. *E-mail: bobritska@gmail.com*
ORCID: 0000-0002-7816-6575

Lakhno Igor V. – PhD, DSc, Professor, Acting Head, Department of Obstetrics and Gynecology No. 3, Kharkiv National Medical University, Kharkiv; tel.: (095) 534-72-08. *E-mail: igorlakhno71@gmail.com*
ORCID: 0000-0002-7914-7296

Chernyak Olga L. – MD, PhD, Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, V. N. Karazin Kharkiv National University, Kharkiv; tel.: (057) 760-73-14. *E-mail: med@karazin.ua*
ORCID: 0000-0001-5914-930X

ПОСИЛАННЯ

- Kolesnyk MO, Stepanova NM, Lebid LO, Stashevska NV, Snisar LM. Adaptovana klinichna nastanova z krashchoyi praktyky diahnozyky, likuvannya ta profylaktyky infektsiy sechovoyi systemy u zhynok. Kyiv: Ukrayinska Asotsiatsiya Nefrolohiy, DU Instytut nefrolohiy NAMN Ukrainy; 2017. 59 s.
- Azyatulov RF, Azyatulova EM. Epidemiologiya, patogenez i lecheniye kandidoza mocheholovkykh organov u zhynshchyn. Zdorovye zhynshchyn. 2019;142(6):52-5. doi 10.15574/HW.2019.142.52.
- Bardova KO. Mozhyvi shlyakhy korektsiyi porushenpy nespetsyfichnykh vulvovahinitakh. Klin imunol, alerhol, infektol. 2016;96(7):23-6.
- Bardova KO, Barynova ME. Vul'vovahinalnyy kandydoz: osoblyvosti perebihu ta korektsiyi. Klin imunol, alerhol, infektol. 2017;103(6):12-4.
- Lutsenko NS, Mazur OD, Yevteryeva IO, Potebnya VU. Mozhyvosti kom-

ОПТИМІЗАЦІЯ¹

терапії гострих запальних захворювань жіночої статеві сфери із симптомомкомплексом **уретриту та вагініту**

ЛІМЕНДА 1 раз на добу 7 днів + ФОСФОМЕД 1 саше одноразово

**Елімінація
збудників та зникнення
симптомів**

**у 96,2%
пацієток¹**

**Запобігає розвитку
генералізованих форм
захворювання¹**

КОМБІНОВАНИЙ ПРОТИМІКРОБНИЙ ЗАСІБ

лікування вагінітів різної етіології
та змішаних інфекцій

Метронідазол 750 мг
Міконазол 200 мг



- Протигрибкова дія
- Антибактеріальний та антитрихомонадний ефект
- Можливість застосування з 2-го триместру вагітності

АНТИБІОТИК широкого спектра дії

із відсутністю перехресної резистентності
з іншими антибіотиками

Фосфоміцину
тромаметол
3 г



Створює терапевтичні
концентрації в сечі,
що зберігаються тривалий час
після одноразового прийому
Ефективність санації СВШ

¹ Сучасна терапія запальних захворювань жіночої статеві сфери з симптомомкомплексом уретриту і вагініту / В.В. Бобрицька, І.В. Лажно, О.Л. Черняк. // Репродуктивне здоров'я жінки. – 2023. – 01.

ЛІМЕНДА. Показання. Для місцевого лікування вагінального кандидозу, бактеріального та трихомонадного вагінітів та вагінітів, викликаних змішаними інфекціями. **Протипоказання.** Гіперчутливість до будь-якої з діючих речовин препарату або до їх похідних, порфірія, епілепсія, тяжкі порушення функції печінки. **Діти.** Препарат не рекомендується застосовувати дітям. **Побічні реакції.** В окремих випадках можуть відмічатися такі побічні реакції, як реакції гіперчутливості та біль у черевній порожнині, головний біль, свербіж, печіння і подразнення піхви (печіння, свербіж), як і всі інші протигрибкові засоби із вмістом похідних імідазолу, що вводяться вагінально (2-6%). У разі виникнення важкого подразнення необхідно припинити лікування. **Категорія вільпуску.** За рецептом. **Виробник.** УОРЛД МЕДИЦИН ПІАЧ САН. ВЕ ТДЖ. А.Ш., Туреччина. **Заявник.** РОТАФАРМ ПІАЧІАЧ ЛТД. ШПІ, Туреччина. **ЗАТВЕРДЖЕНО** Наказ МОЗ України №1032 від 23.03.2021 р. РП №ЦА/14636/01/01. **ФОСФОМЕД. Показання.** Лікування гострих неускладнених інфекцій нижніх сечовивідних шляхів, спричинених чутливими до фосфоміцину мікроорганізмами, у дорослих та дітей віком від 12 років. Профілактика інфекційних сечовивідних шляхів під час діагностичних процедур та хірургічних втручань у дорослих. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до діючої речовини або до інших компонентів препарату. Застосування пацієнтам з тяжкою нирковою недостатністю. Застосування пацієнтам, що перебувають на гемодіалізі. Дітячий вік до 12 років. **Діти.** Можливе застосування для лікування гострих неускладнених інфекцій нижніх сечовивідних шляхів у дітей віком від 12 років. **Побічні реакції.** До найбільш частих побічних реакцій при одноразовому прийомі фосфоміцину належать порушення роботи травного тракту, в основному діарея. Ці явища найчастіше нетривалі та проходять самостійно. **Категорія вільпуску.** За рецептом. **Виробник.** УОРЛД МЕДИЦИН ПІАЧ САН. ВЕ ТДЖ. А.Ш., Туреччина. **Заявник.** УОРЛД МЕДИЦИН ЛТД. Наказ МОЗ України №1141 від 15.06.2018 р. РП №ЦА/16771/01/01 зі змінами. **Інформація надана скорочено.** З повною інформацією про препарати можна ознайомитися в інструкціях для медичного застосування препаратів. **Інформація для медичних та фармацевтичних працівників, а також для розповсюдження в рамках спеціалізованих заходів з медичної тематики.** Інформація про рецептурні лікарські засоби для професійної діяльності спеціалістів у галузі охорони здоров'я. Питання та інформація щодо фармакологію за тел.: +38 097 693 71 18 / farmacosadzag@biaktina.ua

- pleksnoho pidkhotu do diahnostryky ta likuvannya nespetsyfichnoho vahinitu. *Zdorove zhenshchyny*. 2018;128(2):85-9. doi 10.15574/HW.2018.128.89.
6. Opros LV. Optimizatsiya empiricheskoy antibiotikoterapii patsiyentov urologicheskogo profilya. *Zdorove Ukrainy. Urol Androle Nefrol*. 2015;2(1):32-3.
7. Onyshchuk LV. Vplyv potentsynoho likarskoho zasobu z protyzapalnoyu ta protymikrobnouy aktyvnistyuu na zhyrnokyslotnyy sklad tkanyny pikhvy ta syrovatky krovi shchuriv z eksperymentalnym vahinitom. *Ukr nauk-med molodizhny zhurn*. 2018;108(3-4):71-5.
8. Osadchyy OI. Suchasnyy pohlyad na likuvannya zmishanykh vahinalnykh infektsiy [Internet]. *Ukr med chasopys*. 2018. Dostupno: <https://www.umj.com.ua/article/128202/suchasnij-poglyad-na-likuvannya-zmishanih-vaginalnih-infektsij>.
9. Pasychnikov SP. Tsystyt: etiopatohenez, klasyfikatsiya, klinichna kartyna, diahnostryka, likuvannya. *Ukr med chasopys*. 2016;114(4):7-8.
10. When DI, Duan T, Shen LH, Zhou WX, Niu JL, Luo X, Liu XC, et al. [Clinical effect and safety of miconazole nitrate 1200 mg in treating vulvovaginal candidiasis]. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi*. 2008;43(10):757-9.
11. Gavilanes-Martinez MA, Coral-Garzon A, Caceres DH, Garcia AM. Antifungal activity of boric acid, triclosan and zinc oxide against different clinically relevant *Candida* species. *Mycoses*. 2021;64(9):1045-52. doi: 10.1111/myc.13302.
12. Godovalov AP, Danielyan TY, Karpunina TI. [Characteristics of lactobacteria strains, having diagnostic significance in gynecological practice.]. *Klin Lab Diagn*. 2019;64(2):111-6. doi: 10.18821/0869-2084-2019-64-2-111-116.
13. Gopichand P, Agarwal G, Natarajan M, Mandal J, Deepanjali S, Parameswaran S, Dorairajan LN. In vitro effect of fosfomycin on multi-drug resistant gram-negative bacteria causing urinary tract infections. *Infect Drug Resist*. 2019;12:2005-13. doi: 10.2147/IDR.S207569.
14. Falagas ME, Vouloumanou EK, Vardakas KZ. Fosfomycin. *Clin Microbiol Rev*. 2016;29(2):321-7. doi: 10.1128/CMR.00068-15.
15. Keating GM. Fosfomycin trometamol: a review of its use as a single-dose oral treatment for patients with acute lower urinary tract infections and pregnant women with asymptomatic bacteriuria. *Drugs*. 2013;73(17):1951-66. doi: 10.1007/s40265-013-0143-y.
16. Hildebrand JP, KansagorAT. *Vaginitis* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470302/>.
17. Sherrard J, Wilson J, Donders G, Mendling W, Jensen JS. European (IUSTI/WHO) International Union against sexually transmitted infections (IUSTI) World Health Organisation (WHO) guideline on the management of vaginal discharge. *Int J STD AIDS*. 2018;29(13):1258-72. doi: 10.1177/0956462418785451.
18. Simmons KB, Kumar N, Plagianos M, Roberts K, Hoskin E, Han L, et al. Effects of concurrent vaginal miconazole treatment on the absorption and exposure of Nestorone® (segesterone acetate) and ethinyl estradiol delivered from a contraceptive vaginal ring: a randomized, cross-over drug-drug interaction study. *Contraception*. 2018;97(3):270-6. doi: 10.1016/j.contraception.2018.03.006.
19. Takahashi H, Oyama N, Tanaka I, Hasegawa M, Hirano K, Shimada C, et al. Preventive effects of topical washing with miconazole nitrate-containing soap to diaper candidiasis in hospitalized elderly patients: A prospective, double-blind, placebo-controlled study. *J Dermatol*. 2017;44(7):760-6. doi: 10.1111/1346-8138.13781.

DOI: <https://doi.org/10.30841/2708-8731.1.2023.276255>

Імуномодулювальна дія гранулоцит-колонієстимулювального фактора при повторних невдачах імплантації у програмах перенесення ембріонів

I. O. Судома^{1,2}, Я. O. Гончарова², Б. В. Донської³

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

² Клініка репродуктивної медицини «Надія», м. Київ

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

Мета дослідження: визначення ефективності застосування внутрішньоматкового введення гранулоцит-колонієстимулювального фактора залежно від імунного фенотипу ендометрія у пацієток із повторними невдачами імплантації у програмах перенесення ембріонів.

Матеріали та методи. У 42 пацієток із повторними невдачами імплантації та допоміжних матерів (20 жінок) як групи контролю проводили біопсію ендометрія у період імплантаційного вікна у штучному циклі до та (у частини пацієток) після внутрішньоматкового введення гранулоцит-колонієстимулювального фактора (granulocyte colony-stimulating factor – G-CSF). Для підрахунку класів та підкласів ендометріальних лімфоцитів у зразках тканини ендометрія використовували метод проточної цитометрії.

Результати. Проведено порівняння популяції імунних клітин ендометрія у пацієток із повторними невдачами імплантації та фертильних жінок. Визначено частоту настання вагітності та частоту живонароджуваності залежно від імунного фенотипу ендометрія у пацієток із повторними невдачами імплантації після внутрішньоматкового введення гранулоцит-колонієстимулювального фактора у програмі перенесення ембріонів та оцінено вплив внутрішньоматкового введення гранулоцит-колонієстимулювального фактора на імунний фенотип ендометрія.

Висока експресія HLA-DR та CD16 на маткових природних кілерах достовірно асоціюється із успішною імплантацією після застосування внутрішньоматкового введення гранулоцит-колонієстимулювального фактора у програмі перенесення ембріонів. Установлено, що у групі із незрілим імунним ендометріальним фенотипом частота настання вагітності (53,8 %) та частота народження живих дітей (53,8 %) були вдвічі вищими порівняно із рештою пацієток з іншими варіантами або відсутністю змін імунного профілю (частота вагітності та частота живонароджуваності – 26,9 %).

Висновки. У третини пацієток із повторними невдачами імплантації у програмах перенесення генетично тестованих ембріонів спостерігається особливий імунний статус ендометрія, що характеризується високою експресією HLA-DR та CD16 на маткових природних кілерах. Уведення внутрішньоматково гранулоцит-колонієстимулювального фактора зумовлює зменшення експресії HLA-DR та CD16 на маткових природних кілерах та сприяє успішній імплантації у програмі перенесення ембріонів у цій групі пацієток.

Ключові слова: запліднення *in vitro*, невдачі імплантації, імунний статус ендометрія, гранулоцит-колонієстимулювальний фактор.

Immunomodulatory effect of granulocyte colony-stimulating factor in repeated implantation failures in embryo transfer programs

I. O. Sudoma, Ya. O. Goncharova, B. V. Dons'koy

The objective: to determine the effectiveness of intrauterine administration of granulocyte colony-stimulating factor depending on endometrium immune phenotype in patients with repeated implantation failures in embryo transfer programs.

Material and methods. Endometrial biopsy during the implantation window in an artificial cycle before and (in some patients) after intrauterine administration of granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) was performed in 42 patients with repeated implantation failures and gestational carriers (20 women) as a control group. Flow cytometry was used to count classes and subclasses of endometrial lymphocytes in endometrial tissue samples.

Results. The population of endometrial immune cells in patients with repeated implantation failures and fertile women was compared. Pregnancy and live birth rates depending on endometrium immune phenotype in patients with repeated implantation failures after intrauterine administration of granulocyte colony-stimulating factor in embryo transfer program were determined and the effect of intrauterine administration of granulocyte colony-stimulating factor on endometrial immune phenotype was evaluated.

High expression of HLA-DR and CD16 on uterine natural killers is reliably associated with successful implantation after intrauterine administration of granulocyte colony-stimulating factor in an embryo transfer program. It was established that in the group with an immature immune endometrial phenotype the frequency of pregnancy (53.8 %) and the frequency of live births (53.8 %) were twice higher compared to the rest of the patients with other variants or the absence of changes in the immune profile (pregnancy rate and frequency live birth rate – 26.9 %).

© The Author(s) 2023 This is an open access article under the Creative Commons CC BY license

Conclusions. One-third of patients with repeated implantation failures in genetically tested embryos transfer programs have a unique immune status of endometrium characterized by high expression of HLA-DR and CD16 on uterine natural killers. Intrauterine administration of granulocyte colony-stimulating factor leads to decrease of HLA-DR and CD16 expression on uterine natural killers and promotes successful implantation in embryo transfer program in this group of patients.

Keywords: *in vitro fertilization, implantation failure, immune status of endometrium, granulocyte colony-stimulating factor.*

Повторні невдачі імплантації у програмах запліднення *ін вітро* залишаються однією з найскладніших проблем репродуктології. Діагноз «Повторні невдачі імплантації» встановлюють, як правило, після щонайменше 2–4 перенесень зародків хорошої якості [4, 6, 19, 21, 30, 33].

У клінічній практиці використовується чимало методів впливу на рецептивність ендометрія, але переконливих доказів їхньої ефективності бракує. Серед запропонованих засобів покращення імплантації одним із перспективних вважається системне – підшкірне або місцеве (у порожнину матки) – уведення гранулоцит-колонієстимулювального фактора (granulocyte colony-stimulating factor – G-CSF) [27].

G-CSF належить до сімейства колонієстимулювальних факторів, він синтезується багатьма типами клітин (ендотеліальні клітини, фібробласти, макрофаги, лімфоцити), у тому числі і клітинами репродуктивних органів (яєчники, ендометрій). Існують докази того, що G-CSF регулює в ендометрії важливі для імплантації процеси: судинну перебудову, локальні імунні зміни та клітинну адгезію [25].

Уперше G-CSF було використано у пацієнок із повторними невдачами імплантації у програмах допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ) у 2000 р. W. Würfel (2000 р.) встановив, що системне призначення G-CSF суттєво покращує частоту імплантації ембріонів [34]. Через 11 років було опубліковано роботу N. Gleicher та співавторів, у якій було продемонстровано, що уведення G-CSF внутрішньоматково у 4 пацієнок із тонким, резистентним до гормонотерапії ендометрієм сприяло його росту [10].

З того часу було оприлюднено цілу низку досліджень, присвячених системному або місцевому уведенню G-CSF у пацієнок із повторними невдачами імплантації [1, 3, 7, 29, 31]. Результати цих досліджень є неоднозначними: у деяких відзначається покращення рівнів імплантації, настання вагітності, живонароджуваності, в інших такого ефекту не спостерігається.

Ймовірно, це пояснюється тим, що причини невдач імплантації можуть бути різними, отже, універсальних засобів впливу бути не може. Серед факторів, які негативно впливають на імплантацію, порушення імунної структури ендометрія можуть посілати одне із чільних місць.

Відомо, що в ендометрії у період імплантаційного вікна відбувається зсув від прозапального до регуляторного фенотипу, змінюється склад і функціонування багатьох клітин, у тому числі й імунних. У лютеїнову фазу циклу зменшується кількість Т-хелперів першого типу (Tx1), натомість зростає частка Т-хелперів другого типу (Tx2) [26] – відбувається так званий зсув до Tx2 типу імунної відповіді.

Важливу роль в імплантації та перебігу ранньої вагітності відіграють також інші підвиди Т-клітин, вірніше, правильний баланс Tx1, Tx2, Т-регуляторних (Treg.)

та Tx17 лімфоцитів [11, 28]. Окрім Т-лімфоцитів, рауючі зміни у період так званого імплантаційного вікна відбуваються з матковими природними кілерами (ПК), які недаремно вважають ключовими клітинами імплантації. У першій половині циклу (фолікулінова фаза) ПК становлять близько 10–20 % всіх імунних клітин ендометрія, після овуляції їхня кількість зростає щонайменше вдвічі і становить вже 40–50 % [15].

Маткові ПК (мПК) (CD56bright CD16dim) є найбільш чисельною популяцією лейкоцитів в ендометрії. Децидуальні ПК мають на поверхні KIR-рецептори, що розпізнають HLA-C-молекули трофобласта, активуються, запускаючи таким чином каскад подальших подій, вкрай важливих для імплантації та перебігу вагітності [20]. Унаслідок взаємодії із мПК та стромальними клітинами відросткові клітини строми (дендритні клітини) набувають стану толерантності до плодових антигенів. Окрім цього, мПК регулюють і сприяють деградації м'язового шару та заміщенню ендотелія спіральних судин децидуальної оболонки на клітини трофобласта, таким чином зумовлюючи перебудову, потрібну для ефективного функціонування плаценти [2, 23].

У змінах ендометріального середовища у період імплантаційного вікна задіяні чисельні молекули, які продукуються місцевими клітинами. Наслідком цих процесів є розпізнавання клітин трофобласта, встановлення толерантності до плодових антигенів, сприяння просуванню клітин трофобласта, модифікація судинного русла, формування повноцінних децидуальної оболонки і плаценти.

Останні десять років імунні клітини ендометрія людини були об'єктом низки досліджень, метою яких було визначення їхніх рівнів у різні фази циклу, включно з періодом рецептивності, відмінностей у популяціях цих клітин у здорових жінок та пацієнок із повторними невдачами імплантації та іншими розладами фертильності [5, 11, 17, 18, 35]. Але поки що бракує розуміння причинно-наслідкових зв'язків виявлених імунних особливостей ендометрія з феноменом повторних невдач імплантації та способами їхньої корекції.

У клініці «Надія» у межах мультицентрової науково-дослідної роботи було заплановано дослідження імунного фенотипу ендометрія, а саме – класів і підкласів імунних клітин ендометрія методом проточної цитометрії. Також було вирішено у тій самій групі жінок із повторними невдачами імплантації проаналізувати ефективність застосування внутрішньоматкового уведення G-CSF для покращення імплантації ембріонів залежно від імунного фенотипу ендометрія. Водночас здавалося важливим вивчити, чи змінюються класи та підкласи імунних клітин ендометрія під впливом внутрішньоматкового уведення G-CSF і, якщо змінюються, чи впливає це на подальше настання вагітності.

Мета дослідження: визначення ефективності застосування внутрішньоматкового уведення G-CSF за-

лежно від імунного фенотипу ендометрія у пацієнок із повторними невдачами імплантації у програмах перенесення ембріонів.

Завданнями даного дослідження було:

- 1) порівняння популяції імунних клітин у пацієнок із повторними невдачами імплантації та фертильних жінок (допоміжні матері);
- 2) дослідження частоти настання вагітності (ЧВ) та частоти живонароджуваності (ЧЖН) залежно від імунного фенотипу ендометрія у пацієнок із повторними невдачами імплантації після внутрішньоматкового уведення G-CSF у програмі перенесення ембріонів;
- 3) визначення впливу внутрішньоматкового уведення G-CSF на імунний фенотип ендометрія.

Етичний комітет клініки «Надія» розглянув запропонований протокол дослідження, погодив та затвердив його. Усі жінки були поінформовані про всі етапи дослідження, вони дали письмову інформовану згоду на його проведення.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

У жінок, що брали участь у дослідженні, а саме – пацієнок з повторними невдачами імплантації та допоміжних матерів, було заплановано дослідження біопсійного матеріалу ендометрія у період імплантаційного вікна у штучному циклі, аналогічному тому, що використовується для перенесення ембріонів. Отриманий матеріал ділили на декілька частин: для проточної цитометрії з підрахунком класів та підкласів ендометріальних лімфоцитів; для інших досліджень, включаючи гістологічне. У даній роботі буде висвітлено лише результати проточної цитометрії.

У частини пацієнок (дали згоду 7 жінок) планували повторне ідентичне дослідження ендометрія у подібному циклі, але з додатковим уведенням G-CSF.

Наступним етапом було проведення кріоперенесення ембріона/ембріонів у штучному циклі із уведенням G-CSF.

До групи дослідження (невдачі імплантації – НІ) увійшли 42 жінки віком від 27 до 45 років із повторними (не менше 3) невдачами перенесення щонайменше 2 генетично тестованих зародків, 9 пацієнкам віком понад 39 років переносили ембріони, отримані з донорських яйцеклітин. PGT-A (preimplantation genetic testing for aneuploidies – передімплантаційне генетичне тестування анеуплоїдії) здійснювали методом NGS (next-generation sequencing – секвенування «нового» покоління).

Тривалість безплідності у групі НІ становила $9,4 \pm 4,8$ року, первинна безплідність була у 23 пацієнок, у 19 – вторинна. У 5 пацієнок із групи відбулися 9 пологів, з них 3 – після застосування ДРТ, 6 позаматкових вагітностей було у 5 пацієнок, 13 завмерлих вагітностей або викиднів у ранньому терміні – у 9 жінок. Усього в групі НІ до включення у дослідження було проведено 149 перенесень 251 зародка, у середньому – $4,6 \pm 2,5$ перенесень на 1 пацієнку; $6,5 \pm 3,1$ ембріона на 1 пацієнку, з них $2,2 \pm 0,3$ генетично тестованих ембріона на 1 пацієнку.

Усім пацієнкам з групи НІ на попередніх етапах проводили двовимірну та тривимірну ультразвукову

діагностику, гістероскопію, імуногістохімічне дослідження ендометрія на CD138. На момент початку даного дослідження жодна пацієнтка не мала ознак внутрішньоматкової патології або хронічного ендометриу. У жодної пацієнтки не виявляли антифосфоліпідні антитіла та пов'язані білки (антикардіоліпінові антитіла, анти- β -2-глікопротеїн, вовчаковий антикоагулянт). Показники таких гормонів, як пролактин, загальний та вільний тестостерон, тиреотропний гормон, були у межах нормальних значень.

До групи контролю увійшли 20 допоміжних матерів (ДМ) у віці 27–36 років. У всіх жінок були щонайменше одні пологи, у цілому у цій групі відбулися 49 пологів. У 5 жінок було 9 медичних абортів, 6 завмерлих вагітностей – у 4 жінок. Дев'ятнадцять допоміжним матерям проводили 40 перенесень у програмах ДРТ, було перенесено 50 ембріонів, з них отриманих за допомогою донації ооцитів – 13, генетично тестованих – 30.

У групі ДМ було 18 невдач імплантації (у жодному випадку не було послідовних 2 невдач імплантації, в усіх випадках невдач переносили не тестовані генетично ембріони). Усім жінкам групи ДМ проводили двовимірну та тривимірну ультразвукову діагностику. У жодної жінки не було виявлено міоми матки, аденоміозу, ендометріозу, аномалії матки.

Протокол підготовки ендометрія перед взяттям біопсії: з 3-го дня циклу призначали естрогени – естрадіолу валерат (2 мг) у дозі 6 мг на добу. На 8–11-й день вживання естрогенів проводили ультразвукові дослідження з метою оцінювання товщини ендометрія. Коли товщина ендометрія досягла щонайменше 7 мм, призначали додатково дидрогестерон (10 мг) у добовій дозі 60 мг. Біопсію ендометрія проводили на 7–8-й день вживання гестагенів.

Щонайменше через один менструальний цикл виконували перенесення кріоконсервованих розморожених зародків. В усіх програмах перенесення ембріонів підготовка ендометрія була подібною до тієї, яку використовували для біопсії ендометрія. З 3-го дня циклу призначали естрогени: естрадіолу валерат (2 мг) у дозі 6 мг на добу. На 8–11-й день вживання естрогенів проводили ультразвукові дослідження з метою оцінювання товщини ендометрія. Коли товщина ендометрія досягла щонайменше 7 мм, призначали додатково дидрогестерон (10 мг) у добовій дозі 60 мг.

На початку вживання гестагенів (перший-другий дні застосування дидрогестерону) вводили G-CSF (0,48 мг) у матку катетером для перенесення. Перенесення ембріона/ембріонів виконували на 7-й день вживання дидрогестерону. Медикаментозна підтримка дидрогестероном та естрадіолу валеріатом у тих самих дозах тривала ще 14 днів після перенесення. Після цього пацієнтка здавала тест на хоріонічний гонадотропін, і у випадку позитивного результату гормональна підтримка тривала ще 14 днів. Після цього проводили ультразвукове дослідження для виявлення наявності, кількості та розташування плідного яйця.

У подальшому пацієнок спрямовували на спостереження до жіночих консультацій. Дані щодо перебігу вагітності та результатів пологів відслідковували і фіксували.

Перенесення ембріонів було виконано у 39 жінок, 3 пацієнтки з особистих мотивів вибули з дослідження на цьому етапі. Усі ембріони за результатами попередньо проведеного PGT-A, були еуплоїдними. У більшості випадків перенесли один ембріон, у 5 жінок – 2, усього перенесено 44 ембріона.

Сім пацієнток погодились зробити повторну біопсію ендометрія у штучному циклі з додатковим введенням G-CSF у матку катетером для перенесення ембріонів на 1–2-й день вживання дидрогестерону. Цю процедуру здійснювали щонайменше через один менструальний цикл після попередньої біопсії, а кріоперенесення ембріонів проводили ще щонайменше через один менструальний цикл.

Дослідження лімфоцитів ендометрія

Зразки тканини ендометрія тричі обережно промивали фосфатно-сольовим буфером (phosphate-buffered saline – PBS) для звільнення від забруднення крові (у деяких зразках). Наконечник піпетки об'ємом 1 мл розрізали по краю так, щоб діаметр отвору становив 4 мм, і тканину ендометрія промивали 10–15 разів піпетуванням у PBS для отримання вільних клітин ендометрія у розчині PBS. Наступний наконечник піпетки мав діаметр отвору 2–3 мм, і шматочки тканини знову піпетували. На останньому етапі піпетування отвір наконечника становив 1–2 мм, і шматки піпетували без опору, тобто кожен наступний крок робили з меншим діаметром отвору наконечника.

Тканину ендометрія дезагрегували і надавали вигляду пластівців. Додавали 7 мл PBS (+4°C), змішували з отриманою суспензією і залишали на 3–5 хв для осідання великих агрегатів. Клітинний супернатант обережно наносили на 3 мл Histopaque-1077 у 15 мл конічну центрифужну пробірку та центрифугували при 400 g протягом 30 хв за кімнатної температури. Після центрифугування верхній шар обережно відсмоктували і цю непрозору поверхню обережно перенесли у чисту конічну центрифужну пробірку.

Клітини двічі промивали 10 мл PBS. Осадок клітин ресуспендували у 0,5 мл PBS з 10 % фетальної бичачої сироватки. Кінцеву суспензію клітин аналізували за допомогою триколірної проточної цитометрії після фарбування моноклональними антитілами, кон'югованими з флуорохромами FITC, PE, PE-Cy 5 (BD Biosciences, США) у таких комбінаціях: CD158aFITC/CD56PE/CD3PECy5, CD8FITC/CD56/CD3PECy5, HLA-DR FITC/CD56PE/CD3PECy5, HLA-DRFITC/CD8PE/CD3PECy5, CD69FITC/CD56PE/CD3PECy5, CD3FITC/CD335/PECD3PECy5, CD16FITC/CD56PE/CD3PECy5. Зразки аналізували за допомогою проточного цитометра FACScan (BD Biosciences, США). Крім того, зразки інкубували з контролем SimulTEST (IgG1-FITC + IgG2-PE) як фоновим контролем.

Статистичний аналіз проводили за допомогою InStat for Windows (версія 3.0, Graph Pad Software Inc., Сан-Дієго, США). Достовірність відмінностей розраховували за критерієм Манна–Уїтні (непарний, непараметричний, двосторонній) з 95 % довірчим інтервалом (confidence interval – CI) та визначенням

відношення шансів (odds ratio – OR). Також були використані кореляції Пірсона та Спірмена. Відмінності з $p < 0,05$ вважали статистично значущими.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Кріоперенесення ембріона/ембріонів було виконано у 39 жінок. Клінічна маткова вагітність настала у 12 випадках (ЧВ – 30,7 %), частота імплантації – 29,5 %. Переривання вагітності у I триместрі відбулося у 2 жінок. Ще у 2 жінок імплантація відбулася у матковій трубі, з приводу чого вони були прооперовані. Усього народилися 11 живих дітей, серед них – одна двійня, ЧЖН – 28,2 %.

Субпопуляції лімфоцитів у ендометрії у групі ДМ, пацієнток із групи НІ у цілому та у групах жінок, які завагітніли (В), та тих, що не завагітніли (НВ), внаслідок перенесення ембріонів після зрошення порожнини матки G-CSF представлені у табл. 1.

Ендометріальний імунний фенотип у фертильних жінок і пацієнток із повторними НІ суттєво різнився. Імунні особливості ендометрія (суттєві відмінності хоча б за одним параметром порівняно із ДМ) були виявлені у 28 (66,7 %) пацієнток.

У пацієнток із НІ виявляли меншу середню кількість Т-клітин за рахунок Т-цитотоксичних лімфоцитів (CD3+CD8+), що призводило до достовірного зсуву співвідношення Т-хелперів/Т-супресорів (Тх/Тс) у бік Тх. Окрім того, експресія HLA-DR на Тх була вищою у пацієнток з НІ (рис. 1А). У групі пацієнток із НІ визначали більш високі рівні НКТ-подібних популяцій (CD3+CD158a+) та різні нетипові форми НКТ-лімфоцитів: CD3+CD16+, CD3+CD335+, CD3-CD56++CD16+.

Суттєво відрізнялася популяція ПК у групі пацієнток із НІ. На ПК-клітинах у пацієнток із НІ часто експресувався CD16, типовий для кров'яних і не типовий для ендометріальних ПК. Збільшення експресії CD16 відбувалося за рахунок обох субпопуляцій клітин ПК: як CD56dim, так і CD56++. Більше 90 % ендометріальних ПК були CD335+.

У достовірно більшій частці пацієнток з НІ популяція ПК мала аномально високу експресію HLA-DR, CD16 та CD158, чого практично не спостерігалось у ДМ (рис. 1В, С, D).

Привертає увагу те, що в ендометрії пацієнток, що завагітніли внаслідок перенесення ембріонів після зрошення порожнини матки G-CSF, визначали суттєво більшу експресію HLA-DR на Тх, HLA-DR, CD16 на мПК (див. табл. 1; табл. 2).

Як правило, високі рівні HLA-DR та CD16 на мПК виявляли у тих самих пацієнток (15 жінок). Між цими показниками була достовірна кореляція: коефіцієнт кореляції (r) = 0,9408; r squared = 0,8852; $p < 0,0001$ (рис. 2).

Важливо відзначити, що з цих жінок перенесення було проведено у 13, з яких 7 завагітніли (ЧВ – 53,8 %), 6 – доносили вагітність, у тому числі двійнею, та народили живих дітей (ЧЖН – 53,8 %), а ще в одній жінки діагностували позаматкову вагітність. Серед решти пацієнток (26) вагітність настала лише у 7 випадках,

Таблиця 1

T-лімфоцити та ПК в ендометрії допоміжних матерів, пацієнок загальної групи НІ, груп, що завагітніли (В) та не завагітніли (НВ), внаслідок ембріотрансферу зі зрошенням порожнини матки G-CSF, %

Групи та підгрупи T- та ПК лімфоцитів	ДМ, n=17	Стандартне відхилення (standard deviation – SD)	НІ, n=42	SD	В, n=12	SD	НВ, n=27	SD
CD3+ (T cells), %	48,81	10,7	40,02	13,4	38,15	14,53	39,84	9,9
% HLA DR+ in T cells	48,04	15,7	55,82	20,6	64,98	17,3	51,75	18,3
% CD158a+ in T cells	6,0	11,9	24,69	25,9	40,62	15,8	25,63	21,1
CD3+CD4+ (T helper cells), %	14,29	5,65	15,48	7,8	16,26	8,8	15,48	5,5
% HLA DR+ in T helper cells	28,7	11,7	41,68	18,25	54,75	16,8	40,69	14,9
CD3+CD8+ (T cytotoxic cells), %	31,60	8,7	22,80	8,53	23,62	11,3	24,64	8,9
% HLA DR+ in T cytotoxic cells	55,26	13,9	54,2	20,9	67,7	15,7	56,42	18,6
% CD56+ in T cytotoxic cells	18,41	14,8	27,37	22,68	24,6	18,4	20,9	14,3
CD56+CD3- (NK cells), %	34,70	12,0	50,66	15,30	50,53	15,40	50,71	11,7
% CD158a+ in NK cells	19,32	14,3	37,72	21,6	53,1	18,4	40,30	17,9
% HLA DR+ in NK cells	10,62	6,3	21,4	19,9	41,90	21,1	25,7	20,2
% CD8+ in NK cells	32,4	15,8	36,78	18,46	52,64	18,34	40,84	15,4
% CD56++ bright in NK cells	66,48	18,82	68,49	16,38	69,53	19,92	68,01	13,55
CD16+ on NK	9,54	9,98	22,75	19,33	44,14	20,41	25,61	18,8
CD16+ on NK CD56++	5,24	5,28	17,78	17,56	40,19	22,51	22,26	17,9
CD16+ on NK CD56+	20,27	17,5	34,59	22,4	52,1	17,2	33,8	20,04
CD16 on CD3+	1,87	2,29	12,30	19,8	2,7	1,5	1,4	0,8
NK CD335+	94,0	3,59	92,51	10,2	95,12	2,13	90,05	8,63
T CD335+	1,17	1,07	8,03	20,9	13,99	12,8	7,26	9,66

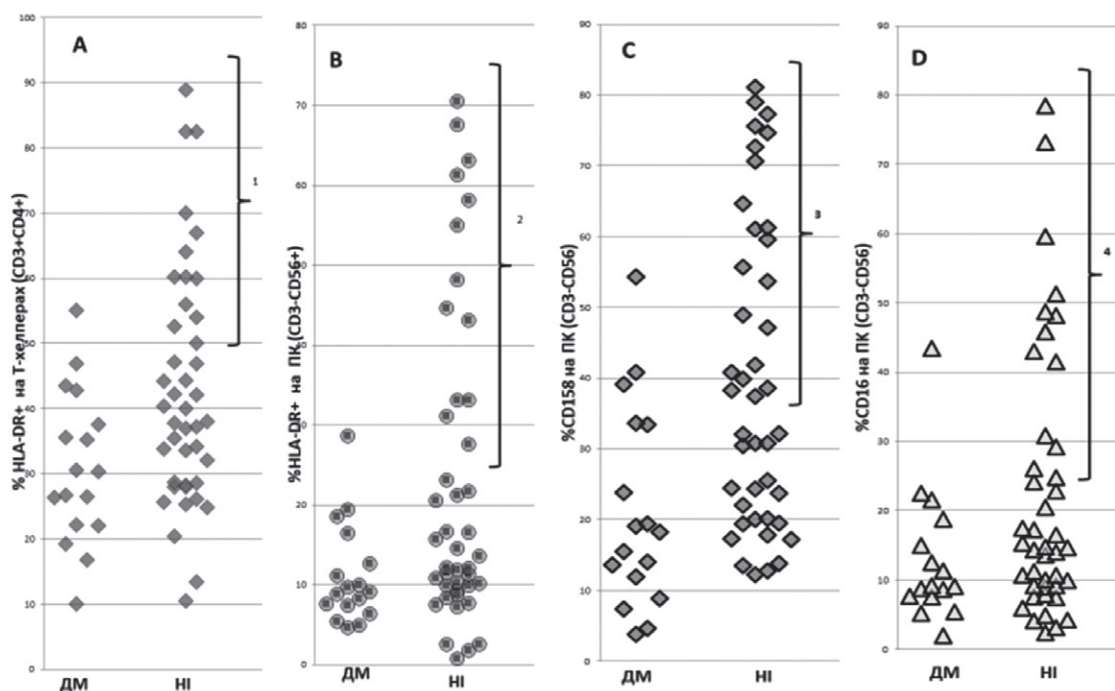


Рис. 1. Експресія HLA-DR на T-хелперах (A) та HLA-DR, CD158a і CD16 на ендометріальних ПК (B, C, D) у пацієнок із НІ та ДМ. Достовірно асоціюється із НІ (1* OR – 5,1, p=0,0368; 2* OR – 10,88, p=0,0113; 3* OR – 4,66, p=0,0388; 4* OR – 8,04, p=0,0388)

Експресія HLA-DR на Т-хелперах, HLA-DR, CD16 на мПК в ендометрії пацієнток, що завагітніли (В) та не завагітніли (НВ) внаслідок перенесення ембріонів після зрошення порожнини матки G-CSF

Група	Результат ДРТ	%CD16+ на мNK bright (CD3-CD56++) (>15)	%CD16+ на мNK		%HLA-DR на мNK		%HLA-DR на Тх (CD3+CD8+) (>66%)
			(>20)	(>55)	(>16%)	(>50)	
G-CSF лікування	В (n=12)	(10/12) 83,3%	(9/12) 75%	(5/12) 41,6%	(9/12) 75%	(7/12) 58,3%	(8/11) 72,7%
	НВ (n=27)	(13/27) 48,1%	(12/27) 44,4%	(3/27) 11,1%	(12/26) 46,1%	(4/26) 15,3%	(7/27) 25,9%
Значення для успіху ДРТ		OR= 5,385 p=0,0410 95%CI: 0,9877–29,355	OR=3,750 p=0,0768 95%CI: 0,8272–17,001	OR=5,714 p=0,0433 95%CI: 1,085–30,084	OR=3,500 p=0,0939 95%CI: 0,7674–15,964	OR=7,350 p=0,0183 95%CI: 1,531–35,292	OR= 7,619 p=0,0117 95%CI: 1,566–37,065

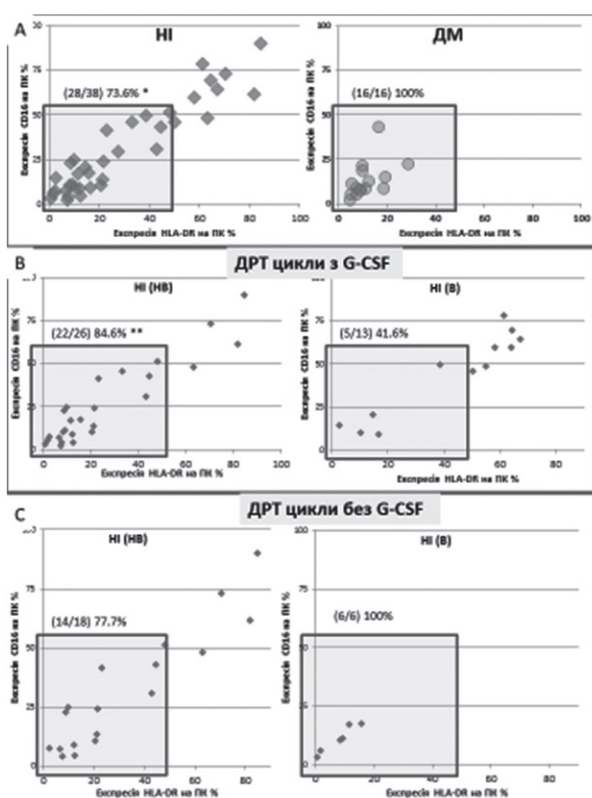


Рис. 2. Тандемне збільшення рівнів HLA-DR та CD16 на ПК достовірно частіше спостерігалось у пацієнток з НІ порівняно з ДМ (А) і пацієнтками з успішною імплантацією після застосування G-CSF (В, С)

усі жінки доносили вагітність і народили живих дітей (ЧВ, ЧЖН – 26,9 %).

Різниця не досягла достовірності (p=0,09) через невелику кількість пацієнток, але тенденція до кращих результатів у цій групі очевидна. Відзначали високу кореляцію підвищених рівнів HLA-DR та CD16 на мПК (>55 % HLA-DR+, >50 % CD16+), з одного боку, з НІ порівняно із ДМ (*OR = 12,158; p=0,0242), з іншого – з успішною імплантацією після застосування зрошення порожнини матки G-CSF (**OR = 7,700; p=0,0174) (рис. 2А, В).

У 7 жінок вдалося отримати біопсійний матеріал ендометрія для дослідження після уведення в матку G-CSF. Рівні більшості досліджуваних популяцій ендометріальних лімфоцитів після уведення у порожнину матки G-CSF суттєво не змінилися. Але у пацієнток із високою експресією HLA-DR та CD16 на мПК після уведення G-CSF спостерігалось зниження цих маркерів (6 пацієнток), а в одній жінки із більш низькою експресією цих маркерів вона практично не змінилася (рис. 3).

У всіх пацієнток також суттєво зменшилася експресія CD158a на мПК, причому як на CD3-CD56+, так і на CD3-CD56++. Такі показники, як загальна кількість мПК, кількість та види NKT-клітин та висока експресія HLA-DR на Т-лімфоцитах у частині випадків не зазнали змін, у частині змінилися у бік збільшення або зменшення.

У даному дослідженні у більшості пацієнток із НІ виявили цілу низку імунних особливостей ендометрія. Серед виявлених відхилень на особливу увагу заслуговують зміни популяції мПК. У чверті пацієнток з НІ популяція ПК мала аномально високу експресію HLA-DR, CD16, чого практично не спостерігалось у ДМ. Ці зміни корелювали між собою, їх спостерігали у тих самих пацієнток.

Водночас високі рівні HLA-DR та CD16 на мПК у групі жінок, які завагітніли при застосуванні внутрішньоматкового уведення G-CSF у циклі перенесення ембріонів, діагностували достовірно частіше. Саме у цій групі пацієнток спостерігалась тенденція до більш високої частоти настання вагітності і живонароджуваності при застосуванні внутрішньоматкового уведення G-CSF у циклі перенесення ембріонів.

Власне, феномен збільшення відсотка CD16-позитивних мПК – відносно відомий, і його пов'язують із несприятливим репродуктивним прогнозом. Ще у дослідженнях 90-х років минулого сторіччя зазначалося про збільшення частки CD16⁺CD56^{dim}-клітин та зменшення популяції CD16⁺CD56^{bright} у жінок зі звичним невиношуванням [16, 24], з перериванням вагітності після застосування ДРТ [9].

У роботі E. Giuliani та співавторів (2014) було встановлено, що у пацієнток зі звичним невиношуванням та безплідністю відсоток CD16-позитивних мПК суттєво вищий, ніж у здорових жінок [12]. У дослідженні

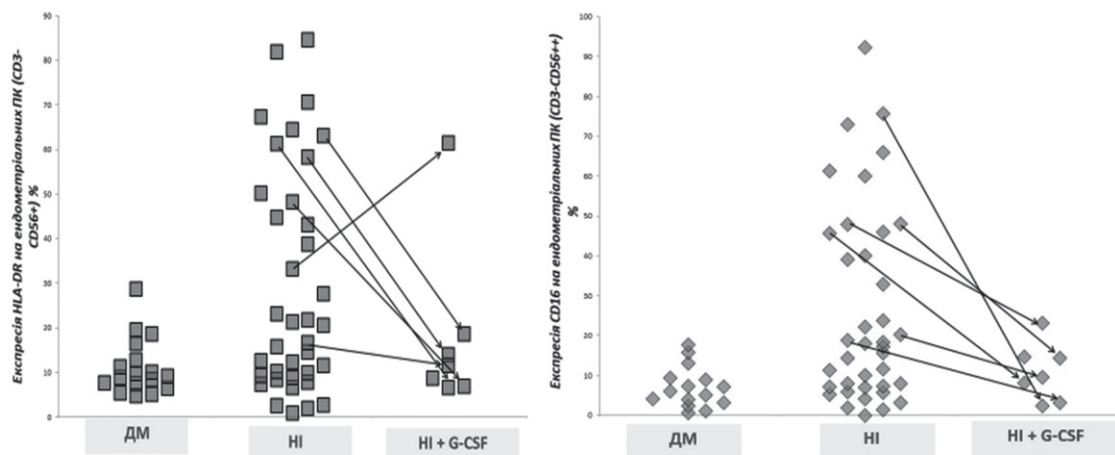


Рис. 3. Експресія HLA-DR та CD16 на мПК у циклах без та із застосуванням G-CSF

К. Maron та С. Harrity (2019) збільшення частки ПК «кров'яного» типу, тобто CD16+CD56+, спостерігалося саме у підгрупах пацієнок із повторними невдачами імплантації та іншими репродуктивними розладами [17]. У роботі G. Junovich та співавторів (2013) було продемонстровано збільшення частки CD16-позитивних мПК у жінок із безплідністю, яке корелювало із зниженням рівнів IL-6 та фактора росту ендотелію судин в ендометрії [14].

Вважається, що CD16-позитивні мПК продукують прозапальні цитокіни та цитотоксичні фактори і, при збільшенні їхньої популяції, створюють несприятливе для імплантації та розвитку вагітності середовище.

Натомість у доступній літературі не виявлено відомостей щодо ролі HLA-DR-позитивних ПК в ендометрії пацієнок із HI у програмах ДРТ, із безплідністю чи іншими гінекологічними хворобами. На відміну від протеїнів 1-го класу великого комплексу гістосумісності, які експресуються більшістю клітин людини, протеїни 2-го класу великого комплексу гістосумісності в основному експресуються антиген-презентуючими клітинами. Однак за певних умов ПК також експресують HLA-DR. Значення та вплив цього маркера на ПК досі залишаються недостатньо вивченими.

У крові здорових донорів крові відсоток HLA-DR-позитивних ПК коливається, за даними різних дослідників, від 0 до 37,7 % [8]. Вважається, що HLA-DR-позитивні ПК є функціонально активними, вони продукують прозапальні цитокіни, деградулюють, легко проліферують у відповідь на активуючі стимули. HLA-DR+ ПК виявляли також у різних тканинах, таких, як селезінка, печінка, мигдалики, лімфатичні вузли. Причому концентрація цих клітин серед усіх ПК у тканинах була значною – від 20 % до 70 % [8].

Численні дослідження довели, що HLA-DR-експресія ПК крові асоціюється з продукуванням IFN-γ, у декількох дослідженнях було виявлено пряму кореляцію між ними. Ця кореляція є, скоріш за все,

варіантом позитивного зворотного зв'язку: HLA-DR-позитивні ПК можуть виробляти більше IFN-γ, що своєю чергою запускає збільшення HLA-DR-експресії шляхом автостимуляції [36].

Підвищення концентрації HLA-DR-позитивних ПК у регіональних лімфатичних вузлах виявляли при запальних станах, таких, як хронічний тонзиліт, а HLA-DR-позитивних децидуальних ПК – в інфікованих цитомегаловірусом жінок [13]. Кількість HLA-DR-експресуючих ПК у місцях запалення корелює із тяжкістю імунного патологічного процесу (наприклад при IgA-нефропатії) [36].

Отже, можна припустити, що збільшення кількості HLA-DR+ мПК у жінок із повторними HI може свідчити на користь проліферативного, прозапального, готового до «боротьби із загрозою», фенотипу. Наші попередні дослідження ендометрія у донорів ооцитів у циклах контрольованої стимуляції, коли біопсія ендометрія у частині випадків проводили у день пункції, в іншій частині – на 7-й день дії прогестерону після забору яйцеклітин, засвідчили, що таку імунну структуру нерідко виявляли у здорових жінок у день пункції, але вона не спостерігалася у дні, що відповідають вікну імплантації [5].

Можна припустити, що ендометрій від моменту овуляції (забору яйцеклітин) до вікна імплантації повинен еволюціонувати, «дозріти», кількість ПК маткового типу (CD56++) має збільшитися, а відсоток CD16+ та HLA-DR+ зменшитися. Тому такий тип імунного фенотипу ендометрія – з високими рівнями HLA-DR+ та CD16+ ПК – був названий «незрілим».

Отже, ймовірно, що у частини пацієнок групи HI із комбінацією таких ознак, як збільшення частки CD16-позитивних, HLA-DR-позитивних мПК, і відповідно зі зменшеною часткою CD56 bright мПК, що складаються у картину «незрілого», прозапального, не готового до імплантації ембріона ендометрія, він під впливом внутрішньоматкового уведення G-CSF «виправляється». Це сприяє настанню імплантації при перенесенні ембріонів.

Конкретний механізм коригувального впливу G-CSF наразі невідомий. Хоча відомо чимало фактів, що доводять важливість цього цитокіну для репродукції, вдалося знайти лише невелику кількість робіт, які висвітлюють інші, ніж стимуляція нейтрофіл/гранулоцитарної лінії клітин, аспекти фізіології G-CSF. Рецептор G-CSF експресується на лейкоцитах та клітинах трофобласта, макрофагах та ПК децидуальної оболонки. Протягом вагітності G-CSF синтезуються децидуальними стромальними клітинами та клітинами трофобласта.

У дослідженні Т. Такака та співавторів (2000) було встановлено, що стромальні клітини ендометрія людини продукують незначну кількість G-CSF, а після стимуляції культури клітин похідним від циклічного аденозинмонофосфата (8-bromo-cyclic adenosine 3',5'-monophosphate – 8-Br-CAMP), що сприяє децидуалізації стромальних клітин, продукування ними G-CSF суттєво зростало [32]. Водночас при стимуляції їх 8-Br-CAMP та G-CSF суттєво підвищувалась кількість пролактину (маркера децидуалізації), що виробляли ці клітини.

Отже, можна припустити, що *in vivo* в ендометрії відбувається щось подібне: прогестерон і естрадіол сприяють диференціації стромальних клітин у децидуальні стромальні клітини, які починають виробляти більше G-CSF. Він своєю чергою посилює процес децидуалізації. У сприятливому середовищі, створеному децидуальними стромальними клітинами, посилюється експансія популяції лейкоцитів, у тому числі і мПК, відкривається «іmunне вікно імплантації». У частини жінок із повторними НІ така іmunна перебудова не відбувається повною мірою.

Однією із форм такої неповної перебудови є незрілий іmunний фенотип ендометрія. Додаткове уведення G-CSF може посилити децидуалізацію стромальних

клітин та продукування регуляторних цитокінів, що сприяє «дозріванню» мПК. Не виключено, що G-CSF справляє безпосередній вплив на мПК, урахувавши те, що вони експресують рецептор г-G-CSF. Отже, саме пацієнткам із «незрілим» іmunним фенотипом ендометрія може бути показане використання G-CSF для збільшення ймовірності настання вагітності у програмах ДРТ.

ВИСНОВКИ

- У 28 (66,7 %) пацієнток із повторними невдачами імплантації у програмах перенесення генетично тестованих ембріонів виявлено іmunні аномалії ендометрія, не характерні для фертильних жінок; у 15 (35,7 %) з них спостерігався особливий іmunний статус ендометрія, який нами був названий «незрілий іmunний фенотип». Для нього характерною є комбінація таких ознак, як висока експресія HLA-DR та CD16 на маткових природних кілерах.

- Висока експресія HLA-DR та CD16 на маткових природних кілерах достовірно асоціюється із успішною імплантацією після застосування внутрішньоматкового уведення гранулоцит-колоніестимулювального фактора у програмі перенесення ембріонів.

У групі із незрілим іmunним ендометріальним фенотипом частота настання вагітності (53,8 %) та частота народження живих дітей (53,8 %) були вдвічі вищими порівняно із рештою пацієнток з іншими варіантами або відсутністю змін іmunного профілю (частота вагітності та частота живонароджуваності – 26,9 %).

- Уведення внутрішньоматково гранулоцит-колоніестимулювального фактора зумовлює суттєве зменшення високої експресії HLA-DR, CD16 та CD158a на маткових природних кілерах, не змінюючи водночас інші іmunні маркери.

Відомості про авторів

Судома Ірина Олександрівна – д-р мед. наук, проф., кафедра акушерства, гінекології та репродуктології, Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, м. Київ; тел.: (095) 281-00-09. *E-mail: i.sudoma@ivf.com.ua*
ORCID: 0000-0003-4847-9543

Гончарова Яна Олександрівна – канд. мед. наук, акушер-гінеколог, лікар ультразвукової діагностики, відділ медицини плода, Клініка репродуктивної медицини «Надія», м. Київ; тел.: (044) 537-75-97. *E-mail: y.goncharova@ivf.com.ua*
ORCID: 0000-0002-6776-4641

Донської Борис Владиславович – канд. біол. наук, завідувач, лабораторія імунології, ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України», м. Київ; тел.: (044) 483-80-67. *E-mail: ipag@amnu.gov.ua; boris_donskoy@ukr.net*
ORCID: 0000-0001-9434-2826

Information about the authors

Sudoma Iryna O. – MD, PhD, DSc, Professor, Department of Obstetrics, Gynecology and Reproductology, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv; tel.: (095) 281-00-09. *E-mail: i.sudoma@ivf.com.ua*
ORCID: 0000-0003-4847-9543

Goncharova Yana O. – MD, PhD, Obstetrician-Gynecologist, Doctor of Ultrasound Diagnosis, Fetal Medicine Department, Clinic of Reproductive Medicine “Nadiya”, Kyiv; tel.: (044) 537-75-97. *E-mail: y.goncharova@ivf.com.ua*
ORCID: 0000-0002-6776-4641

Dons'koy Borys V. – PhD, Head of Laboratory of Immunology, State Institution “Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after academician O. Lukyanova of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine”, Kyiv; tel.: (044) 483-80-67. *E-mail: ipag@amnu.gov.ua; boris_donskoy@ukr.net*
ORCID: 0000-0001-9434-2826

ПОСИЛАННЯ

1. Aleyasin A, Abediasl Z, Nazari A, Sheikh M. Granulocyte colony-stimulating factor in repeated IVF failure, a randomized trial. *Reproduction*. 2016;151(6):637-42. doi: 10.1530/REP-16-0046.
2. Arck PC, Hecher K. Fetomaternal immune cross-talk and its consequences for maternal and offspring's health. *Nat Med*. 2013;19(5):548-56. doi: 10.1038/nm.3160.
3. Barad DH, Yu Y, Kushnir VA, Shohat-Tal A, Lazzaroni E, Lee HJ, Gleicher N. A randomized clinical trial of endometrial perfusion with granulocyte colony-stimulating factor in in vitro fertilization cycles: impact on endometrial thickness and clinical pregnancy rates. *Fertil Steril*. 2014;101(3):710-5. doi: 10.1016/j.fertnstert.2013.12.016.
4. Bashiri A, Halper KI, Orvieto R. Recurrent Implantation Failure-update overview on etiology, diagnosis, treatment and future directions. *Reprod Biol Endocrinol*. 2018;16(1):121. doi: 10.1186/s12958-018-0414-2.
5. Chernyshov VP, Dons'koi BV, Sudoma IO, Goncharova YO. Comparison of T and NK lymphocyte subsets between human endometrial tissue and peripheral blood. *Cent Eur J Immunol*. 2019;44(3):316-21. doi: 10.5114/cej.2019.89610.
6. Coughlan C, Ledger W, Wang Q, Liu F, Demiral A, Gurgan T, et al. Recurrent implantation failure: definition and management. *Reprod Biomed Online*. 2014;28(1):14-38. doi: 10.1016/j.rbmo.2013.08.011.
7. Eftekhari M, Miraj S, Farid Mojtahedi M, Neghab N. Efficacy of Intrauterine infusion of granulocyte colony stimulating factor on patients with history of implantation failure: A randomized control trial. *Int J Reprod Biomed*. 2016;14(11):687-90.
8. Erokshina SA, Streltsova MA, Kanevskiy LM, Grechihina MV, Sapozhnikov AM, Kovalenko EI. HLA-DR-expressing NK cells: Effective killers suspected for antigen presentation. *J Leukoc Biol*. 2021;109(2):327-37. doi: 10.1002/jlb.3ru0420-668rr.
9. Fukui A, Fujii S, Yamaguchi E, Kimura H, Sato S, Saito Y. Natural killer cell subpopulations and cytotoxicity for infertile patients undergoing in vitro fertilization. *Am J Reprod Immunol*. 1999;41(6):413-22. doi: 10.1111/j.1600-0897.1999.tb00456.x.
10. Gleicher N, Vidali A, Barad DH. Successful treatment of unresponsive thin endometrium. *Fertil Steril*. 2011;95(6):2123.e13-7. doi: 10.1016/j.fertnstert.2011.01.143.
11. Guerin LR, Prins JR, Robertson SA. Regulatory T-cells and immune tolerance in pregnancy: a new target for infertility treatment? *Hum Reprod Update*. 2009;15(5):517-35. doi: 10.1093/humupd/dmp004.
12. Giuliani E, Parkin KL, Lessey BA, Young SL, Fazleabas AT. Characterization of uterine NK cells in women with infertility or recurrent pregnancy loss and associated endometriosis. *Am J Reprod Immunol*. 2014;72(3):262-9. doi: 10.1111/aji.12259.
13. Hanna J, Gonen-Gross T, Fitchett J, Rowe T, Daniels M, Arnon TI, et al. Novel APC-like properties of human NK cells directly regulate T cell activation. *J Clin Invest*. 2004;114(11):1612-23. doi: 10.1172/JCI22787.
14. Junovich G, Azpiroz A, Incera E, Ferrer C, Pasqualini A, Gutierrez G. Endometrial CD16(+) and CD16(-) NK cell count in fertility and unexplained infertility. *Am J Reprod Immunol*. 2013;70(3):182-9. doi: 10.1111/aji.12132.
15. King A, Wellings V, Gardner L, Loke YW. Immunocytochemical characterization of the unusual large granular lymphocytes in human endometrium throughout the menstrual cycle. *Hum Immunol*. 1989;24(3):195-205. doi: 10.1016/0198-8859(89)90060-8.
16. Canella PRBC, Vincos SS, Silva AR, Sanches PHG, Barini R, Porcari AM, et al. Altered profile of plasma phospholipids in woman with recurrent pregnancy loss and recurrent implantation failure treated with lipid emulsion therapy. *Am J Reprod Immunol*. 2022:e13673. doi: 10.1111/aji.13673.
17. Marron K, Harrity C. Endometrial lymphocyte concentrations in adverse reproductive outcome populations. *J Assist Reprod Genet*. 2019;36(5):837-46. doi: 10.1007/s10815-019-01427-8.
18. Marron K, Walsh D, Harrity C. Detailed endometrial immune assessment of both normal and adverse reproductive outcome populations. *J Assist Reprod Genet*. 2019;36(2):199-210. doi: 10.1007/s10815-018-1300-8.
19. Mascarenhas M, Jevic Y, Polanski L, Sharpe A, Yasmin E, Bhandari HM, et al. Management of recurrent implantation failure: British Fertility Society policy and practice guideline. *Hum Fertil (Camb)*. 2022;25(5):813-37. doi: 10.1080/14647273.2021.1905886.
20. Moffett A, Chazara O, Colucci F, Johnson MH. Variation of maternal KIR and fetal HLA-C genes in reproductive failure: too early for clinical intervention. *Reprod Biomed Online*. 2016;33(6):763-9. doi: 10.1016/j.rbmo.2016.08.019.
21. Nardo LG, El-Toukhy T, Stewart J, Balen AH, Potdar N. British Fertility Society Policy and Practice Committee: adjuvants in IVF: evidence for good clinical practice. *Hum Fertil (Camb)*. 2015;18(1):2-15. doi: 10.3109/14647273.2015.985454.
22. Obidniak D, Gzgyan A, Dzhemlikhanova L, Feoktistov A. Effect of colony-stimulating growth factor on outcome of frozen-thawed embryo transfer in patients with repeated implantation failure. *Fertil Steril*. 2016;106:134-5.
23. Parham P. NK cells and trophoblasts: partners in pregnancy. *J Exp Med*. 2004;200(8):951-5. doi: 10.1084/jem.2004.1783.
24. Quenby S, Bates M, Doig T, Brewster J, Lewis-Jones DI, Johnson PM, et al. Pre-implantation endometrial leukocytes in women with recurrent miscarriage. *Hum Reprod*. 1999;14(9):2386-91. doi: 10.1093/humrep/14.9.2386.
25. Rahmati M, Petitbarat M, Dubanchet S, Bensussan A, Chaouat G, Ledee N. Granulocyte-Colony Stimulating Factor related pathways tested on an endometrial ex-vivo model. *PLoS One*. 2014;9(9):e102286. doi: 10.1371/journal.pone.0102286.
26. Richman S, Naftolin F. Evolution of the Mammalian Reproductive Tract and Placentation. In: Mor G, (eds) *Immunology of Pregnancy*. Medical Intelligence Unit. Springer, New York, NY; 2006. https://doi.org/10.1007/0-387-34944-8_1.
27. Rutella S, Pierelli L, Bonanno G, Sica S, Ameglio F, Capoluongo E, et al. Role for granulocyte colony-stimulating factor in the generation of human T regulatory type 1 cells. *Blood*. 2002;100(7):2562-71. doi: 10.1182/blood-2001-12-0291.
28. Saito S, Nakashima A, Shima T, Ito M. Th1/Th2/Th17 and regulatory T-cell paradigm in pregnancy. *Am J Reprod Immunol*. 2010;63(6):601-10. doi: 10.1111/j.1600-0897.2010.00852.x.
29. Davari-Tanha F, Shahrokh Tehrani-najad E, Ghazi M, Shahrazi Z. The role of G-CSF in recurrent implantation failure: A randomized double blind placebo control trial. *Int J Reprod Biomed*. 2016;14(12):737-42.
30. Shaulov T, Sierra S, Sylvestre C. Recurrent implantation failure in IVF: A Canadian Fertility and Andrology Society Clinical Practice Guideline. *Reprod Biomed Online*. 2020;41(5):819-33. doi: 10.1016/j.rbmo.2020.08.007.
31. Singh R, Singh M, Jindal A, Jindal PC. A prospective randomized controlled study (RCT) of intrauterine administration of Granulocyte Colony-Stimulating Factor (G-CSF) before embryo-transfer on resistant thin endometrium in IVF cycles. *Hum Reprod*. 2015;30:280.
32. Tanaka T, Miyama M, Masuda M, Mizuno K, Sakamoto T, Umesaki N, et al. Production and physiological function of granulocyte colony-stimulating factor in non-pregnant human endometrial stromal cells. *Gynecol Endocrinol*. 2000;14(6):399-404. doi: 10.3109/09513590009167710.
33. Wang C, Guan D, Li Z, Yang Y, Yang K. Emerging trends and frontier research on recurrent implantation failure: a bibliometric analysis. *Ann Transl Med*. 2022;10(6):307. doi: 10.21037/atm-22-703.
34. Würfel W. Approaches to a better implantation. *J Assist Reprod Genet*, 2000;17:473.
35. Yang X, Gilman-Sachs A, Kwak-Kim J. Ovarian and endometrial immunity during the ovarian cycle. *J Reprod Immunol*. 2019;133:7-14. doi: 10.1016/j.jri.2019.04.001.
36. Yano N, Endoh M, Nomoto Y, Sakai H, Rifai A. Increase of HLA-DR-positive natural killer cells in peripheral blood from patients with IgA nephropathy. *Hum Immunol*. 1996;49(1):64-70. doi: 10.1016/0198-8859(96)00057-2.

Стаття надійшла до редакції 16.12.2022. – Дата першого рішення 22.12.2022. – Стаття подана до друку 19.01.2023

Planning and use of oncoplastic surgery for breast cancer

A. A. Samusieva^{1,2}, R. V. Liubota², V. V. Zaichuk², O. V. Ponomarova^{1,3}, I. I. Liubota³

¹Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv

²Bogomolets National Medical University, Kyiv

³Kyiv municipal clinical cancer center

Today, breast conserving surgery among women with different stages of breast cancer is increasing. In addition, these operations do not differ in oncological radicality and do not show differences in relation to survival compared to mastectomy, but their cosmetic and psychological benefits are significant. In search of a balance between the risk of local recurrence and cosmetic results in surgical interventions in breast cancer, new surgical variants were introduced – a combination of *breast conserving surgery* with plastic surgery, so-called oncoplastic surgery.

Oncoplastic surgery has been widely developed in the surgical treatment of breast cancer in the last decade. In oncoplastic breast surgery, the tumors of the upper-inner quadrant of the breast are problematic and require more attention of the surgeon. In these cases the size and location of the tumor are two important factors for the post-operative cosmetic outcome.

In this article we introduce a modified dermoglandular rotation flap technique, which can be applied for relatively large tumors of inner quadrant of the breast without surgery of the contralateral breast for symmetrical effect. With this technique, a larger breast tumor could be removed without compromising the breast appearance.

An important aspect of *breast conserving surgery* is preoperative evaluation of the clinical and biological features of the tumor as well as the morphological aspects of tumor allow the surgeon to make a decision if a conservative is possible and select the most effective oncoplastic surgical technique. Oncoplastic techniques may improve cosmetic view and patient satisfaction without compromising the oncological outcomes, which is confirms the clinical utility of this approach to the surgical management of patients with breast cancer.

The article also presents clinical cases – 46 years old patient with left breast cancer (stage I cT1N0M0 pT1N0M0) and a patient of 42 years old with right breast cancer (stage I cT1NXM0 pT1N0M0) in the treatment of which the described technique was applied.

Keywords: breast cancer, breast conserving surgery, upper-inner quadrant.

Планування та особливості виконання онкопластичних операцій при раку грудної залози

A. A. Самусєва, Р. В. Любота, В. В. Зайчук, О. В. Пономарьова, І. І. Любота

На сьогодні зростає популярність органозберігальних операцій на грудних залозах серед жінок із ранніми стадіями раку грудної залози. Крім того, ці операції не відрізняються онкологічною радикальністю та не демонструють різниці стосовно показників виживання порівняно з мастектомією, однак їхні косметичні та психологічні переваги є суттєвими. У пошуках балансу між ризиком місцевого рецидиву та косметичними результатами при хірургічних втручаннях при раку грудної залози були запроваджені нові хірургічні варіанти – поєднання органозберігальної операції з методами пластичної хірургії, так звані онкопластичні операції.

За останнє десятиріччя широкого розвитку у хірургічному лікуванні раку грудної залози отримала саме онкопластична хірургія. При онкопластичних операціях на грудній залозі пухлини верхньовнутрішнього квадранта є особливо проблемними і вимагають більшої уваги хірурга. У цьому випадку розмір і розташування пухлини – два важливі фактори для післяопераційного косметичного результату.

У статті представлено модифіковану техніку з використанням дермогландулярного ротаційного клаптя, яка може бути застосована для відносно великих пухлин внутрішнього квадранта грудної залози без хірургічного втручання на контралатеральній грудній залозі для симетризації. Застосування цієї методики дозволяє зберегти грудну залозу при більших розмірах пухлини без шкоди для зовнішнього вигляду грудних залоз.

Важливим елементом органозберігального хірургічного лікування є передопераційне оцінювання клініко-біологічних особливостей та морфологічних аспектів пухлини, що дозволяє хірургу прийняти рішення про можливість консервативного лікування та вибрати найбільш ефективну онкопластичну хірургічну техніку. Онкопластичні операції можуть покращити косметичний ефект та задоволеність пацієнтів без шкоди для онкологічних результатів, що підтверджує клінічну корисність цього підходу до хірургічного лікування пацієнтів з раком грудної залози.

У статті наведено клінічні випадки – пацієнтки 46 років із раком лівої грудної залози (стадія I cT1N0M0 pT1N0M0) та хворої 42 років із раком правої грудної залози (стадія I cT1NXM0 pT1N0M0), у лікуванні яких застосовували описану методику.

Ключові слова: рак грудної залози, органозберігальні операції, верхньовнутрішній квадрант.

The priority area of the surgical treatment of breast cancer (BC) today is breast-conserving surgery (BCS), which is no less effective than mastectomies. Overall survival and disease-free survival after a previous BCS are equivalent to mastectomy, but BCS is associated with a higher quality of life for patients, improves psychosocial adaptation after treatment, and satisfaction with relationships or sexual life [1–4, 5].

The history of breast cancer surgery began with mutilating operations, which caused not only physical disorders in patients, but also mental disorders. This led to the impossibility of rehabilitation and social adaptation of such patients [6]. With the development of medicine, the operations caused less traumatizing consequences, but the problem remains relevant today. This is due to the fact that in some cases, in the presence of large size tumor and/or a small volume of the breast, BCS may be contraindicated due to the expected unsatisfactory aesthetic outcomes as a result of deformation. Oncoplastic surgery is especially important for young patients, in which case mastectomy causes an insurmountable psychological barrier and may cause refusal of treatment. Today, there are many options for oncoplastic resections. In modern practice, the term oncoplastic radical resection (OPS – BCS – oncoplastic surgery – breast conserving surgery) is used. For the first time the term «oncoplastic surgery» was proposed by Bostwick III in 1986 [7–9].

This area of surgery has been developed to expand the capabilities of BCS, reduce the number of reoperations and mastectomies, prevent postoperative breast deformities. The selection of wrong BCS technique often causes postoperative deformation of breast. The problem of choosing an appropriate technique for oncoplastic resection leads to mastectomy being more frequently recommended by a doctor. Studies N. Kaur, et al (60 patients) and K.B. Clough, et al. (101 patients) showed that in 5–18% of cases when standard BCS technique was used, the resection margins were positive, which led to an increase in the number of reoperations [10, 11].

The concept of oncoplastic surgery is based on the use of the principles of plastic surgery in the process of reconstructive surgery immediately after wide resection of the breast tumor with adequate margins. The aim of such operations is complete tumor resection and preservation of the natural shape of the breast [12]. Radiation therapy will always be prescribed after oncoplastic resections as well as after standard BCS in patients with invasive breast cancer, regardless of other factors (degree of tumor differentiation, tumor size, lymph node status, etc.), as ([13].

Case Report

Clinical case No.1:

Patient N., 46 years old, the diagnosis: Left breast cancer Stage I cT1N0M0 pT1N0M0.

The patient was treated at the surgical department of the Kyiv Municipal Clinical Cancer Center. Primary data: there is a tumor in the upper-inner quadrant of the left breast up to 2 cm in diameter, it is palpable as firm, moderately mobile, bosselated. Skin symptoms are negative. There are no nodular changes in the right breast. The nipple and areola are without changes. Axillary lymph nodes are elastic and mobile. Other groups of regional lymph nodes are not palpable. The menstrual cycle is saved. Mammography: a tumor in the upper-inner quadrant, 19x12mm in diameter.

Ultrasound: unchanged structure and size of axillary lymph nodes.

It is decided to perform oncoplastic operation to the patient. The preoperative marking was made, see Figures 1 and 2. On January 17, 2018, was performed an operation – oncoplastic resection by the type of reduction mammaplasty on the upper-limb with a V - shaped scar.

Result of pathomorphological study: Invasive ductal carcinoma of the breast, moderately differentiated (G 2), non special type (NST). In the lymph nodes – sinus histiocytosis, lipomatosis.

The tactics of further treatment was discussed at a council with the surgeons, chemotherapists, radiologists

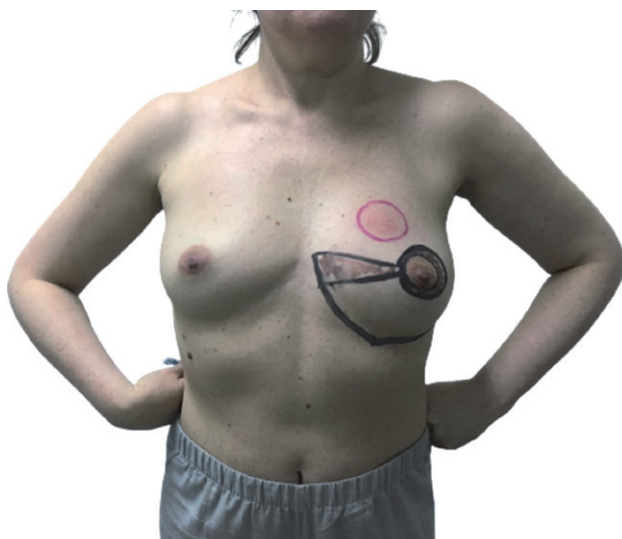


Fig. 1. Preoperative view, clinical case No.1



Fig. 2. Preoperative view, clinical case No.1



Fig. 3. Postoperative view, clinical case No.1



Fig. 4. Postoperative view, clinical case No.1

and diagnosticians. The postoperative course of radiation therapy followed by hormone therapy was recommended to the patient.

Fig. 3, 4 shows a patient 1 year after left breast oncoplastic operation.

Clinical case No. 2:

Patient A., 42 years old, diagnosis-Right breast cancer Stage I cT1NxM0 pT1N0M0.

The patient was treated in the surgical department of the Kyiv Municipal Clinical Cancer Center. Primary data: there is a tumor in the upper-inner quadrant of the right breast up to 1.5 cm in diameter, is palpable as firm, moderately mobile, bosselated. Skin symptoms are negative. There are no nodular changes in the left breast. The nipple and areola are without changes. The right axillary lymph nodes are tightly elastic, up to 1.5 cm in diameter, mobile; the left axillary lymph nodes are elastic and mobile. Other groups of regional lymph nodes are not palpable. The menstrual cycle is saved.

Mammography: a tumor in the upper-inner quadrant, 15×10 mm in diameter.

Ultrasound: unchanged structure of axillary lymph nodes. Single axillary lymph node 14×8 mm in diameter, suspicious for metastasis.

It is decided to perform oncoplastic operation to the patient. The preoperative marking was made (Fig. 5 and 6). On January 17, 2018, an operation was performed – oncoplastic resection by the type of reduction mammoplasty on the upper – limb with a V - shaped scar.

The result of pathomorphological study: Invasive micropapillary breast carcinoma, moderately differentiated (G 2). In the lymph nodes there is sinus histiocytosis, focal fibrosis.

The tactics of further treatment was discussed at a council with the surgeons, chemotherapists, radiologists and diagnosticians. The adjuvant chemotherapy followed by a postoperative course of radiation therapy and further hormone therapy was recommended to the patient.

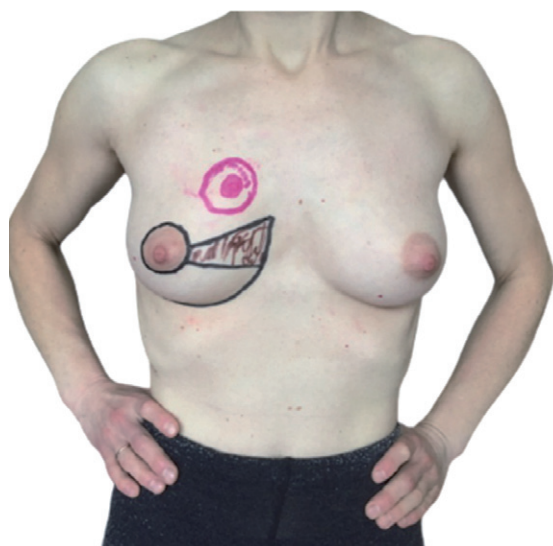


Fig. 5. Preoperative view, clinical case No.2



Fig. 6. Preoperative view, clinical case No.2

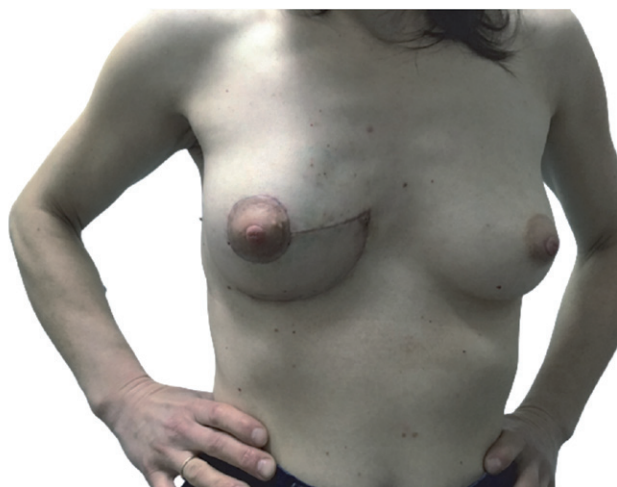


Fig. 7. Postoperative view, clinical case No.2



Fig. 8. Postoperative view, clinical case No.2

Fig. 7 and 8 show a patient 3 months after right breast oncoplastic operation. Visually, the breasts differ little in shape; the subsequent symmetrizing operation of the left breast was not required.

Discussion

Oncoplastic resections techniques are more complex than standard BCS techniques and require some skill of the surgeon [14, 15]. Additionally, oncoplastic resections are longer in comparison with the majority of operations of breast cancer, but less traumatic and shorter in duration in comparison to “flap” reconstructions.

Risk factors include smoking, high body mass index, diabetes or metabolic syndrome, etc. All these factors must be considered when surgeon chooses the surgery tactic, since these risks are common to all operations, but more significant in oncoplastic resections and reconstructive operations [16, 17].

Despite the existence of various techniques of oncoplastic operations [18, 19], at present the algorithm of choosing oncoplastic resections in cases with problematic localizations (upper quadrants of the breast) is not standardized. The basic criteria for choosing a resection technique are the location and size of the tumor, the estimated volume of resected glandular tissue and the complexity of the operation [16, 20]. The available techniques for cases with such localization of tumor are described in Table.

Operations on breast with tumor in the upper-inner quadrant are a complex problem due to the small volume of the tissue, proximity of the axilla. A simple rotation of the gland tissues in order to fill the tissue defect that arose after resection of the sector with a tumor in the upper-inner quadrant of the breast leads to the rotation of the nipple-areola complex medially and upwards, which causes a seri-

ous cosmetic defect [21–23]. The interest in solving this problem prompted us to review the techniques of oncoplastic resections for tumors of the upper-inner quadrant of the breast.

Operation options

One possible option for oncoplastic resection in cases with localization of tumor in upper-inner quadrant of the breast is dermoglandular triangular rotation flap (24–26).

Indications:

- BC DCIS, T1-2N0-1M0 or yT3N0-1M0;
- Monocentric tumor;
- Slow or moderate tumor growth rate;
- Negative resection margins;
- The ratio of the size of the tumor to the size of the breast, which allow radical resection of the tumor.

Contraindications:

- BC LCIS, T3-4N2-3M0-1;
- Multicentric tumor;
- Positive tumor margins;
- Inability to conduct a postoperative course of radiation therapy;
- Tumor progression after neoadjuvant chemotherapy.

A relative contraindication can be the presence of mutations in the *BRCA 1* and *BRCA 2* genes.

Preoperative preparation

Mammography and ultrasound examination of the breast and regional lymphatic nodes are routinely performed, if necessary, MRI of the breast can be performed. The planning of the operation is carried out step by step; before the operation the surgeon makes markup of the incision lines, which allows to correctly plan the operation and visually demonstrate the future scar lines to the patient. In addition, the scars on the skin of the breast will influence the choice of incisions.

Oncoplastic resection techniques for tumors located in upper breast quadrants

Breast quadrant	Resection technique
Top-inner	Round block, S-technique, lower-limb, upper / lower-limbs
The border of the upper	Round block, S-technique, lower-limb, Batwing
Top-outer	Round block, S-technique, lower-limb, thoracodorsal flap.

Technique

Intraoperative incision is made at the boundary of internal quadrants of the breast, then tumor sector is removed subcutaneously. After examining the margins of the resection and getting the negative margins the surgeon makes an additional incision in the inferior-inner quadrant. The pyramidal area which is formed in the lower-internal quadrant of the breast (shown in brown on Figure1) is de-epithelized to replace the formed defect later. Then the incision is extended along the submammary fold in the direction of the axillary region. The defect is closed by rotation of the dermatoglandular flap from the inferior-inner quadrant of the breast. Then, lymphadenectomy is performed from a separate skin incision in the axillary region.

CONCLUSIONS

According to the modern principles of breast surgery, plastic surgery techniques complement primary oncologi-

cal operations. All of this is aimed at improving the aesthetic results and psychosocial rehabilitation of patients. The advantage of this technique is the relative ease of implementation, maintaining a good blood supply in the flap, which minimizes trophic complications in the postoperative period. Moreover, symmetrizing surgery of the contralateral breast is rarely needed after this oncoplastic operations. The disadvantage of this technique is the length of the postoperative scar, which in some cases can reach to the décolleté.

Data Availability

No data were used to support this manuscript.

Conflicts of Interest

All authors declared that there are no conflicts of interest such as financial interests, affiliations, or personal interests or beliefs that could be perceived to affect the objectivity or neutrality of the manuscript.

Information about the authors

Samusieva Anastasiia A. – MD, PhD-student, Department of Oncology, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Assistant of Professor, Department of Oncology, Bogomolets National Medical University, Kyiv; tel.: (098) 835-38-07. *E-mail: a_samusieva@yahoo.com*

ORCID: 0000-0003-2222-1683

Liubota Roman V. – MD, Assistant of Professor, Department of Oncology, Bogomolets National Medical University, Kyiv

ORCID: 0000-0002-0278-7893

Zaichuk Vitalii V. – MD, PhD, Associate Professor, Department of Oncology, Bogomolets National Medical University, Kyiv

ORCID: 0000-0001-9311-7221

Ponomarova Olga V. – MD, PhD, Head of Chemotherapy Department N1, Kyiv Municipal Clinical Cancer Center; Associate Professor, Department of Oncology, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv

ORCID: 0000-0003-3508-6687

Liubota Iryna I. – MD, Chemotherapist, Kyiv Municipal Clinical Cancer Center

ORCID: 0000-0002-3620-8685

Відомості про авторів

Самусєва Анастасія Андріївна – аспірантка, кафедра онкології, Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, м. Київ, асистентка, кафедра онкології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, м. Київ; тел.: (098) 835-38-07. *E-mail: a_samusieva@yahoo.com*

ORCID: 0000-0003-2222-1683

Любота Роман Вікторович – асистент, кафедра онкології, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ

ORCID: 0000-0002-0278-7893

Зайчук Віталій Володимирович – доцент, кафедра онкології, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ

ORCID: 0000-0001-9311-7221

Пonomарьова Ольга Володимирівна – завідувачка, хіміотерапевтичне відділення № 1, КНП «Київський міський клінічний онкологічний центр»; доцент, кафедра онкології, Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, м. Київ

ORCID: 0000-0003-3508-6687

Любота Ірина Ігорівна – хіміотерапевт, КНП «Київський міський клінічний онкологічний центр»

ORCID: 0000-0002-3620-8685

REFERENCES

- Huang J, Chagpar A. Factors associated with decision to undergo contralateral prophylactic mastectomy versus unilateral mastectomy. *Am J Surg.* 2019;218(1):170-4. doi: 10.1016/j.amjsurg.2018.11.040.
- Anderson C, Islam JY, Elizabeth Hodgson M, Sabatino SA, Rodriguez JL, Lee CN, Sandler DP, Nichols HB. Long-Term Satisfaction and Body Image After Contralateral Prophylactic Mastectomy. *Ann Surg Oncol.* 2017;24(6):1499-506. doi: 10.1245/s10434-016-5753-7.
- Lizarraga IM, Schroeder MC, Jatoti I, Sugg SL, Trentham-Dietz A, Hoeth L, et al. Surgical Decision-Making Surrounding Contralateral Prophylactic Mastectomy: Comparison of Treatment Goals, Preferences, and Psychosocial Outcomes from a Multicenter Survey of Breast Cancer Patients. *Ann Surg Oncol.* 2021;28(13):8752-65. doi: 10.1245/s10434-021-10426-y.
- Jagsi R, Hawley ST, Griffith KA, Janz NK, Kurian AW, Ward KC, et al. Contralateral Prophylactic Mastectomy Decisions in a Population-Based Sample of Patients With Early-Stage Breast Cancer. *JAMA Surg.* 2017;152(3):274-82. doi: 10.1001/jamasurg.2016.4749.
- Huang J, Chagpar A. Active Participation in Decision-Making in Contralateral Prophylactic Mastectomy for Patients With Breast Cancer. *J Surg Res.* 2019;242:129-35. doi: 10.1016/j.jss.2019.04.037.
- Banks WM. A brief history of the operations practised for cancer of the breast. *Br Med J.* 1902;1(2140):5-10. doi: 10.1136/bmj.1.2140.5.
- Crown A, Wechter DG, Grumley JW. Oncoplastic Breast-Conserving Surgery Reduces Mastectomy and Postoperative Re-excision Rates. *Ann Surg Oncol.* 2015;22(10):3363-8. doi: 10.1245/s10434-015-4738-2.
- Wijgman DJ, Ten Wolde B, van Groesen NR, Keemers-Gels ME, van den

- Wildenberg FJ, Strobbe LJ. Short term safety of oncoplastic breast conserving surgery for larger tumors. *Eur J Surg Oncol.* 2017;43(4):665-71. doi: 10.1016/j.ejso.2016.11.021.
9. Nanda A, Hu J, Hodgkinson S, Ali S, Rainsbury R, Roy PG. Oncoplastic breast-conserving surgery for women with primary breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2021;10(10):CD013658. doi: 10.1002/14651858.CD013658.pub2.
10. Kaur N, Petit JY, Rietjens M, Maffini F, Luini A, Gatti G, et al. Comparative study of surgical margins in oncoplastic surgery and quadrantectomy in breast cancer. *Ann Surg Oncol.* 2005;12(7):539-45. doi: 10.1245/ASO.2005.12.046.
11. Clough KB, Lewis JS, Couturaud B, Fitoussi A, Nos C, Falcou MC. Oncoplastic techniques allow extensive resections for breast-conserving therapy of breast carcinomas. *Ann Surg.* 2003;237(1):26-34. doi: 10.1097/00000658-200301000-00005.
12. Down SK, Jha PK, Burger A, Hussien MI. Oncological advantages of oncoplastic breast-conserving surgery in treatment of early breast cancer. *Breast J.* 2013;19(1):56-63. doi: 10.1111/tbj.12047.
13. Bali R, Kankam HKN, Borkar N, Provenzano E, Agrawal A. Wide Local Excision Versus Oncoplastic Breast Surgery: Differences in Surgical Outcome for an Assumed Margin (0, 1, or 2 mm) Distance. *Clin Breast Cancer.* 2018;18(5):e1053-7. doi: 10.1016/j.clbc.2018.06.004.
14. Chu CK, Hanson SE, Hwang RF, Wu LC. Oncoplastic partial breast reconstruction: concepts and techniques. *Gland Surg.* 2021;10(1):398-410. doi: 10.21037/gs-20-380.
15. Patel K, Bloom J, Nardello S, Cohen S, Reiland J, Chatterjee A. An Oncoplastic Surgery Primer: Common Indications, Techniques, and Complications in Level 1 and 2 Volume Displacement Oncoplastic Surgery. *Ann Surg Oncol.* 2019;26(10):3063-70. doi: 10.1245/s10434-019-07592-5.
16. Weber WP, Morrow M, Boniface J, Pusic A, Montagna G, Kappos EA, et al. Knowledge gaps in oncoplastic breast surgery. *Lancet Oncol.* 2020;21(8):e375-85. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30084-X.
17. Kollias J, Davies G, Bochner MA, Gill PG. Clinical impact of oncoplastic surgery in a specialist breast practice. *ANZ J Surg.* 2008;78(4):269-72. doi: 10.1111/j.1445-2197.2008.04435.x.
18. Urban C, Lima R, Schunemann E, Spautz C, Rabinovich I, Anselmi K. Oncoplastic principles in breast conserving surgery. *Breast.* 201;20(3):92-5. doi: 10.1016/S0960-9776(11)70302-2.
19. Bordoni D, Cadenelli P, Ornelli M, Falco G, Accurso A, Gloria A, et al. The axillary flap in oncoplastic resection of breast cancers located in the upper-outer quadrants: a new surgical technique. *BMC Surg.* 2019;18(1):21. doi: 10.1186/s12893-018-0467-3.
20. Sakina Abidi S, Mushtaque Vohra L, Rizwan Javed M, Khan N. Oncoplastic surgery: A suitable alternative to conventional breast conserving surgery in low - Middle income countries; a retrospective cohort study. *Ann Med Surg (Lond).* 202;68:102618. doi: 10.1016/j.amsu.2021.102618.
21. Albasri AM, Ansari IA, Aljohani AR, Alhujaily AS. Granular cell tumour of the breast in a young female: A case report and literature review. *Niger J Clin Pract.* 2019;22(5):742-4. doi: 10.4103/njcp.njcp_282_18.
22. Bertozzi N, Pesce M, Santi PL, Raposio E. Oncoplastic breast surgery: comprehensive review. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2017;21(11):2572-85.
23. Shin ES, Kim HI, Song SY, Lew DH, Lee DW. Selection of oncoplastic surgical technique in Asian breast cancer patients. *Arch Plast Surg.* 2018;45(1):37-44. doi: 10.5999/aps.2017.00836.
24. Lee S, Jung Y, Bae Y. Dermoglandular rotation flap with subaxillary advancement flap as an oncoplastic technique for breast cancer. *Breast J.* 2020;26(3):420-6. doi: 10.1111/tbj.13503.
25. Weber WP, Soysal SD, Fulco I, Barandun M, Babst D, Kalbermatten D, et al. Standardization of oncoplastic breast conserving surgery. *Eur J Surg Oncol.* 2017;43(7):1236-43. doi: 10.1016/j.ejso.2017.01.006.
26. Clough KB, Kaufman GJ, Nos C, Buccimazza I, Sarfati IM. Improving breast cancer surgery: a classification and quadrant per quadrant atlas for oncoplastic surgery. *Ann Surg Oncol.* 2010;17(5):1375-91. doi: 10.1245/s10434-009-0792-y.

Стаття надійшла до редакції 28.10.2022. – Дата першого рішення 04.11.2022. – Стаття подана до друку 14.12.2022

ВИМОГИ ДО ПОДАННЯ НАУКОВИХ СТАТЕЙ

Редакція приймає на розгляд статті за умови, що:

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

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

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

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

Стаття складається з наступних елементів: титул, основний текст, резюме українською, англійською мовами з ключовими словами, список літератури, відомості про автора/авторів.

Титул

1. УДК (Універсальна десятинна класифікація)
2. ПІБ автора
3. Назва статті
- заголовки наукових статей повинні бути інформативними, передавати основний зміст статті (не більше 150 символів),
- у назвах статей можна використовувати тільки загальноприйнятні скорочення,
- у перекладі назв статей англійською мовою не повинно бути транслітерації, крім неперекладних назв власних імен, приладів та інших об'єктів, що мають власні назви; також не використовується неперекладний сленг.
4. Місце роботи автора/авторів.

Основний текст

1. Основний текст статті та матеріали до нього за структурою та змістом мають відповідати певному виду наукової публікації (оригінальна стаття, оглядова стаття, опис клінічних випадків, матеріали наукових медичних форумів).
2. У статті не допускається скорочення слів, крім загальноприйнятих в науковій літературі. Усі вимірювання подаються у системі одиниць СІ. Аббревіатури, що наводяться у статті, повинні бути розшифровані при першому згадуванні.
3. Ілюстрації (таблиці, рисунки) повинні розташовуватися після першого згадування у тексті.
4. У тексті слід вказувати бібліографічні посилання у вигляді цифри у квадратних дужках, що відповідає номеру у списку цитованої літератури.

Додатки до основного тексту

До статті повинні бути додані всі використовувані в роботі таблиці, ілюстрації, список літератури.

Ілюстрації мають бути подані у формі фотографії, слайду, рентгенограми, електронного файлу та підготовлені на високому якісному рівні.

- Ілюстрації мають відповідати основному змісту статті.
- Ілюстрація повинна бути максимально вільна від написів, які слід перенести у підпис до неї.
- Підписи до ілюстрацій подаються на окремому аркуші у кінці статті.
- Кожна ілюстрація повинна мати загальну назву.
- Оригінальні ілюстрації слід передавати в окремому конверті із зазначенням назви статті та ПІБ автора.
- У статті слід зазначити місце, де, на думку автора, бажано було б помістити ілюстрацію.
- Ілюстрація, подана в електронному вигляді, повинна мати роздільну здатність не менше 300 dpi (масштаб 1:1).

Таблиці повинні мати заголовок і порядковий номер. На всі таблиці повинні бути посилання в основному тексті. Їх слід пронумерувати послідовно у тому порядку, в якому вони зустрічаються в основному тексті.

- Розміщувати таблиці слід в основному тексті статті одразу після абзацу, де вони згадуються.
- Посилання на таблицю робиться за допомогою арабських цифр.
- Таблиці не повинні дублювати зміст тексту.
- Автори повинні переконатися, що дані у таблицях відповідають

тим, які зазначені у відповідних місцях у тексті.

- Підсумкові суми необхідно складати коректно, а відсотки – правильно розраховувати.
- Назви стовпців і рядків повинні відповідати їхньому змісту, текст подається без скорочень.
- Примітки до таблиці розміщуються під таблицею.

Резюме

До статті додаються резюме українською та англійською мовами. Резюме на всіх мовах обов'язково містять назву статті (малими літерами, починаючи з великої), автора/авторів (ініціали та прізвище), назви організації (повні, без аббревіатур), місто, країна, ключові слова. Обсяг резюме має становити не менше ніж 1800 знаків.

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

- Резюме для оригінальних статей повинні бути структурованими з наступними підзаголовками: мета дослідження, матеріали та методи, результати, заключення та ключові слова.
- Структурування резюме оглядових статей не вимагається.
- Резюме статей, присвячених опису клінічних випадків, можуть бути структурованими з наступними підзаголовками: вступ, клінічний випадок, заключення, ключові слова.

Список літератури

- Список літератури наводиться латиницею. Джерела на українській та російській мовах наводяться у тому написанні, як вони зазначені та реєструються на англійських сторінках сайтів журналів. **Якщо джерело не має назви англійською мовою – воно наводиться транслітерацією.**
- Оформлення списку літератури здійснюється відповідно до стилю Vancouver (Ванкуверський) **англійською мовою.**
- Посилання в тексті наводяться у квадратних дужках, повний бібліографічний опис джерела у списку літератури в порядку згадування у статті.
- У список літератури – включаються тільки рецензовані джерела (статті з наукових журналів і монографії), що використовуються в тексті статті. Якщо необхідно посилатися на статтю у засобі масової інформації, на текст з онлайн-ресурсу, слід помістити інформацію про джерело у посиланні.
- Посилання на прийняті до публікації, але ще не опубліковані статті, повинні бути позначені словами «у друку»; автори повинні отримати письмовий дозвіл для посилання на такі документи і підтвердження того, що вони прийняті до друку. Інформація з неопублікованих джерел повинна бути відзначена словами «неопубліковані дані / документи», автори також повинні отримати письмове підтвердження на використання таких матеріалів.

Рекомендовано навести не менше: 25 літературних джерел в дослідницьких роботах, 40–50 – в теоретичних роботах/оглядах літератури. Автори несуть відповідальність за точність посилань.

Відомості про авторів

Відомості про авторів наводяться у кінці рукопису і містять інформацію про авторів українською та англійською мовами:

- Прізвища, імена, по-батькові (повністю).
- Науковий ступінь, вчене звання, посада в установі/установах (якщо автор працює у декількох організаціях, зазначаються дані за всіма організаціями).
- Робоча адреса з поштовим індексом, службовий номер телефону (за бажанням – особистий).
- Адреса електронної пошти всіх авторів.
- Ідентифікатор ORCID (<https://orcid.org/register>).

Скорочення не допускаються.

На останній сторінці статті повинні бути підписи авторів та зазначено внесок кожного автора у підготовку рукопису.

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

Контакти:

Електронна адреса alexandra@professional-event.com

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

Тел.: (044) 257-27-27

Вітамінний комплекс
на всіх етапах вагітності

Сумавіт

матерна

інноАКТИВНИЙ
фолат

 Quatrefolic®
4-те покоління

 ОМЕГА-3
вже з етапу
планування



Сумавіт. 30 капсул. Склад: глюкозамінова сіль (6S)-5-метилтетрагідрофолату (Кватрефолік/Quatrefolic®), йод, вітамін В₁, вітамін В₂, вітамін В₆, вітамін В₁₂, вітамін D₃, вітамін Е, кальцій, ДГК, ЕПК. Не є лікарським засобом. Free Sale Certificate – Сумавіт матерна від 12.12.2019 р.
* Quatrefolic® – зареєстрована торговельна марка Gnosis, www.quatrefolic.com.

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

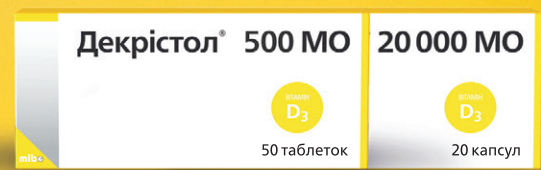
Інформація надається для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ, лікарів та фармацевтичних працівників, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики.

НІМЕЦЬКИЙ ВІТАМІН D
ДЛЯ ВСІЄЇ РОДИНИ

D₃ Декрістол®



№1
У 2022 РОЦІ



НАЙБІЛЬШИЙ АСОРТИМЕНТ ДОЗ • ЩОДЕННИЙ / ЩОТИЖНЕВИЙ ПРИЙОМ

Certificate of Free Sale Декрістол® D3 – 1000 MO, 18 грудня 2017 р., 2000 MO – 14 серпня 2017 р., 4000 MO – 4 грудня 2017 р., 5600 MO – 14 серпня 2017 р.
Інструкція для медичного застосування Декрістол® 500 MO. Круглі, злегка опуклі таблетки білого або жовтуватого кольору. Будь ласка, зверніть увагу! Більш детальна інформація викладена в інструкції для медичного застосування препарату, також її можна отримати у ТОВ «МІБЕ УКРАЇНА». Склад: 1 таблетка містить колекальциферолу (у вигляді концентрату (порошкової форми)) 12,5 мкг, що відповідає 500 МО вітаміну D₃. Показання. Профілактика рахіту та остеомаляції у дітей, підлітків та дорослих. Профілактика дефіциту вітаміну D у дітей, підлітків та дорослих із виявленим ризиком такого дефіциту. Як доповнення до специфічної терапії остеопорозу у дорослих. Протипоказання. Гіперчувствливість до активної речовини або до будь-яких допоміжних речовин, вказаних у розділі «Склад». Побічні реакції зафіксовані на тлі прийому. Частота побічних реакцій невідома, оскільки масштабні клінічні дослідження, які дали 6 змогу оцінити частоту, не проводилися. Більш детальна інформація про можливі побічні реакції та протипоказання міститься в інструкції для медичного застосування препарату. Дата останнього перегляду інструкції – 23.09.2021. Категорія відпуску: без рецепта. Реєстраційне посвідчення № УА/18957/01/01, наказ МОЗ України № 2034.



*Згідно даних Sale out системи дослідження «Pharmlogica» – бренд Декрістол® займає перше місце в грошовому вираженні сумарно серед ринків лікарських засобів АТС S рівня А1 СС С05 колекальциферол та дитячих добавок (джерело моновітамінів та вітамінподобних речовин) за підсумками 2022 року.
**Зображення упаковок Декрістол® у даному рекламному матеріалі відзнялися від оригінальних упаковок, що представлені в аптечних мережах України.
Виробник: mibe GmbH Arzneimittel, Німеччина www.dekristol.com.ua
Представник в Україні: ТОВ «Мібе Україна» 01021, м. Київ, Кловський узв., 13. Тел./факс: (044) 254-39-36

Декрістол® 20 000 MO. Круглі прозорі м'які капсули. Інформація викладена в інструкції для медичного застосування препарату, також її можна отримати у ТОВ «МІБЕ УКРАЇНА». Склад: 1 капсула містить колекальциферолу 200 мкг, що відповідає 0,5 мкг або 20 000 МО, вітаміну D₃. Показання. Лікування клінічно підтвердженого дефіциту вітаміну D у дорослих; профілактика дефіциту вітаміну D у пацієнтів з високим ризиком нестачі вітаміну D. Протипоказання. Підвищена чутливість до активної речовини, арахісу, сої або будь-яких інших допоміжних речовин, що містяться в лікарському засобі: Гіперкальціємія. Гіперкальціємія. Гіпервітаміноз D. Псевдогіпопаратиреоз. Нейрофіліз. Ниркова недостатність. Саркоїдоз. Туберкульоз. Додатковий прийом вітаміну D. Побічні реакції зафіксовані на тлі прийому. Нечасто (від 1/1000 до < 1/100): гіперкальціємія та гіперкальціурія. Детальна інформація про можливі побічні реакції міститься в інструкції для медичного застосування препарату. Реєстраційне посвідчення № УА/17901/01/01. Дата останнього перегляду інструкції – 16.01.21 р. № 60. Категорія відпуску: За рецептом.

Інформація надається для медичних та фармацевтичних працівників виключно з метою ознайомлення. Перед застосуванням ознайомтеся з повним текстом інструкції.