



COVID-19 ІМІТУВАВ
ГЕМОЛІТИЧНУ ХВОРОБУ ПЛОДА:
ОПИС ВИПАДКУ 7

БАНК ГРУДНОГО МОЛОКА
ПЕРИНАТАЛЬНОГО ЦЕНТРУ
М. КИЄВА: ДОСВІД РОБОТИ
У 2022 р. 10

ЗАЛІЗО ТА ЗДОРОВ'Я ЖІНКИ
ВІД МЕНАРХЕ ДО МЕНОПАУЗИ 33

ВАГІТНІСТЬ І ПОЛОГИ
У ЖІНОК З ТРАНСПЛАНТОВАНОЮ
НИРКОЮ 47

ГІНЕКОЛОГІЧНІ ПЕРЕДУМОВИ
РОЗВИТКУ СИНДРОМУ
ХРОНІЧНОГО ТАЗОВОГО БОЛЮ –
ДІАГНОСТИКА ТА ЛІКУВАННЯ
(ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ) 59





GEDEON RICHTER



Низькодозова комбінація гемового і негемового заліза

Для жінок репродуктивного віку

При підготовці до вагітності, під час виношування дитини та після пологів

Листок-вкладка до дитячої добавки RIXTER ФерроБіо

Склад на одну порцію (1 таблетка): гемоглобін (Bovine Haemoglobin) – 519 мг; заліза сульфат (II) (Ferroous sulfate) – 81 мг. Інші компоненти: кальцій гідрофосфат, целюлоза мікрокристалічна, магнію стеарат, кремнію діоксид, полівінілпіролідон; склад оболонки: титану діоксид (E 171), гідроксипропілметилцелюлоза, заліза оксид червоний (E 172), заліза оксид чорний (E 172), OPADRY II white 85GS8923 (спирт полівініловий, титану діоксид (E 171), тальк, поліетиленгліколь, лецитин, індигоїтин (E 132)); OPADRY II 45U25141 red brownish (гідроксипропілметилцелюлоза, полідекстроза, заліза оксид червоний (E 172), тальк, міглітол (Miglyol™) 810). Рекомендації щодо вживання: приймати як додаткове джерело заліза. Дитяча добавка RIXTER ФерроБіо розроблена спеціально для використання в ситуаціях, коли звичайне харчування не дозволяє отримати достатню кількість заліза, яке необхідне для повноцінного функціонування організму людини. Саме за допомогою заліза, що входить до складу гемоглобіну, відбувається транспортування кисню та утилізація вуглекислого газу. В організмі людини залізо відіграє важливу роль в процесі метаболізму і вироблення енергії. Достатня кількість заліза необхідна для підтримки міцного здоров'я та гарного самопочуття. Організм людини не здатний самостійно виробляти залізо тому потребує регулярного постачання його з продуктами харчування. У деяких випадках організм не отримує достатньої кількості заліза зі звичайним харчуванням, що призводить до дефіциту цього мікроелемента з проявом таких симптомів як: втома, синдром неспокійних ніг, браку енергії, випадіння волосся, ламкість нігтів, головний біль, задишка, блідість, порушення імунної функції, зменшення фізичної та інтелектуальної працездатності у тому числі на роботі та в школі, знервованість, депресія, безсоння, прискорене серцебиття, відчуття холоду в руках/ногах, заплескочення та млявість, нездоровий вигляд (недорозвиненість різних функцій, у тому числі уповільнення, вугливість, сприйняття; негнотність мовлення; порушення пам'яті та довільної уваги). Достатню добавку RIXTER ФерроБіо використовувати у ситуаціях, коли існує підвищена потреба у залізі. RIXTER ФерроБіо особливо підходить вагітним жінкам, в стадії планування вагітності; жінкам у пременопаузі, при менструації або в інших випадках втрати крові; особам похилого віку, дітям у період активного росту, спортсменам, а також в ситуаціях, коли існують певні обмеження в харчуванні, наприклад, при втраті ваги або поганому апетиті в осіб, які отримують протипульсний лікування. Перед споживанням рекомендується консультація лікаря. Спосіб застосування та рекомендована добова доза: дорослим і дітям старше 12 років по 1–2 таблетки 1 раз на день, запиваючи склянкою води, незалежно від прийому їжі. Добова максимальна доза 2 таблетки. Мінімальний рекомендований курс споживання – три місяці. Можливість іншого дозування слід узгодити з лікарем. Застереження: не перевищувати рекомендовану кількість. У разі випадкового переодування слід негайно припинити застосування дитячої добавки і звернутися по медичну допомогу. Продукт не є замінником для різноманітного та збалансованого харчування. Використовуйте тільки як доповнення до повноцінного раціону харчування. При вагітності та у період годування груддю потрібна консультація з лікарем. Вживання заліза може призвести до фарбування калу в темний або зелений відтінок, що є нормальним явищем і не повинно викликати занепокоєння. У разі розвитку будь-яких небажаних ефектів зверніться до свого лікаря чи фармацевта. RIXTER ФерроБіо можна приймати одні одночасно з лікарськими засобами. Щоб отримати докладні поради щодо застосування RIXTER ФерроБіо з лікарськими засобами, радимо звернутися до свого лікаря чи фармацевта. Протипоказання: індивідуальна чутливість до компонентів продукту, діти віком до 12 років. Анемія не пов'язана з дефіцитом заліза, надлишок заліза чи порушення засвоєння заліза. З обережністю людям які страждають на системний мастоцитоз, зі слабкою здатністю зв'язувати залізо і/або дефіцитом фолиєвої кислоти. Харчова цінність (поживна) (порція, 1 таблетка): білки – 519,0 мг (мг); жири – 2,5 мг (мг); вуглеводи – 0,0 мг (мг); харчова цінність (поживна) г (г)/100 г (г): білки – 57,6 г (г); жири – 0,28 мг (мг); вуглеводи – 0,0 мг (мг). Енергетична цінність (калорійність) (порція, 1 таблетка): 2,1 kcal (kJ) (8,8 kJ (kJ)). Енергетична цінність (калорійність) (100 г (г)): 234 kcal (kJ) (978 kJ (kJ)). Форма випуску: Таблетки. Не є лікарським засобом. Упаковка: по 20 таблеток у блистері, по 2 блистери у картонній коробці. Дата виробництва або кінцева дата споживання «Прд. до»: див. на упаковці. Умови зберігання: зберігати при температурі 15–25 °C в прохолодному сухому місці. Зберігати в недоступному для дітей місці. Строк придатності: 36 місяців від дати виготовлення. Номер серії: див. на упаковці. Знак для товарів та послуг (за наявності), штрих-код: вказані на упаковці. Виробник: ГлобФер Інтл, Шатенрозен ба Плідроздін 2, 2550 Контич, Бельгія. Імпортер: БАТ «Геден Ріхтер», Угорщина. Не є лікарським засобом. Реклама дитячої добавки.

Представництво «Ріхтер Геден Ріхтер» в Україні: 01054, м. Київ, вул. Тургенєвська, 17-Б. Тел.: (044) 389-39-50 (-51), факс: (044) 389-39-52. E-mail: ukraine@richter.kiev.ua | www.richter.com.ua

RIXTER ФерроБіо

REPRODUCTIVE HEALTH OF WOMAN

2 (65)/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

Наказ від 15.03.2023 № 1175 «Про введення в дію рішень
вченої ради НУОЗ України імені П. Л. Шупика від 15.03.2023»

Підписано до друку 31.03.2023.

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

2 (65)/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

Order dated March 15, 2023 No. 1175 »On the implementation of the decisions of the Academic Council Shupyk National Healthcare University of Ukraine from March 15, 2023»

Passed for printing 31.03.2023.

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 IIP 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 gynecology 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

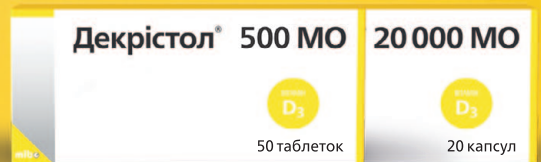
НІМЕЦЬКИЙ ВІТАМІН D
ДЛЯ ВСІЄЇ РОДИНИ

D₃ Декрістол®



4000 MO

5600 MO



20000 MO

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, білі 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 (порошкова форма)) 12,5 мг, що відповідає 500 MO вітаміну D₃. Показання. Профілактика рахіту та остеомаляції у дітей, підлітків та дорослих. Профілактика дефіциту вітаміну D у дітей, підлітків та дорослих (як виявленим ризиком такого дефіциту. Як доповнення до спеціальної терапії остеопорозу у дорослих. Протипоказання. Гіперуричність 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 б змогу оцінити частоту, не проводились. 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 № UA/18957/01/01, наказ МОЗ України № 2034.

*Згідно даних Sale out системи дослідження «Pharmcore» – бренд Декрістол® займає перше місце в грошовому вираженні сумарно серед ринків лікарських засобів АТС5 рівня А11С С05 колекальциферол та дистичні добавки (джерела моновітамінів та вітаміноподібних речовин) за підсумками 2022 року.
**Зображення упаковок Декрістол® у даному рекламному матеріалі відзнято 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 узвіз, 13. Тел./факс: (044) 254-39-36

Декрістол® 20000 MO. Круглі прозорі ніжні капсули, по 20 капсул. Будь ласка, зверніть увагу! Більш детальна інформація викладена в інструкції для медичного застосування препарату, також її можна отримати у ТОВ «МІБЕ УКРАЇНА». Склад: 1 капсула містить колекальциферолу 200 мг, що відповідає 0,5 мг, або 20 000 MO, вітаміну D₃. Показання. Лікування клінічно підтвердженого дефіциту вітаміну D у дорослих; профілактика дефіциту вітаміну D у пацієнтів з високим ризиком нестачі вітаміну D. Протипоказання. Підвищена чутливість до активної речовини, арахісу, сої або будь-яких інших допоміжних речовин, що містяться в лікарському засобі. Гіперкальціємія. Гіпергальціємія. Гіпервітаміноз D. Гіпердиплопаратиріоз. Нефролітаз. Ниркова недостатність. Саркоїд. 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 № UA/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 ознайомтесь з формами тексту інструкції.



ЗМІСТ 2 (65)/2023

АКТУАЛЬНІ ТЕМИ

- COVID-19 mimicked fetal hemolytic disease: a case report**
I. V. Lakhno 7

НА ДОПОМОГУ ЛІКАРЮ-ПРАКТИКУ

- Банк грудного молока Перинатального центру м. Києва: досвід роботи у 2022 р.**
В. В. Біла, О. С. Загородня,
В. В. Барішнікова..... 10

- Захворюваність жіночого населення Чернігівської області на візуальні форми злоякісних новоутворень статевих органів: задавлені стадії та виявлення під час профілактичних оглядів**
І. С. Миронюк, Г. О. Слабкий,
О. С. Щербінська, І. В. Рожкова,
Ю. М. Шень 14

ГІНЕКОЛОГІЯ

- The importance of the genital tract microflora in the endometriosis development**
L. V. Pakharenko, I. O. Basiuha,
V. M. Zhurakivskyi, O. M. Lasytchuk,
N. Ya. Kurtash 21

- Пробіотики як необхідна складова комплексної терапії порушень мікробіоценозу нижнього рівня органів репродуктивної системи у жінок фертильного віку**
Вл. В. Подольський, В. В. Подольський,
І. Г. Пономарьова, С. А. Руденко,
І. А. Шпортенко, В. В. Бугро,
Я. О. Сопко 26

- Залізо та здоров'я жінки від менархе до менопаузи**
В. К. Кондратюк, Н. Є. Горбань,
І. М. Нікітіна, К. О. Кондратюк,
Г. А. Дзюба 33

- Особливості перебігу генітального ендометріозу та його рецидивів у жінок репродуктивного віку**
Г. О. Толстанова, О. А. Лубковська,
С. Е. Гладенко 38

КЛІНІЧНІ СПОСТЕРЕЖЕННЯ ТА ВИПАДКИ

- Гемоперитонеум внаслідок кровотечі з вени, що лежить на капсулі субсерозної лейоміоми матки (Клінічний випадок)**
В. В. Біла, О. Ю. Костенко, О. Я. Слободяник,
С. С. Леуш, А. Г. Тер-Тумасова 43

- Вагітність і пологи у жінок з трансплантованою ниркою (Клінічні спостереження)**
Л. М. Булик, А. П. Гайдай,
М. Є. Кирильчук, С. Д. Коваль 47

- Рідкісне поєднання імунної тромбоцитопенії та дезагрегаційної тромбоцитопатії: перебіг і закінчення вагітності, ускладненої COVID-19 (Клінічний випадок)**
С. Д. Коваль, М. Є. Кирильчук,
А. Є. Гусева 52

ЛЕКЦІЇ ТА ОГЛЯДИ

- Гінекологічні передумови розвитку синдрому хронічного тазового болю – діагностика та лікування (Огляд літератури)**
В. І. Пирогова, С. О. Шурпяк,
І. В. Козловський 59

ОВАРИУМ КОМПЗИТУМ

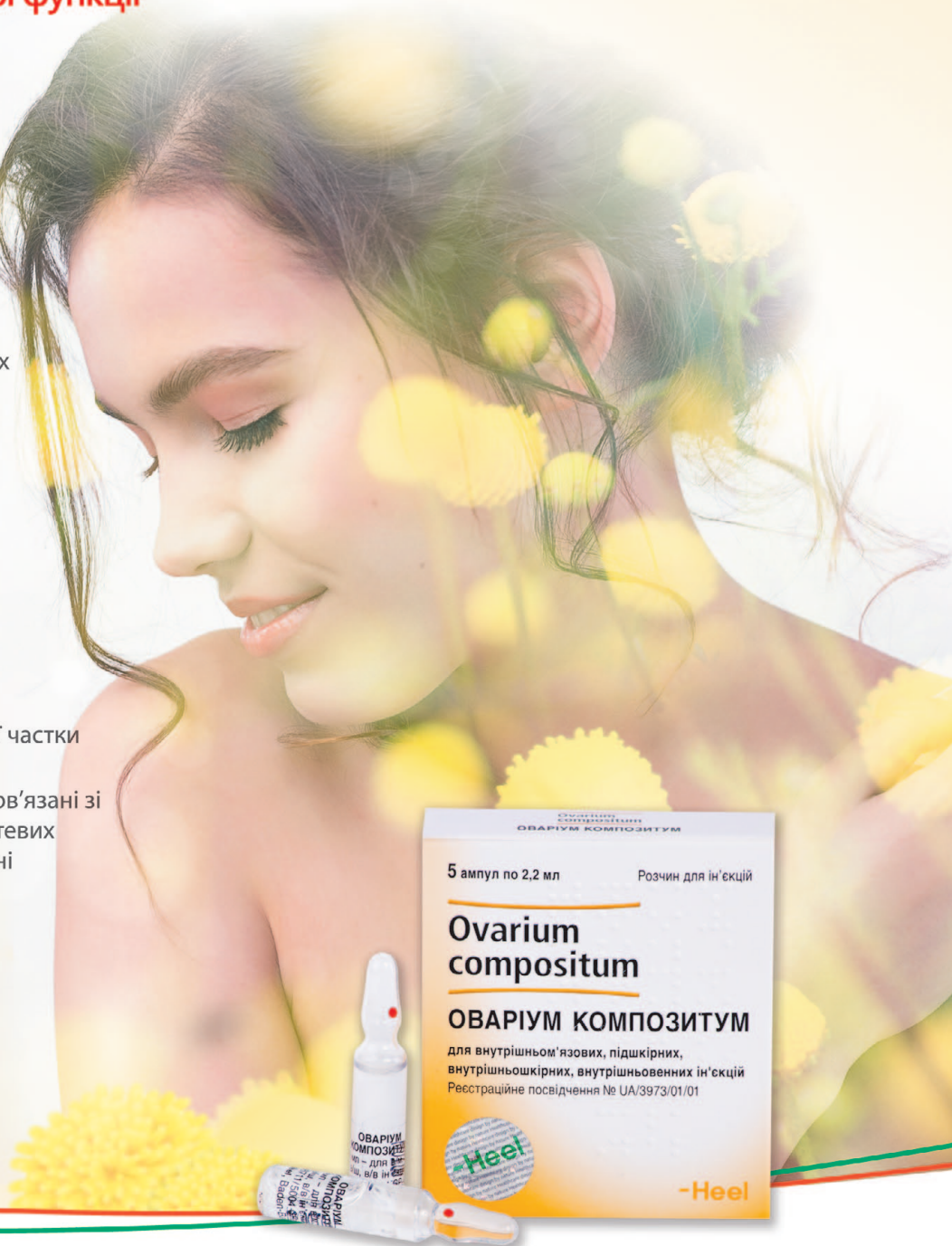
Лікарський засіб

Може застосовуватись у комплексній терапії порушень менструальної функції¹

- регулює рівень жіночих статевих гормонів
- чинить метаболічну, седативну та протизапальну дію

Показання:

- дисменорея
- менорагія
- клімакс
- недостатність функції передньої частки гіпофіза (гіпопітуїтаризм)
- різні порушення метаболізму, пов'язані зі зниженням синтезу жіночих статевих гормонів, включаючи геріатричні
- ендометрит
- метрит
- параметрит
- крауроз вульви
- мастопатія
- остеомаліяція



Інформація про лікарський засіб призначена для професійної діяльності медичних та 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.

Оваріум композитум, р-н для ін'єкцій: Р.П. № UA/3973/01/01 від 08.07.2020. Склад: діючі речовини: Acidum cis-aconiticum D10 – 22 мг, Apisinum D8 – 22 мг, Aquilegia vulgaris D4 – 22 мг, Calvatia gigantea D6 – 22 мг, Cypripedium parviflorum var. pubescens D6 – 22 мг, Hydrastis canadensis D4 – 22 мг, Hypophysis suis D13 – 22 мг, Kreosotum D8 – 22 мг, Lachesis D 10 – 22 мг, Liliium lancifolium D4 – 22 мг, Magnesium phosphoricum D10 – 22 мг, Mercurius solubilis Hahnemanni D10 – 22 мг, Ovarium suis D8 – 22 мг, Placenta totalis suis D10 – 22 мг, Psychotria iracasuana D6 – 22 мг, Pulsatilla pratensis D18 – 22 мг, Sepia officinalis D10 – 22 мг, Tuba uterina suis D10 – 22 мг, Uterus suis D10 – 22 мг; допоміжні речовини: натрію хлорид, вода для ін'єкцій. **Побічні реакції.** Алергічні реакції. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до компонентів препарату.

Виробник: «Біологіше Хайльміттель Хеель ГмБХ» / Biologische Heilmittel Heel GmbH (Баден-Баден, Німеччина).

Література. 1. Лимар Н.А., Маланчук Л.М. Застосування антигомотоксичних препаратів у комплексній терапії порушень менструальної функції // Вісник наукових досліджень. №2. 2004. С. 272–273.

Макет затверджено Замовником ТОВ «УКРАЇНСЬКА АКАДЕМІЯ БІОЛОГІЧНОЇ МЕДИЦИНИ» 13.04.2023 р.

TABLE OF CONTENTS 2 (65)/2023

TOPICAL ISSUES

COVID-19 mimicked fetal hemolytic disease: a case report

I. V. Lakhno 7

TO HELP A PRACTICAL DOCTOR

Breast Milk Bank of Kyiv Perinatal Center – experience in 2022

V. V. Bila, O. S. Zahorodnia,
V. V. Baryshnikova 10

The morbidity of visual malignant neoplasms forms of the genital organs in the female population of Chernihiv region: late stages and diagnosis during preventive examination

I. S. Mironyuk, G. O. Slabkiy,
O. S. Shcherbinska, I. V. Rozhkova,
Yu. M. Shen 14

GYNECOLOGY

The importance of the genital tract microflora in the endometriosis development

L. V. Pakharenko, I. O. Basiuha,
V. M. Zhurakivskiy, O. M. Lasytchuk,
N. Ya. Kurtash 21

Probiotics as a necessary component of the complex therapy of disorders of the microbiocenosis of the lower level of the organs of the reproductive system in women of fertile age

Vl. V. Podolskyi, V. V. Podolskyi,
I. G. Ponomaryova, S. A. Rudenko,
I. A. Shportencko, V. V. Buhro, Ya. O. Sopko 26

Iron and woman's health from menarche to menopause

V. K. Kondratiuk, N. Ye. Gorban, I. M. Nikitina,
K. O. Kondatiuk, G. A. Dzuba 33

Peculiarities of the course of genital endometriosis and its recurrence in women of reproductive age

G. O. Tolstanova, O. A. Lubkovska,
S. E. Gladenko 38

CLINICAL OBSERVATIONS AND CASES

Hemoperitoneum as a result of bleeding from a vein lying on the capsule of subserous leiomyoma of uterus (Clinical case)

V. V. Bila, O. Yu. Kostenko,
O. Ya. Slobodianik, S. S. Leush,
A. G. Ter-Tumasova 43

Pregnancy and childbirth in women with a kidney transplant (clinical observation)

L. M. Bulyk, A. P. Haidai, M. Ye. Kyrylchuk,
S. D. Koval 47

A rare combination of immune thrombocytopenia and disaggregation thrombocytopathy: course and termination of pregnancy complicated by COVID-19 (Clinical case)

S. D. Koval, M. Ye. Kyrylchuk,
A. Ye. Husieva 52

LECTURES AND REVIEWS

Gynecological prerequisites for the development of chronic pelvic pain syndrome – diagnosis and treatment (Literature review)

V.I. Pyrohova, S.O. Shurpyak,
I.V. Kozlovskyy 59

COVID-19 mimicked fetal hemolytic disease: a case report

I. V. Lakhno

Kharkiv National Medical University

The pandemic of COVID-19 changed the traditional approaches to the management of gestational complications. Today there is still a lack of information about the impact of COVID-19 on the pregnancy course, in particular, about its role in relation to Rh-conflict during pregnancy.

The paper focused on a rare presentation of Rh-conflict pregnancy and COVID-19. 32 years old G3 P2 pregnant women with Rh-negative had a third pregnancy. The injection of anti-D immunoglobulin after the first abortion was not performed. The second pregnancy finished with a term delivery and the birth of a fetus with hemolytic disease. During the third pregnancy, the woman fell ill with COVID-19 in the 26th week. The bilateral pneumonia was diagnosed.

The treatment included antibiotics, antiviral, antithrombotic, and anti-inflammatory drugs. No signs of fetal hemolytic disease were found via ultrasonography. But the abnormal level of anti-D antibodies – 1:1024 was detected. From the 28th weeks of pregnancy till the delivery the test for anti-D antibodies was constant – 1:4. The variables of uteroplacental, fetal (blood flow velocity in a middle cerebral artery), and umbilical hemodynamics were normal during the third trimester. But fetal moderate hepato- and splenomegaly were found at 36 weeks of gestation.

The patient delivered at 38 weeks of gestation a female newborn 3100 g, 52 cm with a 7→8 Apgar score. The laboratory investigation detected a hemoglobin value of 202.6 mg/dL in a child. The blood analysis showed total bilirubin of 44.2 mg/dL, direct bilirubin of 1.0 mg/dL, and a negative result on the direct Coombs test. The baby received phototherapy for 3 days. Total bilirubin was decreased (15.2 mg/dL). The newborn was discharged from a hospital with the mother on the fifth day.

COVID-19 could change the placental permeability and increase the titer of anti-D antibodies. But it did not contribute to fetal and newborn hemolytic disease.

Keywords: COVID-19, pregnancy, hemolytic disease of the fetus and newborn, placental barrier.

COVID-19 імітував гемолітичну хворобу плода: опис випадку

I. В. Ляхно

Пандемія COVID-19 змінила традиційні підходи до лікування гестаційних ускладнень. На сьогодні ще бракує інформації про вплив COVID-19 на перебіг вагітності, зокрема, про його роль щодо резус-конфлікту під час вагітності. Стаття описує випадок резус-конфліктної вагітності, яка перебігала на фоні COVID-19. Жінка 32 років з негативним резусом мала третю вагітність. Ін'єкцію анти-D-імуноглобуліну після першої вагітності, яка закінчилась аборт, їй не проводили. Друга вагітність закінчилась терміновими пологам та народженням плода з гемолітичною хворобою. Під час третьої вагітності жінка захворіла на COVID-19 на 26-у тижні. Було діагностовано двобічну пневмонію.

Призначено лікування, що включало антибіотики, протівірусні, антитромботичні та протизапальні засоби. Під час ультразвукового дослідження ознак гемолітичної хвороби плода не було виявлено. Але було виявлено аномальний рівень анти-D-антитіл – 1:1024. З 28 тиж гестації до пологів тест на анти-D-антитіла залишався постійним – 1:4. Параметри матково-плацентарної, плодової (швидкість кровотоку у середній мозковій артерії) та пуповинної гемодинаміки протягом III триместра були у нормі. Але на 36-у тижні гестації виявлено помірну гепато- та спленомегалію у плода.

Жінка народила на 38-у тижні вагітності живу доношену дівчинку масою тіла 3100 г, довжиною 52 см з оцінкою за шкалою Апгар 7→8 балів. Під час лабораторного дослідження гемоглобін у дитини був 202,6 мг/дл. Аналіз крові зафіксував рівень загального білірубину 44,2 мг/дл, прямого білірубину – 1,0 мг/дл і негативний результат прямої проби Кумбса. Дитині проводили фототерапію протягом 3 днів. Загальний білірубін був знижений (15,2 мг/дл). На п'яту добу новонароджену разом із матір'ю виписали додому.

COVID-19, можливо, підвищив проникність плаценти, що призвело до зростання титру анти-D-антитіл. Але це не сприяло розвитку гемолітичної хвороби плода та новонародженого.

Ключові слова: COVID-19, вагітність, гемолітична хвороба плода і новонародженого, плацентарний бар'єр.

The pandemic of COVID-19 changed the conventional approaches to the management of gestational complications. The increased level of still-birth, preterm delivery, and fetal growth restriction was detected in pregnant ladies with COVID-19. This infection has a negative effect on maternal and fetal organisms [1, 2]. Since the placenta protects the fetus from maternal infection, the status of the

placental barrier in COVID-19 is of great interest. The inflammatory process in placental villi could induce chronic placental insufficiency and fetal deterioration [3, 4]. There are some studies that showed abnormal uteroplacental hemodynamics due to hypercoagulative status and thrombosis of the placental vessels [5]. The elevated D-dimer level is a typical laboratory marker for COVID-19 during preg-

nancy [6]. The changes in placental structure could be the result of a cytokine storm [7].

Rh-incompatibility is a well-known reason for fetal erythroblastosis [8]. The strategy for the prevention of fetal and neonatal hemolytic disease in Rh-negative mothers was adopted all over the world. But, sometimes, the injection of RhoGAM was not performed in very rare cases. The reasons are a disaster, low social and economic development, maternal refusal, etc. The fetus is at risk of erythroblastosis in subsequent pregnancies. The level of anti-D antibodies in maternal blood and ultrasonic findings are the main components of the management of such a population [9]. The stability of the maternal-fetal interface is an important factor in the pathogenic scenario of fetal hemolytic disease [8]. The increased permeability of the placental barrier could be thought of as a result of viral infections [3]. There is a lack of information on Rh-incompatibility and COVID-19. The transient fetal skin edema in women with COVID-19 was found in several cases [10]. There are only two reports of non-immune hydrops fetalis in women with COVID-19 [11]. Such ultrasonic findings could mimic fetal erythroblastosis.

The issues of health protection are very sound nowadays. The invasion of Russian troops severely complicated the humanitarian situation in Kharkiv. But Kharkiv municipal perinatal center received humanitarian aid from “Doctors without borders”. This noble action supported our obstetric service by following the guidelines in disaster settings [12, 13]. Therefore, not only the COVID-19 pandemic but armed conflict complicated the activity of the Ukrainian health care system.

The paper is focused on a rare presentation of Rh-conflict pregnancy and COVID-19.

Case presentation. 32 years old G3 P2 pregnant Rh-negative lady had a third pregnancy. The injection of anti-D immunoglobulin after the first abortion was not performed. The second pregnancy was completed by the delivery of the baby with the hemolytic disease at term. All routine I trimester laboratory tests during this pregnancy were normal. The test for anti-D antibodies was negative. The biochemical and ultrasonic screenings had not revealed any abnormalities.

She was fallen ill with COVID-19 at 26 weeks of gestation. She was sent to the department of feto-maternal medicine. The bilateral pneumonia was diagnosed. The conventional treatment including antibiotics, antiviral, antithrombotic, and anti-inflammatory drugs was prescribed. She received per os favipiravir 800 mg per day, azithromycin 500 mg twice per day, oseltamivir 75 mg once per day, ceftriaxone 1 g intravenously once per day, enoxaparin 0.4 subcutaneously per day. The duration of basic course of treatment was 2 weeks. The fetal status was not disturbed according to the Doppler ultrasound. No signs of fetal hemolytic disease were found via ultrasonography. But the abnormal level of anti-D antibodies – 1:1024 was detected. The D-dimer concentration was abnormally high – 10.5 µg/mL FEU³.

She's recovered soon at 28 weeks of gestation. But the D-dimer level persisted to stay very high for the whole pregnancy. Therefore, the use of anticoagulants was prolonged. She continued receiving enoxaparin sodium 40 mg per day even after discharge till 38 weeks of gestation. The level of anti-D antibodies was fallen to 1:4. From 28 weeks till the time of pregnancy termination the test for anti-D

antibodies stayed constant – 1:4. The variables of uteroplacental, fetal (blood flow velocity in a middle cerebral artery), and umbilical hemodynamics were normal during the third trimester. But fetal moderate hepato- and splenomegaly were found at 36 weeks of gestation.

She has delivered at 38 weeks of gestation a female newborn 3100 g, 52 cm with a 7→8 Apgar score. The baby had slight respiratory disorders (transient tachypnea). The pneumonia was ruled out via chest X-ray. The tests for COVID-19 were found negative. The markers of inflammation were negative: white blood cell count was 8000/mm³, and C-reactive protein was 0.5 mg/l. The laboratory investigation detected a hemoglobin value of 202.6 mg/dL. The blood analysis showed total bilirubin of 44.2 mg/dL, direct bilirubin of 1.0 mg/dL, and a negative result on the direct Coombs test. The baby received phototherapy for 3 days. Total bilirubin was decreased (15.2 mg/dL). The newborn was sent home with the mother on the fifth day.

The presented case report showed an abnormally high level of anti-D antibodies in a pregnant woman with Rh-conflict and COVID-19. Probably, specific acute inflammation induced placental villitis or compensatory changes [4]. The disturbed uteroplacental hemodynamics is associated with hypercoagulative status in COVID-19 [6]. Since the transplacental transmission of COVID-19 is possible but not evident, the adaptation of the placental barrier must be thought of [4]. The increased permeability of the placental barrier could be directed on the support of trophotropic reactions in the process of fetal nutrition. This peculiarity should be included in the clinical protocols of such a population. But the speculation requires further investigations.

The changes in immunity and increased intra-abdominal pressure during gestation increase the susceptibility to infections and speed up the progression to respiratory failure in pregnant women, especially if the cardiovascular system is affected [14–16]. Pregnant women with COVID-19 thus have a risk of developing severe pneumonia. Reportedly, risk profiling, including radiological images and PCR, at the time of admission, may improve the chances of risk identification as well as the prognosis in such patients [6, 17, 18]. But in this case, the recovery was speedy.

The hypercoagulative status is typical for pregnant patients with COVID-19 [19–21]. The increased D-dimer level is known as a significant marker for COVID-19. The elevated concentration of D-dimer is an indication for the onset of treatment in the presence of typical clinical symptoms even without polymerase chain reaction (PCR) verification of COVID-19. PCR positivity in COVID-19 could be inferred in a specific group of pregnant women based on the symptoms, e.g., headache, fever, and D-dimer, with a relatively high sensitivity but low specificity. [22–24]. Our patient received anticoagulation for several months.

Fetal hydrops and even fetal demise are possible in Rh-conflict women with anti-D antibodies level 1:16 or higher [8]. Thus, a considerable increase in this variable could stimulate preterm pregnancy termination at 26 weeks of gestation. But the normal value of blood flow velocity in a middle cerebral artery supported the conservative management. Therefore, the use of Doppler ultrasound contributed to pregnancy prolongation and achievement of fetal maturity.

The main issue in the conflict area is the feeling of being in an unsafe environment and unprotected [12]. Our pregnant woman demonstrated courage and a brave spirit. She stayed home and delivered baby in the local perinatal center. She was aware of all risks of delivery under bombardment.

Military situation in Kharkiv is critically involved in the management of pregnant women. Following the evidence-based clinical protocols was the main rule that contributed to beneficial maternal and perinatal outcomes [12, 13]. The use of modern perinatal technologies captured the significant professional level of the staff. The absence of obstetric aggression was based on the current approaches to labor induction [25]. Active management was a measure for the prevention of prolonged stay in the clinic. It was not possible to collect patients in the department of fetomaternal medicine. The delayed stay in the clinic was associated with an increased risk of damage. Thus, early discharge was a measure for the reduction of traumatic injuries.

CONCLUSION

COVID-19 could change the placental permeability and increase the titer of anti-D antibodies. But it did not contribute to fetal and newborn hemolytic disease.

Acknowledgements: none.

Competing interests: no conflict of interest was declared by the author.

Funding: the author declared that this study has received no financial support.

Patient consent: the patient gave her informed consent to participate in the study. The patient provided written informed consent for the publication.

Ethical approval: the study was approved by the Research Council and Ethical Committee of Kharkiv National Medical University, No 19.0522 p., and performed in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki.

Information about the author

Lakhno Igor V. – MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology No 3, Kharkiv National Medical University; tel.: (095) 534-72-08, fax: (057) 711-80-25. *E-mail:* igorlakhno71@gmail.com; iv.lakhno@knmu.edu.ua

Відомості про автора

Лакно Ігор Вікторович – д-р мед. наук, проф., в.о. завідувача, кафедра акушерства та гінекології № 3, Харківський національний медичний університет; тел.: (095) 534-72-08, факс: (057) 711-80-25. *E-mail:* igorlakhno71@gmail.com; iv.lakhno@knmu.edu.ua

REFERENCES

- Rad HS, Rhl J, Stylianos N, Allenby MC, Bazaz SR, Warkiani ME, et al. The Effects of COVID-19 on the Placenta During Pregnancy. *Front Immunol.* 2021;12:743022. doi: 10.3389/fimmu.2021.743022.
- Uzel K, Lakhno IV. A Mortal Case of Coronavirus Disease in a Pregnant Diabetic Woman. *Clinical Case. Reprod Endocrinol.* 2020;52:33-6. doi: 10.18370/2309-4117.2020.52.33-36.
- Yong HEJ, Chan Sh, Chakraborty A, et al. Significance of the placental barrier in antenatal viral infections *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis.* 2021;1867(12):166244. doi: 10.1016/j.bbdis.2021.166244.
- Komine-Aizawa S, Takada K, Hayakawa S. Placental barrier against COVID-19. *Placenta.* 2020;99:45-9. doi: 10.1016/j.placenta.2020.07.022.
- Arora D, Rajmohan KS, Singh S, Nair V, Barui S, Dey M, et al. Correlation between placental histopathology and perinatal outcome in COVID-19. *Tzu Chi Med J.* 2022;34(3):329-36. doi: 10.4103/tcmj.tcmj_233_21.
- Uzel K, Lakhno I. PCR positivity and D-dimer levels in pregnant women with COVID-19. *Clin. Exp. Obstet. Gynecol.* 2020;47(5):638-44. doi: 10.31083/j.ceog.2020.05.2229.
- Murphy CA, O'Reilly DP, Edehiri O, Weiss L, Cullivan S, El-Khuffash A, ET AL. Haematological parameters and coagulation in umbilical cord blood following COVID-19 infection in pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2021;266:99-105. doi: 10.1016/j.ejogrb.2021.09.019.
- Nassar GN, Wehbe C. Erythroblastosis Fetalis. In: *StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK513292/.*
- ACOG Practice Bulletin No. 192. Management of Alloimmunization During Pregnancy. *Obst Gynecol.* 2018;131(3):82-90. doi: 10.1097/AOG.0000000000002528.
- Garcia-Manau P, Garcia-Ruiz I, Rodo C, Sulleiro E, Maiz N, Catalan M, et al. Fetal Transient Skin Edema in Two Pregnant Women With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Obstet Gynecol.* 2020;136(5):1016-20. doi: 10.1097/AOG.0000000000004059.
- Popescu DE, Cioca A, Muresan C, Navolan D, Gui A, Pop O, et al. A Case of COVID-19 Pregnancy Complicated with Hydrops Fetalis and Intrauterine Death. *Medicina (Kaunas).* 2021;57(7):667. doi: 10.3390/medicina57070667.
- Joseph NT, Curtis BH, Goodman A. Disaster settings: Care of pregnant patients [Internet]. *UpToDate.* 2022. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/disaster-setting-care-of-pregnant-patients>.
- Lakhno I. The Insight into Obstetric Care near the Front Line in Kharkiv. *Acta Med Litu.* 2022;29(2):236-44. doi: 10.15388/Amed.2022.29.2.10.
- Liu H, Wang LL, Zhao SJ, Kwak-Kim J, Mor G, Liao AH. Why are pregnant women susceptible to COVID-19? An immunological viewpoint. *J Reprod Immunol.* 2020;139:103122. doi: 10.1016/j.jri.2020.103122.
- Dashraath P, Wong JLJ, Lim MXK, Lim LM, Li S, Biswas A, et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic and pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2020;222(6):521-31. doi: 10.1016/j.ajog.2020.03.021.
- Rasmussen SA, Smulian JC, Lednický JA, Wen TS, Jamieson DJ. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) and pregnancy: what obstetricians need to know. *Am J Obstet Gynecol.* 2020;222(5):415-26. doi: 10.1016/j.ajog.2020.02.017.
- AlZaghal LA, AlZaghal N, Alomari SO, Obeidat N, Obeidat B, Hayajneh WA. Multidisciplinary team management and cesarean delivery for a Jordanian woman infected with SARS-COV-2: A case report. *Case Rep Womens Health.* 2020;27:e00212. doi: 10.1016/j.crw.2020.e00212.
- Wastnedge EAN, Reynolds RM, van Boeckel SR, Stock SJ, Denison FC, Maybin JA, et al. Pregnancy and COVID-19. *Physiol Rev.* 2021;101(1):303-18. doi: 10.1152/physrev.00024.2020.
- Gulic T, Blagojevic Zagorac G. COVID-19 and pregnancy: are they friends or enemies? *Horm Mol Biol Clin Investig.* 2021;42(1):57-62. doi: 10.1515/hmbci-2020-0054.
- Salma U. Relationship of COVID-19 with pregnancy. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2021;60(3):405-11. doi: 10.1016/j.tjog.2021.03.005.
- Al Riyami N, Sheik S. COVID-19 and Pregnancy: A narrative review of maternal and perinatal outcomes. *Sultan Qaboos Univ Med J.* 2022;22(2):167-78. doi: 10.18295/squimj.8.2021.120.
- Kucirka LM, Norton A, Sheffield JS. Severity of COVID-19 in pregnancy: A review of current evidence. *Am J Reprod Immunol.* 2020;84(5):e13332. doi: 10.1111/aji.13332.
- Misra SS, Ahirwar AK, Sakarde A, Kaim K, Ahirwar P, Jahid M, et al. COVID-19 infection in pregnancy: a review of existing knowledge. *Horm Mol Biol Clin Investig.* 2022;43(3):373-8. doi: 10.1515/hmbci-2021-0081.
- Newman C, Henderson C, Laraque-Arena D. COVID-19 and Pregnancy: A public health, evidence-based approach. *J Natl Med Assoc.* 2022;114(1):42-6. doi: 10.1016/j.jnma.2021.12.004.
- Rydahl E, Eriksen L, Juhl M. Effects of induction of labor prior to post-term in low-risk pregnancies: a systematic review *JBI Database System Rev Implement Rep.* 2019;17(2):170-208. doi: 10.11124/JBIS-RIIR-2017-003587.

Стаття надійшла до редакції 07.02.2023. – Дата першого рішення 15.02.2023. – Стаття подана до друку 22.03.2023

Банк грудного молока Перинатального центру м. Києва: досвід роботи у 2022 р.

В. В. Біла¹, О. С. Загородня², В. В. Баришнікова¹

¹Перинатальний центр м. Києва

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

В умовах стрімких соціально-економічних змін особливо вразливі такі категорії суспільства, як вагітні, породіллі та новонароджені. Ініціація та встановлення лактації є надзвичайно чутливими до стресів. Натомість саме у стресових умовах грудне вигодовування – запорука безпечного харчування, захисту від емоційних навантажень дитини та матері. Однією із сучасних технологій підтримки грудного вигодовування є функціонування банків грудного молока (БГМ), перший з яких в Україні діє на базі Перинатального центру м. Києва. Особливостям роботи БГМ в умовах повномасштабної війни і присвячено дану статтю.

Мета дослідження: вивчення основних показників роботи БГМ Перинатального центру м. Києва за 2022 р. та порівняння їх з показниками попередніх періодів.

Матеріали та методи. Проаналізовано звіти про діяльність БГМ Перинатального центру м. Києва за 2020, 2021 та 2022 рр.

Результати. Протягом 2022 р. відзначено тенденцію до збільшення частки донорок грудного молока, що народили в інших закладах, на тлі збереження загальної кількості донорок (26,4 % у 2022 р. проти 5,7 % та 4,6 % у 2021 та 2020 рр. відповідно). У 2020 р. реципієнтами грудного молока були 400 новонароджених, у 2021 р. – 560 новонароджених, у 2022 р. – 2010. Також встановлено зменшення частки недоношених новонароджених у структурі реципієнтів донорського грудного молока – 12,7 % у 2022 р. проти 74 % та 82 % у попередні роки.

Збільшення кількості доношених новонароджених, які у процесі становлення лактації отримували донорське грудне молоко, – вагомий результат, що відповідає соціальній ситуації. Об'єм заготовленого грудного молока зменшився – від 990 л у 2020 р., 980 л у 2021 р. до 660 л у 2022 р.

Висновки. Банк грудного молока (БГМ) Перинатального центру м. Києва продовжує відігравати свою роль у збереженні життя та здоров'я українців, відновленні нашої країни. Обсяги грудного молока, отриманого від донорок у карколомному 2022 р., були меншими, ніж у попередні роки (660 л проти 990 л), проте відзначено збільшення кількості новонароджених, що його отримали (2010 дітей у 2022 р. проти 560 у 2021 р.), та переважання серед них доношених (87,3 % всіх реципієнтів у 2022 р. проти 26 % – 2021 р.).

Серед донорок грудного молока продовжують домінувати жінки, які народили передчасно, – 77%. Основним завданням БГМ залишається залучення до донорства жінок, які народили своєчасно. Це дозволить як збільшити об'єми донорського грудного молока, так і покращити його якість з погляду переваг для виходжування новонародженого.

Ключові слова: банк грудного молока, донорське грудне молоко.

Breast Milk Bank of Kyiv Perinatal Center – experience in 2022

V. V. Bila, O. S. Zahorodnia, V. V. Baryshnikova

In the conditions of rapid social and economic changes such society categories as pregnant women, women after labour and newborns are especially helpless. Lactation onset is extremely sensitive to stress. Instead, under the stressful conditions breastfeeding is the key to safe nutrition and protection from the emotional stress of the child and mother. One of the modern technologies for supporting breastfeeding is breast milk banks (BMB), the first of which in Ukraine is functioning on the basis of the Perinatal Center in Kyiv. This article is devoted to the peculiarities of the BMB's work in the conditions of a full-scale war.

The objective: to study the main indicators of BMB work in Kyiv Perinatal Center for 2022 and compare them with the indicators of the previous periods.

Materials and methods. The reports on the activities of the BMB in Perinatal Kyiv Center for 2020, 2021 and 2022 were analysed.

Results. During 2022, there was a tendency to increase the number of breast milk donors who delivered in other institutions, but the number of donors was similar (26.4 % in 2022 versus 5.7 % and 4.6 % in 2021 and 2020, respectively). In 2020, the recipients of breast milk were 400 newborns, in 2021 – 560 newborns, in 2022 – 2010. A decrease in the quantity of premature newborns in the structure of recipients of donor breast milk was also found – 12.7 % in 2022 versus 74 % and 82 % in previous years.

An increase in the number of full-term newborns who received donor breast milk during the lactation is a significant result that corresponds to the social situation. The volume of harvested breast milk decreased from 990 litres in 2020, 980 litres in 2021 to 660 litres in 2022.

Conclusions. The Breast Milk Bank (BMB) of the Kyiv Perinatal Center continues to play its role in preserving the life and health of Ukrainians and restoring our country. The volumes of breast milk received from donors in the hard year of 2022 were

less than in previous years (660 l vs. 990 l), but an increased number of newborns who received it was found (2010 children in 2022 vs. 560 children in 2021), and the predominance of full-term recipients among them (87.3% of all recipients in 2022 versus 26% in 2021) was observed.

Among breast milk donors, women who had premature births continue to dominate – 77 %. The main task of BMB is to involve women with term births to donation. This will allow both to increase the volume of donor breast milk and to improve its quality from the point of view of benefits for the growth of a newborn.

Keywords: breast milk bank, donor breast milk.

Події в Україні 2022 р. ще довго вивчатимуть військові, історики, соціологи, психологи. Їхній вплив на суспільство будуть досліджувати і медичні науковці, аналізуючи наслідки гострого стресу, зміни місця проживання та умов життя. Виношування вагітності та лактацію справедливо вважають надзвичайно чутливими до стресу процесами, тому їм у цих дослідженнях буде приділено надзвичайно велику увагу.

Зміну частоти передчасного переривання вагітності (як викиднів, так і передчасних пологів) у кінці 2022 р. оцінити важко через значну міграцію населення. Утім, Перинатальний центр м. Києва є провідним закладом надання допомоги недоношеним новонародженим з унікальним досвідом виходження малюків з екстремально низькою масою тіла [2].

У комплексі виходження недоношених дуже важливе місце посідає вигодовування [8]. Особливо високою є потреба дітей з екстремально низькою масою тіла у білках [6]. Безперечно, найкраще джерело білків – це материнське грудне молоко, але передчасне розродження є важливим чинником десинхронізації потреб та можливостей лактації [11]. Для забезпечення потреб екстремально недоношених новонароджених у нутрієнтах з кінця ХХ сторіччя використовують донорське грудне молоко [24].

Перше повідомлення про заснування банку грудного молока (БГМ) датовано 1909 р. Місцем відкриття першого банку став Відень, але досить швидко його наздогнав Бостон, у подальшому процес поширювався швидко [15]. У 1947 р. діяльність БГМ у Парижі вже набула наукового обґрунтування на підставі розширення знань про особливості складу грудного молока та потреб організму новонародженого у його компонентах [17, 21]. Криза популярності БГМ у світі настала у 80-х роках минулого сторіччя з поширенням епідемії ВІЛ/СНІД, відновлення їхньої діяльності стало можливим лише з появою доступних та дешевих серологічних тестів [4, 25].

Наразі у світі функціонує близько 500 БГМ, у Європі 226 з них з 28 країн об'єднано в Асоціацію. Лідером світу з поширеності мережі БГМ є Бразилія. Тут основним джерелом залучення донорок є жінки, що звертаються до консультанта з лактації з приводу надлишку грудного молока [3, 13].

У Перинатальному центрі м. Києва БГМ функціонує з 2019 р. і є вагомим складовою успіху у виходженні недоношених новонароджених. За перші роки своєї діяльності він продемонстрував вагомі результати не лише у лікуванні недоношених новонароджених, але і у збереженні грудного вигодовування доношених новонароджених, матері яких мають труднощі у становленні лактації.

Особливістю роботи БГМ Перинатального центру м. Києва, що відрізняє його від світової практики поді-

бних закладів, є домінування донорок після передчасних пологів. Це пов'язано з незначною поширеністю інформації у країні стосовно можливостей донорства та переважанням інформованих жінок саме серед породіль, що народили передчасно.

У 2022 р. діяльність Банку стикнулася з труднощами – зменшенням кількості пологів, міграцією потенційних донорок. Натомість через повномасштабну війну гальмуються процеси становлення лактації, що призводить до збільшення потреб у донорському молоці.

Мета дослідження: вивчення основних показників роботи БГМ Перинатального центру м. Києва за 2022 р. та порівняння їх з показниками попередніх періодів.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Проаналізовано звіти про діяльність БГМ КНП «Перинатальний центр м. Києва» за 2020, 2021 та 2022 рр.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

БГМ Перинатального центру функціонує у якості окремого підрозділу, що має тісні зв'язки з відділеннями спільного перебування матері та новонародженого та відділеннями другого етапу виходження недоношених новонароджених.

Серед донорок грудного молока у Перинатальному центрі абсолютну більшість становлять його пацієнтки, які отримали інформацію про можливість участі у програмі від співробітників закладу. У 2020 р. лише 3 (4,6 %) донорки з 65, у 2021 р. – 4 (5,7 %) з 70 народили в інших закладах. У 2022 р., попри військові дії, кількість донорок не зазнала змін, 68 жінок взяли участь у програмі, але з них вже 18 (26,4 %) народили в інших акушерських закладах.

Це свідчить про популяризацію ідею донорства грудного молока поза межами Перинатального центру. Її досягнуто шляхом інформування на сторінках соціальних мереж, на офіційних сайтах Центру та його партнерів. Якщо у 2020–2021 рр. провідним джерелом отримання інформації про можливість донорства були співробітники Перинатального центру, то 2022 р. переважна кількість донорок зазначала саме інтернет-джерела.

Змінилась також і мотивація донорок для участі у програмі – у перші роки функціонування Банку це було бажання допомогти у виходженні недоношених новонароджених (40–50 %), то 2022 р. провідною причиною жінки назвали прагнення допомогти іншим жінкам налагодити грудне вигодовування, уникнути використання сумішей.

Об'єм заготовленого грудного молока зменшився – від 990 л у 2020 р., 980 л у 2021 р. до 660 мл у 2022 р. Зменшення об'єму молока має пояснення, натомість

змінилась і структура його розподілу. Якщо 2020 р. реципієнтами грудного молока були 400 новонароджених, 82 % з яких становили недоношені, 2021 р. – 560 новонароджених, 74 % з них становили недоношені, то 2022 р. значно зросла кількість дітей, що отримували донорське грудне молоко, – 2010. З них лише 256 (12,7 %) немовлят були недоношеними.

Тобто протягом 2022 р., попри зменшення об'єму донорського молока, значно зросла кількість доношених новонароджених, що отримували молоко на етапі становлення лактації у матері. Зростання кількості доношених новонароджених, які у процесі становлення лактації отримували донорське грудне молоко, – вагомий результат, що відповідає соціальній ситуації.

Цікавим є спектр емоцій, які відчують жінки, чийм дітям рекомендують донорське грудне молоко, – від повного неприйняття такого заходу до визнання потреб дитини та обмеженість своїх можливостей в лактації і до повного прийняття цієї рекомендації [6, 20]. F. Loh et al. (2022) підкреслюють, що частина матерів відчують негативні емоції навіть після згоди на призначення дітям донорського грудного молока, це вимагає додаткових консультацій. Найбільш схильними до таких коливань є жінки-мусульманки, для яких важлива релігійна приналежність донорки [9].

Застосування донорського грудного молока у доношених новонароджених сприяє більш фізіологічному перебігу адаптаційних процесів, а також більш швидкому становленню лактації у матері [12, 22].

Призначення донорського грудного молока недоношеним новонародженим відіграє важливу роль не лише у попередженні некротичного ентероколіту (вдвічі), але і у зменшенні тривалості необхідного періоду парентерального годування (з 10,4 доби до 3,4 доби у середньому) та допоміжної вентиляції (з 13,7 доби до 7,3 доби), частоти бронхолегеневої дисплазії (удвічі) [1, 5, 7, 10, 14].

За весь час діяльності БГМ спостерігається тенденція до переважання серед донорок породіль, що народили передчасно та діти яких самі перебували у відділенні реанімації новонароджених і на час становлення лактації у матері були реципієнтами донорського молока, – 2020 р. це було 76 % всіх донорок, 2021 р. – 72,3 %. Цю тенденцію збережено і 2022 р. – 77 % всіх

жінок, що погодились взяти участь у програмі, були пацієнтками після передчасних пологів.

V. Soni et al. (2022) порівняли ефективність застосування донорського грудного молока від жінок, що народили вчасно та передчасно, у новонароджених з екстремально низькою масою тіла. Установлено, що вигодовування грудним молоком від жінок, що народили своєчасно, супроводжувались більш низькою частотою бронхолегеневої дисплазії, коротшим періодом транзитної втрати маси тіла, ніж від застосування молока від донорок з передчасними пологами. Динаміка набору маси тіла була однаковою в обох групах протягом перших трьох тижнів життя, від четвертого тижня була більш швидкою у групі молока від донорок після своєчасних пологів [19].

Саме породіллі після фізіологічних своєчасних пологів є основним резервом для залучення нових учасниць до програми донорства грудного молока.

Отже, БГМ Перинатального центру м. Києва попри складні соціальні умови продовжує відігравати важливу роль у покращенні якості надання допомоги як новонародженим, так і породіллям. У світовій літературі відсутні дані щодо особливостей функціонування БГМ у часи повномасштабної війни, тому наведений досвід можна вважати унікальним.

ВИСНОВКИ

1. Банк грудного молока (БГМ) Перинатального центру м. Києва продовжує відігравати свою роль у збереженні життя та здоров'я українців, відновленні нашої країни. Обсяги грудного молока, отриманого від донорок у карколомному 2022 р., були меншими, ніж у попередні роки (660 л проти 990 л), проте відзначено збільшення кількості новонароджених, які його отримали (2010 дітей 2022 р. проти 560 – 2021 р.), та переважання серед них доношених (87,3 % усіх реципієнтів 2022 р. проти 26 % – 2021 р.).

2. Серед донорок грудного молока продовжують домінувати жінки, що народили передчасно, – 77 %. Основним завданням БГМ залишається залучення до донорства жінок, що народили своєчасно. Це дозволить як збільшити об'єми донорського грудного молока, так і покращити якість його з погляду переваг для виходжування новонародженого.

Відомості про авторів

Біла Вікторія Володимирівна – канд. мед. наук, доцент, КНП «Перинатальний центр м. Києва»

ORCID: 0000-0002-3139-2313

Загородня Олександра Сергіївна – д-р мед. наук, доцент, кафедра акушерства та гінекології № 1, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ; тел.: (050) 687-32-68. E-mail: gyner2007@gmail.com

ORCID: 0000-0003-0424-8380

Барішнікова Валерія Валеріївна – перинатальний психолог, завідувачка Банку грудного молока, КНП «Перинатальний центр м. Києва»

ORCID: 0000-0001-8859-0778

Information about the authors

Bila Victoria V. – MD, PhD, Associate Professor, Kyiv Perinatal Center

ORCID: 0000-0002-3139-2313

Zahorodnia Oleksandra S. – MD, PhD, DSc, Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, National Medical University named by O. O. Bogomolets, Kyiv; tel.: (050) 687-32-68. E-mail: gyner2007@gmail.com

ORCID: 0000-0003-0424-8380

Zahorodnia Valeria V. – Perinatal Psychologist, Head of the Brest Milk Bank, Kyiv Perinatal Center

ORCID: 0000-0001-8859-0778

ПОСИЛАННЯ

- Zagorodnya O, Bila V, Chernyak I, Lazo I. Breast milk bank in Ukraine - realities and prospects. *Reproduction of women's health*. 2021;3:16-20. doi: 10.30841/2708-8731.3.2021.234220.
- Ventskivska IB, Bila W, Zagorodnia OS. Premature childbirth (Clinical lecture). *Women's health*. 2018;(4):9-13.
- Arnold LD. Global health policies that support the use of banked donor human milk: a human rights issue. *Int Breastfeed J*. 2006;1:26. doi: 10.1186/1746-4358-1-26.
- Bertino E, Peila C, Cresi F, Maggiora E, Sottemano S, Gazzolo D, et al. Donor Human Milk: Effects of Storage and Heat Treatment on Oxidative Stress Markers. *Front Pediatr*. 2018;6:253. doi: 10.3389/fped.2018.00253.
- Dicky O, Ehlinger V, Montjoux N, Gremmo-Féger G, Sizun J, Rozé JC, et al. Policy of feeding very preterm infants with their mother's own fresh expressed milk was associated with a reduced risk of bronchopulmonary dysplasia. *Acta Paediatr*. 2017;106(5):755-62. doi: 10.1111/apa.13757.
- Gelano TF, Bacha YD, Assefa N. Acceptability of donor breast milk banking, its use for feeding infants, and associated factors among mothers in eastern Ethiopia. *Int Breastfeed J*. 2018;13(23):83. doi: 10.1186/s13006-018-0163-z.
- Huang J, Zhang L, Tang J, Shi J, Qu Y, Xiong T, et al. Human milk as a protective factor for bronchopulmonary dysplasia: a systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child Fetal*. 2019;104:128-36. doi: 10.1136/archdischild-2017-314205.
- Klotz D, Jansen S, Gebauer C, Fuchs H. Handling of Breast Milk by Neonatal Units: Large Differences in Current Practices and Beliefs. *Front Pediatr*. 2018;6:235. doi: 10.3389/fped.2018.00235.
- Loh HF, Lee JR, Tan AR, Goh XL, Low YF, Ng YPM, et al. Emotional journey of Asian mothers of premature infants who received pasteurised donor human milk: a qualitative study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2022:fetalneonatal-2022-324748. doi: 10.1136/archdischild-2022-324748.
- Maffei D, Schanler RJ. Human milk is the feeding strategy to prevent necrotizing enterocolitis! *Semin Perinatol*. 2017;41(1):36-40. doi: 10.1053/j.semperi.2016.09.016.
- Meier P, Patel A, Bigger H. Human milk feedings in the neonatal intensive care unit. Diet and nutrition in critical care. New York: Springer-Verlag; 2015, p. 807-22.
- Meier P, Patel A, Esquerro-Zwiers A. Donor Human Milk Update: Evidence, Mechanisms, and Priorities for Research and Practice. *J Pediatr*. 2017;180:15-21. doi: 10.1016/j.jpeds.2016.09.027.
- Meneses TMX, Oliveira MIC, Bocolini CS. Prevalence and factors associated with breast milk donation in banks that receive human milk in primary health care units. *J Pediatr (Rio J)*. 2017;93(4):382-88. doi: 10.1016/j.jpeds.2016.09.004.
- Miller J, Tonkin E, Damarell RA, McPhee AJ, Suganuma M, Suganuma H, et al. A Systematic Review and Meta-Analysis of Human Milk Feeding and Morbidity in Very Low Birth Weight Infants. *Nutrients*. 2018;10(6):707. doi: 10.3390/nu10060707.
- Moro G. History of Milk Banking: From Origin to Present Time. *Breastfeeding Med*. 2018;13(1):34-46. doi: 10.1089/bfm.2018.29077.gem.
- Mueller E, Blaser M. Breast milk, formula, the microbiome and overweight. *Nat Rev Endocrinol*. 2018;14(9):510-11. doi: 10.1038/s41574-018-0066-5.
- Picaud JC, Buffin R. Human Milk-Treatment and Quality of Banked Human Milk. *Clin Perinatol*. 2017;44(1):95-119. doi: 10.1016/j.clp.2016.11.003.
- Quigley M, McGuire W. Formula versus donor breast milk for feeding preterm or low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;(4):CD002971. doi: 10.1002/14651858.CD002971.pub3.
- Soni V, Jain S, Chawla D, Khurana S, Rani S. Supplementation of mother's own milk with term versus preterm donor human milk: a randomized controlled trial. *Eur J Pediatr*. 2023;182(2):709-18. doi: 10.1007/s00431-022-04711-5.
- Steele C. Best Practices for Handling and Administration of Expressed Human Milk and Donor Human Milk for Hospitalized Preterm Infants. *Front Nutr*. 2018;5:76. doi: 10.3389/fnut.2018.00076.
- Simpson C, Schanler RJ, Lau C. Early introduction of oral feeding in preterm infants. *Pediatrics*. 2002;110(3):517-22. doi: 10.1542/peds.110.3.517.
- World Health Organization. Global Strategy for Infant and Young Child Feeding [Internet]. Geneva: WHO; 2003. 136 p. Available from: <http://whqlibdoc.who.int/publications/2003/9241562218.pdf>.
- Villamor-Martínez E, Pierró M, Cavallaro G, Mosca F, Villamor E. Mother's Own Milk and Bronchopulmonary Dysplasia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Pediatr*. 2019;7:224. doi: 10.3389/fped.2019.00224.
- Weaver G, Bertino E, Gebauer C, Grovslén A, Mileusnic-Milenovic R, Arslanoglu S, et al. Recommendations for the Establishment and Operation of Human Milk Banks in Europe: A Consensus Statement From the European Milk Bank Association (EMBA). *Front Pediatr*. 2019;7:53. doi: 10.3389/fped.2019.00053.
- WHO Global Programme on AIDS, United Nations Children's Fund (UNICEF). Consensus statement from the WHO/UNICEF Consultation on HIV Transmission and Breast-Feeding, Geneva, 30 April - 1 May 1992 [Internet]. Geneva: World Health Organization; 1992. Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/61014>.

Стаття надійшла до редакції 16.01.2023. – Дата першого рішення 19.01.2023. – Стаття подана до друку 21.02.2023

Захворюваність жіночого населення Чернігівської області на візуальні форми злоякісних новоутворень статевих органів: задавлені стадії та виявлення під час профілактичних оглядів

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

¹Ужгородський національний університет

²НУОЗ України імені П. Л. Шупика, м. Київ

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

⁴Чернігівський медичний центр сучасної онкології

Соціально-економічна та медико-демографічна значущість злоякісних новоутворень у жінок визначається високими показниками захворюваності та смертності жіночого населення працездатного та репродуктивного віку. Візуальні форми злоякісних новоутворень у жінок, які виявлені на ранніх стадіях розвитку, підлягають ефективному лікуванню.

Мета дослідження: визначення та аналіз показників виявлення візуальних форм злоякісних новоутворень статевих органів у задавлених стадіях та під час профілактичних оглядів у жінок Чернігівської області у динаміці п'яти років.

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. Установлено, що частка злоякісних новоутворень грудної залози у жінок, виявлених у задавлених стадіях за 2017–2021 рр., має тенденцію до скорочення (24,9–23,9 %), тоді як частка злоякісних новоутворень шийки матки, які виявлені у задавлених стадіях, має тенденцію до зростання (43,6–43,8 %). При цьому під час профілактичних оглядів у 2021 р. діагностовано тільки 29,0 % злоякісних новоутворень грудної залози та 19,1 % злоякісних новоутворень шийки матки.

Показник виявлення злоякісних новоутворень наведених локалізацій під час профілактичних оглядів за роки дослідження (2017–2021 рр.) знизився. Усі зазначені показники мають достовірні відмінності у розрізі адміністративних територій області.

Висновки. У Чернігівській області України за 2017–2021 рр. встановлено високий рівень виявлення візуальних форм злоякісних новоутворень статевих органів у задавлених стадіях та низький рівень виявлення злоякісних новоутворень під час профілактичних оглядів, що потребує удосконалення профілактичних заходів як на рівні області, так і на рівні її адміністративних територій.

Ключові слова: Чернігівська область, жіноче населення, статеві органи, злоякісні новоутворення, візуальні форми, задавлені форми, профілактичні огляди.

The morbidity of visual malignant neoplasms forms of the genital organs in the female population of Chernihiv region: late stages and diagnosis during preventive examination

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

The social economic and medical demographic significance of malignant neoplasms in women is determined by the high morbidity and mortality rates of the female population of working and reproductive periods. Visual forms of malignant neoplasms in women, which are diagnosed in the early stages, can be treated effectively.

The objective: to determine and analyze the indicators of diagnosis of visual malignant neoplasms forms of the genital organs in late stages and during preventive examinations in women of Chernihiv region in the dynamics of five years.

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

Results. It was established that the rate of female malignant breast neoplasms which were diagnosed in late stages during 2017–2021 has a tendency to decrease (24.9–23.9 %), while the frequency of malignant neoplasms of the cervix that were detected in late stages, has an upward trend (43.6–43.8 %). At the same time, only 29.0 % of breast malignant neoplasms and 19.1 % of malignant neoplasms of the cervix were diagnosed during preventive examinations in 2021.

The rate of malignant neoplasms diagnosis of the above locations during preventive examinations in the study years (2017–2021) decreased. All the indicated indicators have significant differences in the administrative territories of the region.

Conclusions. In Chernihiv region of Ukraine in 2017–2021, a high level of diagnosis of visual malignant neoplasms forms of the genital organs in late stages and a low level of detection of malignant neoplasms during preventive examinations were established, which requires improvement of preventive measures both at the regional level and at the level of administrative territory

Keywords: Chernihiv region, female population, genitals, malignant neoplasms, visual forms, late stages, preventive examinations

Злоякісні новоутворення, які відіграють провідну роль у соціально-економічних втратах держави після захворювань системи кровообігу, є не тільки проблемою охорони здоров'я, а і глобальною соціально-економічною проблемою [1–3]. Особливе місце у захворюваності населення на злоякісні новоутворення посідають злоякісні новоутворення жіночих статевих органів [4, 5]. Соціально-економічна та медико-демографічна значущість злоякісних новоутворень у жінок визначається високими показниками захворюваності та смертності відповідної категорії населення працездатного та репродуктивного віку [6, 7]. При цьому реєструють значне зростання захворюваності на рак грудної залози і рак шийки матки [8].

Доступні джерела інформації демонструють те, що у 2020 р. рак грудної залози у світі було діагностовано у 2,3 млн жінок. При цьому 685 000 жінок померли внаслідок даної хвороби. Статистичні дані свідчать про те, що на кінець 2020 р. у світі зафіксовано 7,8 млн жінок, у яких за останні п'ять років було діагностовано рак грудної залози.

Кількість втрачених років здорового життя (DALYs – Disability-Adjusted Life Year) жінками у світі з цим діагнозом перевищує відповідний показник щодо будь-якого іншого виду раку у жінок.

Рак грудної залози виявляють у жінок, які проживають у всіх країнах світу, у жінок будь-якого віку після досягнення статевої зрілості та зі зростанням рівня захворюваності у жінок більш старшого віку [9–16].

Рак шийки матки за поширеністю онкологічних захворювань серед жінок у світі посідає четверте місце. У Європі у 2018 р. серед злоякісних новоутворень у жінок рак шийки матки посідав сьоме місце як за поширеністю (11,2 на 100 тис. населення), так і за смертністю (3,8 на 100 тис.). При цьому в Україні він посідає четверте місце за поширеністю (17,1) та шосте місце – за смертністю. Необхідно відзначити, що кожні 2 хв у світі рак шийки матки забирає життя однієї жінки [17, 18].

Аналіз наукових джерел свідчить про те, що діагностика раку на ранніх стадіях розвитку підвищує ефективність терапії, збільшує шанси жінки на виживання та на застосування менш вартісних методів лікування. Виявлення раку на ранніх стадіях розвитку та ранній початок лікування сприяють значному покращенню якості життя хворих [19, 20].

Скринінг раку шийки матки – це популяційний комплекс організаційних і медичних заходів, які спрямовані на раннє виявлення передпухлинних та пухлинних захворювань шийки матки і на зниження смертності зазначеної когорти пацієнтів [21, 22].

Під час скринінгу раку шийки матки використовують низку тестів, основним із яких є цитологічне дослідження шийки матки. Регулярне його проходження жінками значно знижує ризик розвитку раку шийки матки. Рекомендується здійснювати кожні 3 роки, починаючи з 21-річного віку [23].

Необхідно зазначити, що такі локалізації злоякісних новоутворень статевих органів у жінок, як

грудні залози та шийка матки, належить до візуальних форм, тому їх мають виявляти на ранніх стадіях розвитку. При цьому дані наукової літератури свідчать про те, що висока ефективність лікування раку як грудної залози, так і шийки матки забезпечується тоді, коли захворювання виявлено на ранніх стадіях розвитку [24, 25].

Наведене вище і зумовило актуальність даного дослідження.

Мета дослідження: визначення та аналіз показників виявлення візуальних форм злоякісних новоутворень статевих органів у задованих стадіях та під час профілактичних оглядів у жінок Чернігівської області у динаміці п'яти років.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

У ході дослідження використані офіційні дані галузевої статистичної звітності за 2017–2021 рр. у розрізі адміністративних територій Чернігівської області та України.

Дослідження проводили у чотири етапи:

- *перший етап:* встановлення та аналіз частки захворювань на злоякісні новоутворення грудної залози, які виявлені у задованих стадіях;
- *другий етап:* встановлення та аналіз частки захворювань жіночого населення на злоякісні новоутворення грудної залози, які виявлені під час профілактичних оглядів;
- *третій етап:* встановлення та аналіз частки захворювань на злоякісні новоутворення шийки матки, які виявлені у задованих стадіях;
- *четвертий етап:* встановлення та аналіз частки захворювань жіночого населення та злоякісні новоутворення шийки матки, які виявлені під час профілактичних оглядів.

Чернігівська область визначена регіоном для дослідження у зв'язку з тим, що під час війни з рф вона частково знаходилася під окупацією, а частково – у зоні бойових дій. Це дасть можливість у подальшому дослідити вплив війни на стан захворюваності жіночого населення на візуальні форми злоякісних новоутворень статевих органів та своєчасність їхнього виявлення.

Були використані медико-статистичний метод та метод структурного логічного аналізу.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

На першому етапі дослідження встановлена та проаналізована частка захворювань та злоякісні новоутворення грудної залози, які були виявлені у задованих стадіях, у динаміці 2017–2021 рр. Отримані дані наведено у табл. 1.

Аналіз отриманих результатів дослідження демонструє, що частка виявлених у задованих стадіях випадків захворювання на злоякісні новоутворення грудної залози у жінок у динаміці років спостереження скоротилася з 24,9 % у 2017 р. до 23,9 % у 2021 р. з найвищим рівнем 28,8 % у 2018 р. При цьому даний показник всі роки дослідження в області є нижчим, ніж у цілому по Україні.

Частка захворювань на злоякісні новоутворення грудної залози, виявлені у задавнених стадіях, у 2017–2021 рр.

Адміністративна територія	2017		2018		2019		2020		2021	
	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%
Райони										
Бахмацький	4	30,8	2	14,3	3	25,0	1	14,3	3	23,1
Бобровицький	-	-	4	44,4	1	20,0	3	42,9	-	-
Борзнянський	2	22,2	3	50,0	2	22,2	-	-	1	14,3
Варвинський	1	16,7	1	12,5	-	-	1	11,1	2	50,0
Городнянський	3	30,0	1	10,0	-	-	1	14,3	1	20,0
Ічнянський	-	-	1	20,0	2	18,2	5	71,4	1	14,3
Козелецький	4	36,4	3	20,0	5	35,7	2	20,0	7	38,9
Коропський	1	16,7	6	66,7	1	16,7	6	54,5	1	33,3
Корюківський	-	-	3	37,5	1	14,3	-	-	3	50,0
Куликівський	3	42,9	1	12,5	2	40,0	2	50,0	1	25,0
Менський	7	53,8	1	11,1	6	46,2	3	42,9	2	40,0
Ніжинський	1	16,7	2	66,7	2	20,0	2	25,0	4	50,0
Новгород-Сіверський	3	27,3	2	33,3	1	20,0	3	100,0	-	-
Носівський	2	40,0	3	37,5	2	28,6	1	20,0	3	50,0
Прилуцький	6	66,7	3	50,0	4	36,4	3	50,0	1	14,3
Ріпкинський	3	25,0	5	38,5	3	27,3	3	33,3	3	25,0
Семенівський	2	40,0	2	50,0	-	-	1	25,0	-	-
Сновський	2	20,0	2	25,0	2	22,2	3	33,3	1	25,0
Сосницький	1	25,0	-	-	1	25,0	1	100,0	1	50,0
Срібнянський	2	50,0	3	50,0	-	-	-	-	-	-
Талалаївський	9	37,5	5	41,7	3	21,4	3	25,0	5	21,7
Чернігівський	3	42,9	2	33,3	1	20,0	4	36,4	2	33,3
Міста										
Ніжин	3	11,1	7	22,6	6	22,2	6	31,6	6	23,1
Прилуки	6	31,6	7	30,4	4	13,8	3	12,0	1	5,6
Чернігів	23	16,9	38	26,6	34	26,4	24	22,2	36	23,4
Чернігівська область	91	24,9	107	28,8	86	24,0	81	27,4	85	23,9
Україна		23,1		23,3		24,0		25,9		27,7

У 2021 р. у розрізі адміністративних територій області зазначений показник відрізняється у 8,9 раза: від 5,6 % у м. Прилуки до 50,0 % у п'яти (20,0 %) районах області. При цьому на чотирьох (16,0 %) адміністративних територіях області задавнених випадків злоякісних новоутворень грудної залози у жінок не зареєстровано.

За роки дослідження на одинадцяти (44,0 %) адміністративних територіях зареєстровано зниження даного показника, ще на одинадцяти (44,0 %) адміністративних територіях – збільшення даного показника. На решті територій – трьох (12,0 %) – показник залишився без змін.

Наступним кроком дослідження було встановлення частки захворювань жіночого населення області на злоякісні новоутворення грудної залози, виявлені під час профілактичних оглядів, у динаміці 2017–2021 рр. Отримані результати наведено у табл. 2.

Аналіз наведених у табл. 2 результатів дослідження свідчить про те, що в області частка виявлених під час профілактичних оглядів злоякісних новоутворень грудної залози скоротилася із 48,6 % у 2017 р. до 29,0 % у 2021 р. (в 1,7 раза).

У 2021 р. даний показник у розрізі адміністративних територій області відрізняється у 12,98 раза: від 7,7 % у Прилуцькому районі до 100 % у трьох (12,0 %) адміністративних територіях області. При цьому на двох (8,0 %) адміністративних територіях випадків виявлення злоякісних новоутворень грудної залози під час профілактичних оглядів не зареєстровано.

За роки дослідження зареєстровано зниження показника частки захворювань жіночого населення області на злоякісні новоутворення грудної залози, виявлені під час профілактичних оглядів, на п'ятнадцяти (60,0 %) адміністративних територіях та його збільшення на восьми (32,0 %) адміністративних територіях. На двох (8,0 %) адміністративних територіях показник залишився без змін.

Далі встановлена та проаналізована частка захворювань на злоякісні новоутворення шийки матки, виявлені у задавнених стадіях, у динаміці 2017–2021 рр. Отримані дані наведено у табл. 3.

Аналіз отриманих результатів дослідження демонструє, що рівень виявлених у задавнених стадіях ви-

Частка захворювань на злоякісні новоутворення грудної залози, виявлені під час профілактичних оглядів, у 2017–2021 рр.

Адміністративна територія	2017		2018		2019		2020		2021	
	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%
Райони										
Бахмацький	9	69,2	12	85,7	7	58,3	5	71,4	1	7,7
Бобровицький	2	100,0	3	33,3	2	40,0	4	57,1	8	100,0
Борзнянський	7	77,8	3	50,0	7	77,8	3	75,0	5	71,4
Варвинський	3	50,0	6	75,0	2	50,0	3	33,3	3	75,0
Городнянський	6	60,0	8	80,0	4	50,0	-	-	3	60,0
Ічнянський	2	50,0	4	80,0	10	90,9	2	28,6	6	85,7
Козелецький	5	45,5	8	53,3	6	42,9	5	50,0	-	-
Коропський	4	66,7	5	55,6	6	100,0	7	63,6	3	100,0
Корюківський	6	100,0	2	25,0	-	-	1	33,3	4	66,7
Куликівський	4	57,1	7	87,5	1	20,0	3	75,0	1	25,0
Менський	6	46,2	6	66,7	7	53,8	1	14,3	2	40,0
Ніжинський	5	83,3	-	-	5	50,0	4	50,0	2	25,0
Новгород-Сіверський	7	63,6	2	33,3	2	40,0	-	-	2	40,0
Носівський	2	40,0	3	37,5	5	71,4	2	40,0	2	33,3
Прилуцький	3	33,3	-	-	1	9,1	-	0,0	1	14,3
Ріпкинський	9	75,0	7	53,8	6	54,5	4	44,4	7	58,3
Семенівський	3	60,0	2	50,0	1	50,0	2	50,0	2	100,0
Сновський	6	60,0	7	87,5	7	77,8	7	77,8	3	75,0
Сосницький	3	75,0	2	100,0	3	75,0	-	-	1	50,0
Срібнянський	1	25,0	2	33,3	-	-	-	-	-	-
Талалаївський	11	45,8	7	58,3	11	78,6	6	50,0	14	60,9
Чернігівський	3	42,9	1	16,7	3	60,0	5	45,5	1	16,7
Міста										
Ніжин	18	66,7	21	67,7	19	70,4	11	57,9	16	61,5
Прилуки	7	36,8	12	52,2	17	58,6	18	72,0	13	72,2
Чернігів	46	33,8	42	29,4	36	27,9	15	13,9	3	1,9
Чернігівська область	178	48,6	172	46,2	168	46,8	108	36,5	103	29,0

падків захворювання на злоякісні новоутворення шийки матки у динаміці років дослідження мав тенденцію до зростання – з 43,6 % у 2017 р. до 43,8 % у 2021 р. з найвищим рівнем 46,5 % у 2020 р. та найнижчим рівнем 37,5 % у 2019 р. При цьому показник виявлення захворювань на злоякісні новоутворення шийки матки у давніх стадіях за всі роки дослідження в області є значно вищим, ніж у цілому по Україні.

У 2021 р. у розрізі адміністративних територій області наведений показник відрізняється у 8,9 раза: від 5,6 % у м. Прилуки до 50,0 % у п'яти (20,0 %) районах області. При цьому на чотирьох (16,0 %) адміністративних територіях області давніх випадків злоякісних новоутворень шийки матки не зареєстровано.

За роки дослідження на восьми (32,0 %) адміністративних територіях зафіксовано зниження показника реєстрації давніх випадків злоякісних новоутворень шийки матки та на восьми (32,0 %) адміністративних територіях – збільшення даного показника, на семи (28,0 %) адміністративних територіях показник не змінився. При цьому на територіях Варвинського та Куликівського районів випадків

раку шийки матки у давніх стадіях за роки дослідження не зареєстровано.

Наступним кроком дослідження було встановлення частки захворювань жіночого населення області на злоякісні новоутворення шийки матки, виявлені під час профілактичних оглядів, у динаміці 2017–2021 рр. Отримані результати наведено у табл. 4.

Аналіз наведених у табл. 4 результатів дослідження свідчить про те, що в області частка виявлених злоякісних новоутворень шийки матки під час профілактичних оглядів скоротилася із 33,3 % у 2017 р. до 19,1 % у 2021 р. (в 1,74 раза).

У 2021 р. даний показник у розрізі адміністративних територій області відрізняється у 4 рази: від 25,0 % у Талалаївському районі до 100 % на чотирьох (16,0 %) адміністративних територіях області. При цьому на дев'яти (36,0 %) адміністративних територіях випадків виявлення злоякісних новоутворень шийки матки під час профілактичних оглядів не зареєстровано.

За роки дослідження зафіксовано зниження показника частки захворювань жіночого населення області

**Частка захворювань на злоякісні новоутворення шийки матки, виявлені у давніх стадіях,
у 2017–2021 рр.**

Адміністративна територія	2017		2018		2019		2020		2021	
	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%
Райони										
Бахмацький	2	100,0	1	33,3	1	33,3	1	50,0	4	66,7
Бобровицький	1	33,3	2	100,0	1	50,0	-	-	2	50,0
Борзнянський	2	50,0	2	66,7	-	-	1	50,0	1	50,0
Варвинський	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Городнянський	3	60,0	1	50,0	1	100,0	1	50,0	-	-
Ічнянський	-	-	1	33,3	-	-	2	50,0	1	33,3
Козелецький	1	33,3	4	80,0	4	50,0	2	50,0	3	50,0
Коропський	-	-	4	80,0	-	-	1	100,0	-	-
Корюківський	1	100,0	2	66,7	1	25,0	-	-	-	-
Куликівський	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Менський	2	50,0	4	44,4	2	33,3	1	100,0	2	66,7
Ніжинський	-	-	2	100,0	-	-	-	-	1	100,0
Новгород-Сіверський	-	-	1	50,0	1	100,0	-	-	-	-
Носівський	1	25,0	1	33,3	2	40,0	1	50,0	-	-
Прилуцький	1	33,3	4	50,0	-	-	1	33,3	1	20,0
Ріпкинський	-	-	-	-	2	66,7	1	50,0	1	50,0
Семенівський	1	100,0	-	-	-	-	-	-	2	100,0
Сновський	1	50,0	1	100,0	-	-	-	-	1	50,0
Сосницький	1	100,0	-	-	1	33,3	1	50,0	-	-
Срібнянський	1	100,0	-	-	-	-	1	50,0	1	50,0
Талалаївський	1	25,0	2	40,0	4	66,7	1	50,0	2	50,0
Чернігівський	-	-	2	66,7	1	100,0	-	-	-	-
Міста										
Ніжин	4	100,0	1	50,0	3	30,0	6	54,5	1	33,3
Прилуки	3	33,3	-	-	1	11,1	2	50,0	3	60,0
Чернігів	8	42,1	11	31,4	11	52,4	10	55,6	13	41,9
Чернігівська область	34	43,6	46	42,2	36	37,5	33	46,5	39	43,8
Україна		20,0		23,0		25,5		30,3		31,3

на злоякісні новоутворення шийки матки, виявлені під час профілактичних оглядів, на десяти (40,0 %) адміністративних територіях та його збільшення – на восьми (32,0 %) адміністративних територіях, на семи (28,0 %) адміністративних територіях показник залишався у період дослідження без змін.

Необхідно зазначити, що за період дослідження на території м. Прилуки та Семенівського району виявлення раку шийки матки під час профілактичних оглядів зареєстровано не було.

Отримані у ході проведеного дослідження результати були порівняні з доступними даними за період дослідження у цілому по Україні. Аналіз результатів проведеного порівняння продемонстрував таке:

- виявлення у давніх стадіях частки захворювання на злоякісні новоутворення грудної залози у жінок Чернігівської області за всі роки дослідження є нижчим, ніж у цілому по Україні;
- виявлення у давніх стадіях частки захворювання на злоякісні новоутворення шийки матки у жінок Чернігівської області за всі роки дослідження є значно вищим, ніж у цілому по Україні.

Проведений аналіз свідчить про необхідність посилення у регіоні профілактичної роботи та формування у жінок області мотивованої схильності до регулярного проходження цільових профілактичних онкологічних оглядів.

ВИСНОВКИ

Установлено, що частка злоякісних новоутворень грудної залози у жінок, виявлених у давніх стадіях, за 2017–2021 рр. має тенденцію до скорочення (24,9–23,9 %), у той час як частка злоякісних новоутворень шийки матки, виявлених у давніх стадіях, має тенденцію до зростання (43,6–43,8 %). При цьому під час профілактичних оглядів у 2021 р. виявляли тільки 29,0 % злоякісних новоутворень грудної залози та 19,1 % злоякісних новоутворень шийки матки.

Показник виявлення злоякісних новоутворень зазначених локалізацій під час профілактичних оглядів за роки дослідження (2017–2021 рр.) знизився. Усі наведені показники мають достовірні відмінності у розрізі адміністративних територій області.

Частка захворювань на злоякісні новоутворення шийки матки, виявлені під час профілактичних оглядів, у 2017–2021 рр.

Адміністративна територія	2017		2018		2019		2020		2021	
	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%
Райони										
Бахмацький	-	-	2	66,7	2	66,7	1	50,0	-	-
Бобровицький	1	33,3	-	-	1	50,0	2	100,0	-	-
Борзнянський	2	50,0	1	33,3	-	-	1	50,0	1	50,0
Варвинський	-	-	-	-	-	-	-	-	1	100,0
Городнянський	1	20,0	-	-	-	-	1	50,0	1	100,0
Ічнянський	2	100,0	2	66,7	2	100,0	2	50,0	2	66,7
Козелецький	2	66,7	2	40,0	2	25,0	2	50,0	-	-
Коропський	-	-	1	20,0	1	100,0	-	-	2	100,0
Корюківський	-	-	1	33,3	1	25,0	1	100,0	-	-
Куликівський	2	100,0	2	50,0	3	100,0	1	100,0	-	-
Менський	4	100,0	4	44,4	3	50,0	-	-	1	33,3
Ніжинський	2	66,7	-	-	-	-	1	50,0	-	-
Новгород-Сіверський	-	-	1	50,0	-	-	1	50,0	1	100,0
Носівський	3	75,0	-	-	-	-	1	50,0	-	-
Прилуцький	1	33,3	-	-	-	-	2	66,7	2	40,0
Ріпкинський	-	-	-	-	1	33,3	-	-	1	50,0
Семенівський	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Сновський	1	50,0	-	-	2	100,0	-	-	1	50,0
Сосницький	-	-	-	-	2	66,7	2	100,0	-	-
Срібнянський	-	-	-	-	-	-	-	-	2	100,0
Талалаївський	2	50,0	1	20,0	-	-	1	50,0	1	25,0
Чернігівський	-	-	1	33,3	-	-	-	-	-	-
Міста										
Ніжин	1	25,0	1	50,0	4	40,0	4	36,4	1	33,3
Прилуки	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Чернігів	2	10,5	9	25,7	1	4,8	2	11,1	-	-
Чернігівська область	26	33,3	28	25,7	25	26,0	25	35,2	17	19,1

Високий рівень виявлення візуальних форм злоякісних новоутворень статевих органів у давніх стадіях та низький рівень виявлення злоякісних новоутворень під час профілактичних оглядів потребує

удосконалення профілактичних заходів як на рівні області, так і на рівні її адміністративних територій.

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 Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика; 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 Національного медичного університету 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. – PhD, 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. Mykhailovych Yul, Zhurbenko AV. Otsinka vykonannya biudzhetnoi onkologichnoi prohramy. Praktychnyi aspekt i filosofii rishennia. Klinichna onkologhiia. 2017;27(3):6-10.
2. Fedorenko ZP, Hulak LO, Horokh YeL. Cancer vs. Ukraine, 2008-2009 Illness, mortality, indicators of the oncological service diality. Bull Nuts. cancer registry of Ukraine No. 11. Kyiv; 2010. 112 s.
3. Shevchenko AI, Kolesnik OP, Shevchenko NF. Onkologhiia: pidruchnyk. Vinnytsia: Nova Knyha; 2020. 488 p.
4. Fedorenko ZP, Gulak LO, Mikhalovich YuY, Gorokh EL, Rizhov AYU, Sumkina OV, et al. Cancer in Ukraine, 2018-2019 Characteristics of the onco-epidemiological process: a camp for oncological additional care [Internet]. Bulletin of the National Cancer Registry No. 21 Cancer in Ukraine, 2018-2019. Kyiv; 2020. Available from: http://www.ncru.inf.ua/publications/BULL_21/PDF/vstup.pdf.
5. Terenda NO, Handziuk NM. Retrospektyvne doslidzhennia onkohinekolohichnoi patolohii u 2015–2019 rokakh. Visnyk sotsialnoi hihieny orhanizatsii okhorony zdorovia Ukr. 2021;87(1):11-4.
6. Pulnyi Yu, Panfilova H. Doslidzhennia onkoprofilii naselennia Ukrainy za danymi natsionalnoho kantser-reiestru. Hraal nauky. 2021;(1):474-8. doi: 10.36074/grail-of-science.19.02.2021.101.
7. DeSantis CE, Bray F, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Anderson BO, Jemal A. International Variation in Female Breast Cancer Incidence and Mortality Rates. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2015;24(10):1495-506. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-15-0535.
8. Tolstanov OK, Didyk IV. Poshyrenist novoutvoren ta suchasni vitchyzniani zasady nadання medychnoi dopomohy khvorym onkologichnoho profilii (ohliad literatury). Ukr med chasopys. 2016;112(2):88-92.
9. Stoltenberg M, Spence D, Daubman BR, Greaves N, Edwards R, Bromfield B, et al. The central role of provider training in implementing resource-stratified guidelines for palliative care in low-income and middle-income countries: Lessons from the Jamaica Cancer Care and Research Institute in the Caribbean and Universidad Católica in Latin America. Cancer. 2020;126(10):2448-57. doi: 10.1002/cncr.32857.
10. Ginsburg O, Yip CH, Brooks A, Cabanes A, Caleffi M, Dunstan Yataco JA, et al. Breast cancer early detection: A phased approach to implementation. Cancer. 2020;126(10):2379-93. doi: 10.1002/cncr.32887.
11. Mutebi M, Anderson BO, Duggan C, Adebamowo C, Agarwal G, Ali Z, et al. Breast cancer treatment: A phased approach to implementation. Cancer. 2020;126(10):2365-78. doi: 10.1002/cncr.32910.
12. Velazquez BA, Jimenez MG, Rodriguez NM, Ilbawi AM, Migliore A, Shulman LN. Defining priority medical devices for cancer management: a WHO initiative. Lancet Oncol. 2018;19(12):e709-19. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30658-2.
13. Ilbawi AM, Velazquez-Berumen A. World Health Organization List of Priority Medical Devices for Cancer Management to Promote Universal Coverage. Clin Lab Med. 2018;38(1):151-60. doi: 10.1016/j.cll.2017.10.012.
14. McCormack V, McKenzie F, Foerster M, Zietsman A, Galukande M, Adisa C, et al. Breast cancer survival and survival gap apportionment in sub-Saharan Africa (ABC-DO): a prospective cohort study. Lancet Glob Health. 2020;8(9):e1203-12. doi: 10.1016/S2214-109X(20)30261-8.
15. Rositch AF, Unger-Saldaña K, DeBoer RJ, Ng'ang'a A, Weiner BJ. The role of dissemination and implementation science in global breast cancer control programs: Frameworks, methods, and examples. Cancer. 2020;126(10):2394-404. doi: 10.1002/cncr.32877.
16. Wild CP, Weiderpass E, Stewart BW, editors World Cancer Report: Cancer Research for Cancer Prevention. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer [Internet]. 2020. Available from: <http://publications.iarc.fr/586>.
17. Chan CK, Aimagambetova G, Ukybassova T, Kongrtay K, Azizan A. Human Papillomavirus Infection and Cervical Cancer: Epidemiology, Screening, and Vaccination-Review of Current Perspectives. J Oncol. 2019;2019:3257939. doi: 10.1155/2019/3257939.
18. World Health Organization. Comprehensive Cervical Cancer Control: A Guide to Essential Practice: 2nd ed. Geneva: WHO; 2014. 364 p.
19. Chrysostomou AC, Stylianiou DC, Constantinidou A, Kostrikis LG. Cervical Cancer Screening Programs in Europe: The Transition Towards HPV Vaccination and Population-Based HPV Testing. Viruses. 2018;10(12):729. doi: 10.3390/v10120729.
20. Bruni L, Albero G, Serrano B, Mena M, Gomez D, Munoz J, et al. ICO/IARC Information Centre on HPV and Cancer (HPV Information Centre) Human Papillomavirus and Related Diseases Report in EUROPE: summary report [Internet]. Spain: on Centre Institut Català d'Oncologia; 2018. 314 p. Available from: <http://www.hpvcentre.net>.
21. Brisson M, Kim JJ, Canfell K, Drolet M, Gingras G, Burger EA, et al. Impact of HPV vaccination and cervical screening on cervical cancer elimination: a comparative modelling analysis in 78 low-income and lower-middle-income countries. Lancet. 2020;395(10224):575-90. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30068-4.
22. Mezei AK, Armstrong HL, Pedersen HN, Campos NG, Mitchell SM, Sekikubo M, et al. Cost-effectiveness of cervical cancer screening methods in low- and middle-income countries: A systematic review. Int J Cancer. 2017;141(3):437-46. doi: 10.1002/ijc.30695.
23. Ogilvie GS, van Niekerk D, Kraiden M, Smith LW, Cook D, Gondara L, et al. Effect of Screening With Primary Cervical HPV Testing vs Cytology Testing on High-grade Cervical Intraepithelial Neoplasia at 48 Months: The HPV FOCAL Randomized Clinical Trial. JAMA. 2018;320(1):43-52. doi: 10.1001/jama.2018.7464.
24. World Health Organization. Regional Office for South-East Asia. (2018) . WHO STEPS survey: step towards a healthier world: monitoring noncommunicable diseases and their risk factors [Internet]. Geneva: WHO. 8 p. Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/275391>.
25. Smith M, Gertig D, Hall M, Simms K, Lew J-B, Malloy M, et al. Transitioning from cytology-based screening to HPV-based screening at longer intervals: implications for resource use. BMC Health Serv Res. 2016;16(1):147. doi:10.1186/s12913-016-1375-9.

Стаття надійшла до редакції 22.11.2022. – Дата першого рішення 30.11.2022. – Стаття подана до друку 28.12.2022

The importance of the genital tract microflora in the endometriosis development

L. V. Pakharenko, I. O. Basiuha, V. M. Zhurakivskyi, O. M. Lasytchuk, N. Ya. Kurtash

Ivano-Frankivsk National Medical University

Endometriosis is a common pathology among women of reproductive age. In the pathogenesis of its development a great importance is paid to the process of regulation of estrogens and other sex hormones, the implementation of the immune response at the general and local levels, the inflammatory response, and genetic background. In recent years, the role of the microbiota in different parts of the genital tract of the female organism has been studied not only from the standard approach of inflammatory diseases research of the reproductive organs and pathological vaginal discharge, but its contribution into the development of other gynecological diseases, in particular endometriosis, is presented.

The article is devoted to a review of scientific publications about researches devoted to the significance of the genital tract microflora in the pathophysiology of endometriosis. The article presents the concepts of states of eubiosis and dysbiosis, describes the features of the microflora of the lower (vagina, cervix) and upper parts (uterus, fallopian tubes) of the genital tract in healthy women. The data on the importance of *Lactobacillus* in maintaining an optimal state of acidity in the vaginal environment are presented.

The difference in the composition of the microbiota of the vagina, cervical mucus, uterine cavity and peritoneal fluid in women with and without endometriosis is revealed. The pathogenetic mechanisms of the role of the microbiota in the processes of endometriosis pathogenesis, namely, the regulation of the immune response and inflammation processes in this pathology, are described. It has been shown that in women with endometriosis there are differences in the microflora composition of the vagina, cervix, uterine cavity, peritoneal fluid, manifested by a decreased concentration of *Lactobacillus* and the presence of a variety of other microorganisms in relation to healthy women. The data about the role of gut microflora in patients with this pathology are also presented. The results of research about the diagnosis of various stages of endometriosis by studying the composition of the genital tract microbiota are described.

Keywords: endometriosis, pathogenesis, vagina, uterus, microbiota, microorganisms, vaginal microflora, microbiome.

Значення мікрофлори генітального тракту у розвитку ендометріозу

Л. В. Пахаренко, І. О. Басюга, В. М. Жураківський, О. М. Ласитчук, Н. Я. Курташ

Ендометріоз є поширеною патологією серед жінок репродуктивного віку. У патогенезі його розвитку важливе значення надається процесу регуляції естрогенів та інших статевих гормонів, реалізації імунної відповіді на загальному та локальному рівнях, запальній реакції, генетичному підґрунті. Останніми роками вивчається роль мікробіоти у різних відділах генітального тракту жіночого організму не тільки з позиції вивчення запальних захворювань репродуктивних органів та патологічних вагінальних виділень, але й виникнення та розвитку іншої гінекологічної патології, зокрема ендометріозу.

Стаття присвячена огляду наукових публікацій про значення мікрофлори генітального тракту у патофізіології ендометріозу. У статті наведено поняття станів еубіозу та дисбіозу, описані особливості мікрофлори нижнього (піхва, шийка матки) та верхнього (матка, маткові труби) відділів генітального тракту у здорових жінок. Представлено дані важливості *Lactobacillus* у підтриманні оптимального стану кислотності у піхвовому середовищі.

Детально розглянуті питання відмінності складу мікробіоти піхви, цервікального слизу, порожнини матки та перитонеальної рідини у жінок з та без ендометріозу. Наведено патогенетичні механізми ролі мікробіоти у процесах патогенезу ендометріозу, а саме – регуляції імунної відповіді та процесів запалення за даної патології. Зазначено, що у жінок з ендометріозом існують відмінності у складі мікрофлори піхви, шийки матки, порожнини матки, перитонеальної рідини, які проявляються зменшенням концентрації *Lactobacillus* та наявністю різноманіття інших мікроорганізмів щодо здорових жінок. Також представлено дані про роль мікрофлори кишечника у хворих із даною патологією. Описано результати досліджень стосовно діагностики різних стадій ендометріозу за допомогою вивчення складу мікробіоти генітального тракту.

Ключові слова: ендометріоз, патогенез, піхва, матка, мікробіота, мікроорганізми, вагінальна мікрофлора, мікробіом.

Microbiota of a woman's genital tract reflects the state of her gynecological and reproductive health [1]. Eubiosis means the state a healthy and balanced ecosystem. In the upper part of the genital tract it is characterized by the presence of >90 % *Lactobacillus* spp., *Bacteroides*, *Bifidobacterium*, *Pseudomonas*, a low microbial load, the ability to restore tissues, moderate immune stimulation, and in the lower part of the genital tract – a slight diver-

sity (α - β) of microflora, the dominance of *Lactobacillus* which corresponds to I, II, III and V types of microbial communities in the vaginal environment according to J. Ravel et al. [2].

Several types of microorganisms are included into the vaginal microbiota. The dominance of various species of *Lactobacillus* in the lower part of the genital tract is a sign of the health of the female reproductive system [3].

In healthy women a small variety of these microorganisms was found in the vagina [2, 4]. *Lactobacillus* provide stability of the vaginal environment [1, 2, 3, 5, 6]. However, the diversity of the composition of the vaginal microbiome is really large. The results of a metagenomic analysis of the vaginal microbiome of healthy women in the Chinese population, obtained by F. Liu et al., determined 111 types of microorganisms [7].

Lactobacillus contribute to the prevention of genital infections by maintaining optimal acidity in the vaginal environment [8, 9]. This is ensured by the fact that *Lactobacillus* and other enzymatic microorganisms synthesize lactic acid [6], for the production of which *Lactobacillus* use glycogen [4, 7]. In addition, a significant number of microorganisms in the vagina, including *Lactobacillus*, secrete amylase, which breaks down glycogen into simpler compounds that support the vital activity of bacterial populations [6].

Estrogen and progesterone also affect the composition of the vaginal microflora. Estrogens contribute to the accumulation of glycogen through the proliferation of vaginal epithelial cells. Progesterone promotes the lysis of vaginal epithelial cells and the release of glycogen, maintaining the pH of the vagina [10]. The mechanisms of the role of estrogens in vaginal immunity are still unclear [9]. However, scientists have established a connection between the immune system and the vaginal microbiota [9, 11].

There are endo- and exogenous factors that lead to changes in the composition of vaginal microflora – menstrual cycle, pregnancy, age, ethnicity, race, use of contraceptives, sexual activity, etc. [2, 5, 6, 8, 10, 12]. However, the results of B. Chaban et al. research demonstrated that during the menstrual cycle in healthy women the composition of the vaginal microbiota remains relatively stable [13].

A difference in the composition of microbial communities in the cervical canal, uterus, fallopian tubes, and peritoneal fluid compared to the vagina was found [14]. *Lactobacillus* also predominate in cervical mucus, but their percentage relative to the vagina is less [15]. According to the literature review, it was established that *Lactobacillus* species predominate, except for the vagina, in endometrium. Greater variability of *Lactobacillus* is observed in fallopian tubes and ovaries compared to the lower parts of the genital tract [2].

The uterine cavity is not sterile, as it was thought until recently. However, studies indicate that the microbial biomass of the endometrium is 100-10,000 times less than the bacterial content of the vagina [16]. I. Moreno et al. divided the endometrial microbiota into categories: *Lactobacillus* dominant (LD), in which the content of *Lactobacillus* spp. is >90%, and non-*Lactobacillus* dominant (NLD), which is characterized by the proportion of *Lactobacillus* spp. at the level of <90% and the rate of other bacteria is >10% [17]. The scientists have found that the microbial composition of the uterus differs from the vagina and contains up to 191 operational taxonomic units [17].

Dysbiosis is a non-homeostatic condition, the signs of which in the upper parts of the genital tract are a decrease in the content of *Lactobacillus* spp. (NLD) to less than 90 %, the detection of *Staphylococcus* spp., *Enterobacter* spp., a significant microbial load (infection), tissue dam-

age, immune stimulation [2]. In the lower parts, signs of dysbiosis are a significant diversity of microorganisms, the presence of type IV microbial community (*Anaerobes* species, *Gardnerella*, *Prevotella*, *Atopobium*) [2].

Bacterial vaginosis and anaerobic polybacterial dysbacteriosis are the most common changes in the vaginal microbiome [18]. Vaginal dysbiosis is known to be associated with increased sensitivity and susceptibility to human immunodeficiency virus, transmission of human immunodeficiency virus and other sexually transmitted microorganisms, an increased risk of development of inflammatory processes of the female genital organs, preterm labor, maternal infections during pregnancy and neonatal infections [18].

It has been established that the gut microbiota affects the intestinal environment, which influence on the distant organs [19]. Thus, changes in the composition of the gut microbiota can contribute to the development of such gynecological pathologies as polycystic ovary syndrome, endometriosis, and cancer [19, 20].

Endometriosis is a hormonally depended gynecological pathology, which is diagnosed in approximately 10 % of women in reproductive age. The reason of the pathology is the growth of the endometrium outside the uterine cavity [21]. The main symptoms of endometriosis are chronic pelvic pain, infertility, menstrual cycle disorders, and so on [22].

It was found that changes in estrogen metabolism lead not only to the development of endometriosis, but also they contribute to inflammation of the endometrium, changes in the vaginal microbiota, and genetic factors play an important role in the pathogenesis of the disease [23].

Researchers believe that the NLD microbiota is not only associated with adverse pregnancy outcomes or bacterial vaginosis, but can provoke an inflammatory response in the endometrium, which is one of the main factors in the development of endometriosis, so it should be considered that the changed endometrial microbiota or the dominance of NLD is related to this pathology [17].

The mechanisms of endometriosis, namely, disorders in the immunoregulatory functions of the microbiota due to dysbacteriosis have a lot of common signs with such diseases as inflammatory bowel disease, psoriasis, arthritis, and cancer [24]. It is known that dysbiosis in the intestines and vagina leads to changes in the functioning of the immune system, namely, to an increase of pro-inflammatory cytokines, damage of immune cells, which plays a role in the pathogenesis of endometriosis [24]. Immune dysregulation can subsequently contribute to the appearance of a chronic inflammatory process, which together with the activation of mechanisms of adhesion and angiogenesis, leads to the progression of endometriosis [24].

One of the explanations for the occurrence of endometriosis is the theory of the retrograde menstrual blood flow through the fallopian tubes to the abdominal cavity. The difference in the immune response in the peritoneal environment may be a hypothesis why in some cases endometrioid lesions appear, in particular, on the intestine and peritoneum [25, 26, 27, 28]. A more pronounced immune response will be in the cases of the intestinal dysbacteriosis, because intestinal bacteria stimulate neutrophils, acti-

vate CD4 T-cells, while the barrier function is disturbed, the release of microbial metabolites occurs, and this leads to inflammatory changes, an increase in the number of peritoneal macrophages, the ability of which is somewhat limited in phagocytosis of new implanted endometrial foci, thus a long-term inflammatory process develops, the persistence of foci and progression of endometriosis occurs [25, 26, 29, 30].

A study of W. Wei et al. indicates that there is a difference in the composition of the microbiota in different parts of the reproductive tract in women with endometriosis. In the lower parts, in particular, in the lower third of the vagina and the posterior vault, *Lactobacillus* predominate. Starting from the cervix and in the upper parts of the genital tract (endometrium, peritoneal fluid), a more pronounced diversity in the composition of the microbiota was found, namely, an increase in the number of operational taxonomic units, which may indicate the presence of a bacterial component in the development of the disease [31].

The association between the bacterial factor and endometriosis is emphasized by the studies of the groups of scientists W. C. Lin et al. and F. W. Tai et al., which demonstrated that women with infectious processes of the lower part of the genital tract or inflammatory processes of the internal genital organs in the anamnesis have an increased risk of endometriosis in 2-3 times [32, 33]. The results of the study of J. Kunaseth et al. confirm a similar proportion of *Lactobacillus* in the composition of the microbiota of the vaginal environment in women with adenomyosis (51.20 %) and women without adenomyosis (50.54 %) [34]. However, scientists have found an increased number of operational taxonomic units of vaginal microorganisms such as *Alloscardovia*, *Oscillospirales*, *Ruminococcaceae*, *UCG_002*, *Oscillospiraceae*, *Enhydrobacter*, *Megamonas*, *Moraxellaceae*, *Subdoligranulum*, *Selenomonadaceae* and *Faecalibacterium* in patients with adenomyosis [34].

The study of the vaginal microbiota for the determination of the endometriosis stage according to the updated recommendations of the American Society for Reproductive Medicine (revised American Society for Reproductive Medicine) is being considered. It was found that the vaginal and gut microbiota is associated with the degree of endometriosis and the presence of 1-2 stages of endometriosis can be most accurately assumed than 3-4 stages. At the same time, the operational anaerobic unit from the genus *Anaerococcus* was found to be the greatest prognostic criterion for establishing the stages of the disease [35].

It was found that women with endometriosis/adenomyosis and clinical manifestations of chronic pelvic pain had an increased number of *Clostridium butyricum*, *Clostridium disporicum*, *Alloscardovia omnicoles*, *Veillonella montpellierensis* in the vaginal environment compared to women with chronic pelvic pain without endometriosis/adenomyosis and women without chronic pelvic pain [36]. The presence of such microorganisms as *Clostridium butyricum*, *Clostridium disporicum*, *Alloscardovia omnicoles* and *Veillonella montpellierensis* in the vaginal environment, as well as the simultaneous deficiency of *Lactobacillus jensenii*, *Lactobacillus reuteri* and *Lactobacillus iners* can be considered as potential pathogens and markers

of chronic pelvic pain that occurs in women with the background of endometriosis/adenomyosis. When the relative amount of *Clostridium disporicum* exceeds 0.001105 % and *Lactobacillus reuteri* is less than 0.1911349 %, the differential diagnostic sensitivity and specificity are 81.08 % and 52.0 %, respectively. When CA125 in blood serum is included in the diagnostic algorithm, the sensitivity of the method increases to 89.19 %, but the specificity remains unchanged at the level of 52.0 % [36].

In women with endometriosis there is a tendency to the increased concentration of Firmicutes pathogens and a decreased in the content of Actinobacteria and Bacteroides bacteria in the cervix. In the late stages of endometriosis, deep infiltrative endometriosis, the presence of a high level of CA125, as well as in patients with a pronounced pain syndrome and infertility caused by endometriosis, there is an unstable content of *Lactobacillus* in the cervical canal in combination with an increase in the level of Streptococci and a decrease in the content of microorganisms of the *Dialister* group [37]. The study of K. Akiyama et al. presents that although *Lactobacillus* spp. prevailed in the cervical mucus in women with endometriosis, there was an increased content of such pathogens as *Corynebacterium*, *Enterobacteriaceae*, *Flavobacterium*, *Pseudomonas* and *Streptococcus* in the patients. Of these microorganisms, the highest concentration was determined for *Enterobacteriaceae* and *Streptococcus* [38]. A group of scientists head by B. Ata established that in the cervical environment in patients with III-IV stages of endometriosis there is an increased content of pathogenic bacteria (*Gardnerella*, *Shigella*, *Streptococcus*, *Escherichia*, *Ureaplasma*) [39].

In patients with endometriosis compared to healthy women there are changes in endometrial microbiota composition. Thus, there is a decrease in the concentration of *Lactobacilli* in the endometrium and an increase in the number of pathogens that contribute to the development of bacterial vaginosis and the high concentration of opportunistic bacteria are determined in the patients with endometriosis [24]. In women with endometriosis among the bacterial taxa in the endometrium microbiota gram-positive (*Actinobacteria* phylum, *Streptococcaceae*) and gram-negative microorganisms (*Oxalobacteria*, *Tepidimonas*) are often detected, while in patients with a pain syndrome that is not related to endometriosis, which was confirmed during surgery interventions, and persons with other benign gynecological pathology, often gram-negative pathogens (group *Burkholderiaceae* and *Ralstonia*) are established [40]. The endometrial microbiota in endometriosis is enriched by *Actinobacteria* phylum, *Oxalobacteriaceae* and *Streptococcaceae* families, and *Tepidomonas* genus relative to symptomatic patients without endometriosis [40].

In the women with endometriosis in the peritoneal fluid according to the results of W. Yaun et al. study the slight changes in the microbiota in relation to such pathogens as *Acidovorax*, *Devosia*, *Methylobacterium*, *Phascolarctobacterium*, *Streptococcus* was found [41], and research of S-R. Lee et al. indicates an increased content of *Acinetobacter*, *Pseudomonas*, *Streptococcus*, and *Enhydrobacter* and a reduced number of *Propionibacterium*, *Actinomyces*, and *Rothia* relative to control women [42].

However, scientific data regarding the importance of the microbiota of the genital tract in the genesis of endometriosis are controversial. According to the research of S. Hernandez et al. a similar composition of microorganisms in the vaginal environment, eutopic endometrium and endometrioid foci, consisting of *Lactobacillus*, *Gardnerella*, *Streptococcus* and *Prevotella*, was found between healthy women and patients with endometriosis. However, deep endometriosis foci have been detected to have a dissimilar bacterial composition with a lower number of *Lactobacillus* and a higher number of *Alishewanella*, *Enterococcus*, and *Pseudomonas* [43].

More and more studies are finding a relation between gut microbiota and endometriosis. Gut microflora can play a role in the mechanisms of endometriosis development through the processes of estrogen regulation and immune inflammation [26, 44, 45]. The studies on the animals suggest a two-way relationship between the gut microbiota and the onset and progression of endometriosis [23]. It was established that the assessment of the state of the gut microbiota is more informative for the diagnosis of endometriosis than the composition of the microbiota of the cervix [46].

Thus, it remains important to study the role of the genital tract microbiota in the development of endometriosis, which is confirmed by many researches.

Information about the authors

Pakharenko Lyudmyla V. – MD, PhD, DSc, Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Ivano-Frankivsk National Medical University; tel.: (0342) 53-32-95. *E-mail: ludapak@ukr.net*

ORCID: 0000-0003-4774-8326

Basiuha Iryna O. – MD, PhD, Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Ivano-Frankivsk National Medical University; tel.: (0342) 53-32-95. *E-mail: irusja_b@ukr.net*

ORCID: 0000-0002-4205-386X

Zhurakivskiyi Viktor M. – MD, PhD, Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Ivano-Frankivsk National Medical University; tel.: (0342) 53-32-95. *E-mail: zhurakivskiyi_v@ukr.net*

ORCID: 0000-0002-8628-5507

Lasytchuk Oksana M. – MD, PhD, Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Ivano-Frankivsk National Medical University; tel.: (0342) 53-32-95. *E-mail: lasytchuk.oksana71@gmail.com*

ORCID: 0000-0002-0557-1350

Kurtash Natliia Ya. – MD, PhD, Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Ivano-Frankivsk National Medical University; tel.: (0342) 53-32-95. *E-mail: tasha_9@ukr.net*

ORCID: 0000-0003-4538-8734

Відомості про авторів

Пахаренко Людмила Володимирівна – д-р мед. наук, проф., кафедра акушерства та гінекології, Івано-Франківський національний медичний університет; тел.: (0342) 53-32-95. *E-mail: ludapak@ukr.net*

ORCID: 0000-0003-4774-8326

Басюга Ірина Омелянівна – канд. мед. наук, доцент, кафедра акушерства та гінекології, Івано-Франківський національний медичний університет; тел.: (0342) 53-32-95. *E-mail: irusja_b@ukr.net*

ORCID: 0000-0002-4205-386X

Жураківський Віктор Миколайович – канд. мед. наук, доцент, кафедра акушерства та гінекології, Івано-Франківський національний медичний університет; тел.: (0342) 53-32-95. *E-mail: zhurakivskiyi_v@ukr.net*

ORCID: 0000-0002-8628-5507

Ласитчук Оксана Миколаївна – канд. мед. наук, доцент, кафедра акушерства та гінекології, Івано-Франківський національний медичний університет; тел.: (0342) 53-32-95. *E-mail: lasytchuk.oksana71@gmail.com*

ORCID: 0000-0002-0557-1350

Курташ Наталія Ярославівна – канд. мед. наук, доцент, кафедра акушерства та гінекології, Івано-Франківський національний медичний університет; тел.: (0342) 53-32-95. *E-mail: tasha_9@ukr.net*

ORCID: 0000-0003-4538-8734

REFERENCES

- Zhu B, Tao Z, Edupuganti L, Serrano MG, Buck GA. Roles of the Microbiota of the Female Reproductive Tract in Gynecological and Reproductive Health. *Microbiol Mol Biol Rev.* 2022;86(4):e0018121. doi: 10.1128/mmb.00181-21.
- Punzón-Jiménez P, Labarta E. The impact of the female genital tract microbiome in women health and reproduction: a review. *J Assist Reprod Genet.* 2021;38(10):2519-41. doi: 10.1007/s10815-021-02247-5.
- Nunn KL, Clair GC, Adkins JN, Engbrecht K, Fillmore T, Forney LJ. Amylases in the Human Vagina. *mSphere.* 2020;5(6):e00943-20. doi: 10.1128/mSphere.00943-20.
- Cheng L, Gao Y, Xia Q, Wang H, Xie X, Liu Y, et al. Reproductive tract microbiota of women in childbearing age shifts upon gynecological infections and menstrual cycle. *BMC Microbiol.* 2021;21(1):252. doi: 10.1186/s12866-021-02300-4.
- Saraf VS, Sheikh SA, Ahmad A, Gillevet PM, Bokhari H, Javed S. Vaginal microbiome: normalcy vs dysbiosis. *Arch Microbiol.* 2021;203(7):3793-802. doi: 10.1007/s00203-021-02414-3.
- Buchta V. Vaginal microbiome. *Ceska Gynekol.* 2018;83(5):371-9.
- Liu F, Zhou Y, Zhu L, Wang Z, Ma L, He Y, Fu P. Comparative metagenomic analysis of the vaginal microbiome in healthy women. *Synth Syst Biotechnol.* 2021;6(2):77-84. doi: 10.1016/j.synbio.2021.04.002.
- Chopra C, Bhushan I, Mehta M, Koushal T, Gupta A, Sharma S, Kumar M, et al. Vaginal microbiome: considerations for reproductive health. *Future Microbiol.* 2022;17:1501-13. doi: 10.2217/fmb-2022-0112.
- Villa P, Cipolla C, D'Ippolito S, Amar ID, Shachor M, Ingravalle F, Scaldaferrri F, Puca P, Di Simone N, Scambia G. The interplay between immune system and microbiota in gynecological diseases: a narrative review. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2020;24(10):5676-90. doi: 10.26355/eurrev.202005.21359.
- Shen L, Zhang W, Yuan Y, Zhu W, Shang A. Vaginal microecological characteristics of women in different physiological and pathological period. *Front Cell Infect Microbiol.* 2022;12:959793. doi: 10.3389/fcimb.2022.959793.
- Gholiof M, Adamson-De Luca E, Wessels JM. The female reproductive tract microbiotas, inflammation, and gynecological conditions. *Front Reprod Health.* 2022;4:963752. doi: 10.3389/frph.2022.963752.
- Pramanick R, Parab S, Mayadeo N, Warke H, Aranha C. Cross sectional analysis of vaginal *Lactobacillus* in asymptomatic women of reproductive age in Mumbai, India. *J Infect Dev Ctries.* 2018;12(12):1096-104. doi: 10.3855/jidc.10154.

13. Chaban B, Links MG, Jayaprakash TP, Wagner EC, Bourque DK, Lohn Z, et al. Characterization of the vaginal microbiota of healthy Canadian women through the menstrual cycle. *Microbiome*. 2014;2:23. doi: 10.1186/2049-2618-2-23.
14. Chen C, Song X, Wei W, Zhong H, Dai J, Lan Z, Li F, et al. The microbiota continuum along the female reproductive tract and its relation to uterine-related diseases. *Nat Commun*. 2017;8(1):875. doi: 10.1038/s41467-017-00901-0.
15. Chen S, Gu Z, Zhang W, Jia S, Wu Y, Zheng P, et al. Microbiome of the lower genital tract in Chinese women with endometriosis by 16s-rRNA sequencing technique: a pilot study. *Ann Transl Med*. 2020;8:1440. doi: 10.21037/atm-20-1309.
16. Baker JM, Chase DM, Herbst-Kralovetz MM. Uterine Microbiota: residents, tourists, or invaders? *Front Immunol*. 2018;9:1-16. doi: 10.3389/fimmu.2018.00208.
17. Moreno I, Codoñer FM, Vilella F, Valbuena D, Martínez-Blanch JF, Jiménez-Almazán J, et al. Evidence that the endometrial microbiota has an effect on implantation success or failure. *Am J Obstet Gynecol*. 2016;215(6):684-703. doi: 10.1016/j.ajog.2016.09.075.
18. van de Wijgert JHMM, Jaspers V. The global health impact of vaginal dysbiosis. *Res Microbiol*. 2017;168(9-10):859-64. doi: 10.1016/j.resmic.2017.02.003.
19. Qi X, Yun C, Pang Y, Qiao J. The impact of the gut microbiota on the reproductive and metabolic endocrine system. *Gut Microbes*. 2021;13(1):1-21. doi: 10.1080/19490976.2021.1894070.
20. Svensson A, Brunkwall L, Roth B, Orho-Melander M, Ohlsson B. Associations Between Endometriosis and Gut Microbiota. *Reprod Sci*. 2021;28(8):2367-77. doi: 10.1007/s43032-021-00506-5.
21. World Health Organisation. Endometriosis [Internet]. Geneva: WHO; 2021. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/endometriosis>
22. Gruber TM, Mechsner S. Pathogenesis of Endometriosis: The Origin of Pain and Subfertility. *Cells*. 2021;10(6):1381. doi: 10.3390/cells10061381.
23. Salliss ME, Farland LV, Mahnert ND, Herbst-Kralovetz MM. The role of gut and genital microbiota and the estrorobolome in endometriosis, infertility and chronic pelvic pain. *Hum Reprod Update*. 2021;28(1):92-131. doi: 10.1093/humupd/dmab035.
24. Jiang I, Yong PJ, Allaire C, Bedaiwy MA. Intricate Connections between the Microbiota and Endometriosis. *Int J Mol Sci*. 2021;22(11):5644. doi: 10.3390/ijms22115644.
25. Zondervan KT, Becker CM, Koga K, Missmer SA, Taylor RN, Viganò P. Endometriosis. *Nat Rev Dis Primers*. 2018;4(1):9. doi: 10.1038/s41572-018-0008-5.
26. Laschke MW, Menger MD. The gut microbiota: a puppet master in the pathogenesis of endometriosis? *Am J Obstet Gynecol*. 2016;215(1):68.e1-4. doi: 10.1016/j.ajog.2016.02.036.
27. Symons LK, Miller JE, Kay VR, Marks RM, Liblik K, Koti M, et al. The Immunopathophysiology of Endometriosis. *Trends Mol Med*. 2018;24(9):748-62. doi: 10.1016/j.molmed.2018.07.004.
28. Nothnick WB. Treating endometriosis as an autoimmune disease. *Fertil Steril*. 2001;76(2):223-31. doi: 10.1016/s0015-0282(01)01878-7.
29. Ivanov II, Atarashi K, Manel N, Brodie EL, Shima T, Karaoz U, et al. Induction of intestinal Th17 cells by segmented filamentous bacteria. *Cell*. 2009;139(3):485-98. doi: 10.1016/j.cell.2009.09.033.
30. Yuan M, Li D, Zhang Z, Sun H, An M, Wang G. Endometriosis induces gut microbiota alterations in mice. *Hum Reprod*. 2018;33(4):607-16. doi: 10.1093/humrep/dex372.
31. Wei W, Zhang X, Tang H, Zeng L, Wu R. Microbiota composition and distribution along the female reproductive tract of women with endometriosis. *Ann Clin Microbiol Antimicrob*. 2020;19(1):15. doi: 10.1186/s12941-020-00356-0.
32. Lin WC, Chang CY, Hsu YA, Chiang JH, Wan L. Increased Risk of Endometriosis in Patients With Lower Genital Tract Infection: A Nationwide Cohort Study. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(10):e2773. doi: 10.1097/MD.0000000000002773.
33. Tai FW, Chang CY, Chiang JH, Lin WC, Wan L. Association of Pelvic Inflammatory Disease with Risk of Endometriosis: A Nationwide Cohort Study Involving 141,460 Individuals. *J Clin Med*. 2018;7(11):379. doi: 10.3390/jcm7110379.
34. Kunaseth J, Waiyaput W, Chanchaem P, Sawasong V, Permpetch R, Payungporn S, et al. Vaginal microbiome of women with adenomyosis: A case-control study. *PLoS One*. 2022;17(2):e0263283. doi: 10.1371/journal.pone.0263283.
35. Perrotta AR, Borrelli GM, Martins CO, Kallas EG, Sanabani SS, Griffith LG, et al. The Vaginal Microbiome as a Tool to Predict rASRM Stage of Disease in Endometriosis: a Pilot Study. *Reprod Sci*. 2020;27(4):1064-73. doi: 10.1007/s43032-019-00113-5.
36. Chao X, Liu Y, Fan Q, Shi H, Wang S, Lang J. The role of the vaginal microbiome in distinguishing female chronic pelvic pain caused by endometriosis/adenomyosis. *Ann Transl Med*. 2021;9(9):771. doi: 10.21037/atm-20-4586.
37. Chang CY, Chiang AJ, Lai MT, Yan MJ, Tseng CC, Lo LC, et al. A More Diverse Cervical Microbiome Associates with Better Clinical Outcomes in Patients with Endometriosis: A Pilot Study. *Biomedicine*. 2022;10(1):174. doi: 10.3390/biomedicine10010174.
38. Akiyama K, Nishioka K, Khan KN, Tanaka Y, Mori T, Nakaya T, et al. Molecular detection of microbial colonization in cervical mucus of women with and without endometriosis. *Am J Reprod Immunol*. 2019;82(2):e13147. doi: 10.1111/aji.13147.
39. Ata B, Yildiz S, Turkgeldi E, Brocal VP, Dinleyici EC, Moya A, et al. The Endobiota Study: Comparison of Vaginal, Cervical and Gut Microbiota Between Women with Stage 3/4 Endometriosis and Healthy Controls. *Sci Rep*. 2019;9(1):2204. doi: 10.1038/s41598-019-39700-6.
40. Wessels JM, Domínguez MA, Leyland NA, Agarwal SK, Foster WG. Endometrial microbiota is more diverse in people with endometriosis than symptomatic controls. *Sci Rep*. 2021;11(1):18877. doi: 10.1038/s41598-021-98380-3.
41. Yuan W, Wu Y, Chai X, Wu X. The colonized microbiota composition in the peritoneal fluid in women with endometriosis. *Arch Gynecol Obstet*. 2022;305(6):1573-80. doi: 10.1007/s00404-021-06338-7.
42. Lee SR, Lee JC, Kim SH, Oh YS, Chae HD, Seo H, et al. Altered Composition of Microbiota in Women with Ovarian Endometrioma: Microbiome Analyses of Extracellular Vesicles in the Peritoneal Fluid. *Int J Mol Sci*. 2021;22(9):4608. doi: 10.3390/ijms22094608.
43. Hernandez C, Silveira P, Rodrigues Sereia AF, Christoff AP, Mendes H, et al. Microbiome Profile of Deep Endometriosis Patients: Comparison of Vaginal Fluid, Endometrium and Lesion. *Diagnostics (Basel)*. 2020;10(3):163. doi: 10.3390/diagnostics10030163.
44. Qin R, Tian G, Liu J, Cao L. The gut microbiota and endometriosis: From pathogenesis to diagnosis and treatment. *Front Cell Infect Microbiol*. 2022;12:1069557. doi: 10.3389/fcimb.2022.1069557.
45. Talwar C, Singh V, Kommagani R. The gut microbiota: a double-edged sword in endometriosis. *Biol Reprod*. 2022;107(4):881-901. doi: 10.1093/biolre/iaoc147.
46. Huang L, Liu B, Liu Z, Feng W, Liu M, Wang Y, et al. Gut Microbiota Exceeds Cervical Microbiota for Early Diagnosis of Endometriosis. *Front Cell Infect Microbiol*. 2021;11:788836. doi: 10.3389/fcimb.2021.788836.

Стаття надійшла до редакції 04.01.2023. – Дата першого рішення 09.01.2023. – Стаття подана до друку 08.02.2023

Пробіотики як необхідна складова комплексної терапії порушень мікробіоценозу нижнього рівня органів репродуктивної системи у жінок фертильного віку

Вл. В. Подольський, В. В. Подольський, І. Г. Пономарьова, С. А. Руденко, І. А. Шпортенко, В. В. Бугро, Я. О. Сопко

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

Мета дослідження: визначення особливостей кількісного та якісного складу мікроорганізмів при запальних захворюваннях статевих органів нижнього рівня, вивчення особливостей мікробіоценозу залежно від наявності або відсутності активності вірусу герпесу 2-го типу та оцінювання ефективності застосування пробіотика у комплексній терапії зазначеної патології.

Матеріали та методи. Проведено обстеження 60 жінок фертильного віку, які були розподілені на три групи: до першої групи увійшли 20 жінок із запальними захворюваннями статевих органів нижнього рівня зі змінами мікробіоценозу за наявності активності вірусу герпесу 2-го типу, до другої групи – 20 жінок із запальними захворюваннями статевих органів нижнього рівня зі змінами мікробіоценозу за відсутності активності вірусу герпесу 2-го типу, до третьої (контрольної) групи – 20 здорових жінок.

Вивчення мікробіоценозу статевих органів включало визначення видового та кількісного складу мікрофлори за допомогою культурального методу. Усі пацієнтки отримували комплексну терапію порушень мікробіоценозу при запальних захворюваннях статевих органів нижнього рівня з додатковим призначенням вагінального пробіотика, який містить *Lactobacillus plantarum* (100) і не менш ніж 100 млн корисних мікроорганізмів.

Результати. Проведені дослідження стану мікробіоценозу статевих органів нижнього рівня у жінок фертильного віку з виявленим активним вірусом герпесу 2-го типу до лікування (перша група) продемонстрували підвищення титрів умовно-патогенної мікрофлори та зменшення кількості лактобацил. У жінок із запальними захворюваннями статевих органів нижнього рівня зі змінами мікробіоценозу за відсутності активності вірусу герпесу 2-го типу основними причинами порушення мікробіому нижнього рівня статевих органів було збільшення колоній таких мікроорганізмів, як стафілокок епідермальний, стрептокок зеленявий, коринебактерії, ентеробактер та гриби роду *Candida*, що супроводжувалось зменшенням кількості лактобацил.

На фоні лікування у жінок першої та другої груп відзначено зростання концентрації лактобацил до рівня здорових пацієнток.

Висновки. Мікробіота нижніх відділів генітального тракту у фертильних жінок із запальними процесами статевих органів має відмінності у складі умовно-патогенних мікроорганізмів залежно від наявності вірусу герпесу 2-го типу та супроводжується зниженням концентрації лактобацил. Застосування пробіотика, який містить *Lactobacillus plantarum* (100) і не менш ніж 100 млн корисних мікроорганізмів, у комплексній терапії зазначеної патології є ефективним методом відновлення нормальної мікробіоти.

Ключові слова: мікробіоценоз, нижній рівень статевих органів, жінки фертильного віку, вірус герпесу 2-го типу, лактобацили, лікування, пробіотики.

Probiotics as a necessary component of the complex therapy of disorders of the microbiocenosis of the lower level of the organs of the reproductive system in women of fertile age

Vi. V. Podolskyi, V. V. Podolskyi, I. G. Ponomaryova, S. A. Rudenko, I. A. Shportenko, V. V. Buhro, Ya. O. Sopko

The objective: to determine the quantitative and qualitative of microorganisms composition in the lower genital organs' inflammatory diseases, to study the characteristics of the microbiocenosis depending on the presence or absence of the activity of the herpes virus type 2 and to evaluate the effectiveness of probiotics in the complex therapy of the mentioned pathology.

Materials and methods. An examination of 60 women of reproductive age was carried out, who were divided into three groups: the first group included 20 women with inflammatory diseases of the lower genital organs with changes in the microbiocenosis and the presence of the activity of the herpes virus type 2, the second group involved 20 women with inflammatory diseases of the genital organs lower level organs with microbiocenosis changes without of herpes virus type 2 activity, the third (control) group – 20 healthy women.

The study of the microbiocenosis of the genitals included the determination of the specific and quantitative composition of the microflora using the cultural method. All patients received complex therapy for microbiocenosis disorders by inflammatory diseases of the lower genital organs with the additional use of a vaginal probiotic containing *Lactobacillus plantarum* (100) and at least 100 million beneficial microorganisms.

Results. The studies of the microbiocenosis of the lower genital organs in women of reproductive age with an active type 2 herpes virus detected before treatment (first group) demonstrated the increased titers of opportunistic microflora and the

decreased number of lactobacilli. In women with inflammatory diseases of the lower genital organs with the microbiocenosis changes without of herpes virus type 2 activity, the main reasons for microbiome disorders of the lower genital organs were an increased colony number of such microorganisms as Staphylococcus epidermidis, Streptococcus spp., Corynebacteria, Enterobacter, and Candida fungi, which was accompanied by a decrease in the number of lactobacilli.

After the treatment an increased lactobacilli concentration to the level of healthy patients was found in the women of the first and second groups.

Conclusions. The microbiota of the lower parts of the genital tract in women of reproductive age with inflammatory processes of the genital organs has differences in the composition of opportunistic microorganisms depending on the presence of the herpes virus type 2 and is accompanied by a decrease in the concentration of lactobacilli. The use of a probiotic containing lactobacillus plantarum (100) and at least 100 million beneficial microorganisms in the complex therapy of the mentioned pathology is an effective method of restoring the normal microbiota.

Keywords: microbiocenosis, lower level of genital organs, women of reproductive age, herpes virus type 2, lactobacilli, treatment, probiotics.

Запальні процеси, які супроводжуються порушенням мікробіоценозу нижнього рівня органів репродуктивної системи, є одною з основних причин звернень жінок фертильного віку до акушера-гінеколога [23, 25]. При запальних захворюваннях статевих органів нижнього рівня на тлі змін мікробіоценозу відбувається зменшення кількості колоній лактобацил на слизовій оболонці піхви та шийки матки, що призводить до зміни рН середовища та створення сприятливих умов для розвитку резидентної умовно-патогенної мікрофлори [22, 24, 26]. Такі зміни мікробіоценозу призводять до типових проявів запального процесу, а саме – появи виділень біло-жовтого кольору із запахом, тягучого болю внизу живота, болю під час статевого контакту, почервоніння слизової оболонки, порушень менструального циклу [23, 25].

Бактеріальний вагіноз як самостійне захворювання може в свою чергу бути причиною порушень репродуктивного здоров'я. Такі зміни мікробіоценозу часто супроводжують запальний процес, спричинений інфекціями, що передаються статевим шляхом [4, 13, 15, 27].

Основним механізмом підтримання нормального мікробіоценозу нижнього рівня статевих органів є рівень рН, який створює сприятливі умови для розмноження лактобацил та несприятливі умови для розмноження патогенної мікрофлори [1, 3, 5, 16].

Не викликає сумніву, що запальні процеси нижнього рівня статевих органів у жінок фертильного віку потребують лікування, а зміни мікробіоценозу, які їх супроводжують, – застосування антибактеріальних препаратів. Увесь час незалежності нашої країни і до сьогодні антибактеріальні препарати є безрецептурними лікарськими засобами, більшість з яких доступна у таблетованій формі і після призначення лікарем не потребує знаходження пацієнтки у стаціонарі.

Доступність антибактеріальних препаратів для пацієнтів окрім зручності має і зворотну сторону. Самостійне використання (без призначення лікарем) пацієнтками антибактеріальних препаратів може призводити до виникнення антибіотикорезистентності резидентної мікрофлори [27, 7, 23, 2]. Зі збільшенням доступності інформації про методи лікування запальних захворювань у мережі Інтернет значними стали кількість епізодів самолікування та зниження комплаєнтності до вживання антибактеріальних препаратів.

Висока ефективність цих ліків та швидке досягнення порогових концентрацій у тканинах репродуктивних органів має, окрім великої кількості позитивних ефектів, один опосередкований негативний ефект,

пов'язаний із доступністю антибактеріальних препаратів та їх безрецептурним продажем, а саме – відсутність дотримання кратності прийому препарату і дострокове припинення курсу лікування амбулаторними пацієнтами, а також самолікування.

Відсутність підтримання достатньої концентрації антибактеріальних препаратів у тканинах органів репродуктивної системи у часі призводить до зміни домінуючого штаму мікроорганізмів у мікробіомі на умовно-патогенну або на патогенну мікрофлору. При цьому умовно-патогенні бактерії, які за нормального рН мають низьку колонієутворювальну функцію і підтримують нормальний рН, зі зміною умов існування набувають все більше властивостей патогенних мікроорганізмів, а саме – швидкий ріст, гемолітичні властивості, поглинання або виділення азоту, порушення цілісності фосфоліпідних мембран клітин слизової оболонки, перебудова екстрацелюлярного матриксу під потреби свого метаболізму, формування біологічних плівок.

Такі зміни умов середовища існування мікробіому також створюють умови для активації вірусів, тропних до клітин органів репродуктивної системи. Відомо, що вірус герпесу 2-го типу є однією з найпоширеніших інфекцій, що передаються статевим шляхом [8, 12, 19]. Цей вірус у неактивному стані знаходиться у цитоплазмі нейронів попереково-крижового відділу спинного мозку, також для цього вірусу характерний транспорт через аксони нервових клітин до клітин органів репродуктивної системи, які є сприятливими для реплікації вірусу [11, 17, 20]. Збільшення кількості копій вірусу герпесу 2-го типу спричиняє загибель клітин або порушення їхньої структури та функції, зумовлюючи запальний процес та створюючи умови для розвитку гіперпроліферативних захворювань органів репродуктивної системи [18, 25]. Домінуючі штами мікроорганізмів, які спричиняють порушення мікробіоценозу, можуть вступати як у конкурентні взаємовідносини із вірусом герпесу 2-го типу, так і створювати більш сприятливі умови для розмноження один одного [6, 9, 10, 14, 21].

Наш багаторічний досвід діагностики та лікування хронічних запальних захворювань органів малого таза у жінок фертильного віку засвідчив, що вкрай необхідним є динамічне спостереження таких жінок із проведенням культуральних аналізів після лікування рекурентного бактеріального вагінозу та запальних захворювань, спричинених асоціаціями мікроорганізмів. Такі види обстеження, як бактеріальний посів та використання поживних середовищ для визначення чутливості мікрофлори до антибактеріальних препаратів, мають бути рутинним методом обстеження для жінок,

які хоча б один раз на рік звертаються до лікаря з приводу запальних захворювань статевих органів.

Мета дослідження: визначення особливостей кількісного та якісного складу мікроорганізмів при запальних захворюваннях статевих органів нижнього рівня, вивчення особливостей мікробіоценозу залежно від наявності або відсутності активності вірусу герпесу 2-го типу та оцінювання ефективності застосування пробіотика у комплексній терапії зазначеної патології.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Комплексно обстежено 60 жінок фертильного віку, які були розподілені на три групи.

До першої групи увійшли 20 жінок із запальними захворюваннями статевих органів нижнього рівня зі змінами мікробіоценозу за наявності активності вірусу герпесу 2-го типу, до другої групи – 20 жінок із запальними захворюваннями статевих органів нижнього рівня зі змінами мікробіоценозу за відсутності активності вірусу герпесу 2-го типу.

До третьої (контрольної) групи включено 20 здорових жінок.

Вивчення мікробіоценозу статевих органів включало визначення видового та кількісного складу мікрофлори. Для посіву слизу використовували такі диференційно-діагностичні середовища: кров'яний агар, жовточно-сольовий агар (ЖСА), «шоколадний» агар, середовища Єндо, Плоскірева, Сабуро, тіогліколеве середовище, середовище MRS для лактобацил. Посіви здійснювали методом секторного посіву на щільні середовища, що дозволяє визначити ступінь мікробного обмінення та виявити максимально можливий спектр аеробної та факультативно-анаеробної мікрофлори.

Таксономічне положення мікроорганізмів визначали відповідно до «Визначника бактерій Берджі». Ідентифікацію лактобактерій проводили за морфотинкторіальними та культуральними властивостями. Кількість мікробних клітин розраховували після підрахування колоній та перерахування даних у десятинні логарифми.

Визначення кількості лактобацил проводили через 48 год інкубації за температури $37 \pm 1^\circ\text{C}$. Колонії лактобацил, що виростили на щільному середовищі MRS, мали форму «коми» або «сталактитів». У мазках, які фарбували за Грамом, лактобацили мали вигляд грампозитивних або тінкторіально забарвлених паличок. Іноді спостерігався виражений поліморфізм: лактобацили мали форму довгих ниток із зернистістю, коротких паличок, що розташовувались поодинокі або ланцюгом.

Для молочнокислої стрептококу характерний зернистий ріст, а в мазках він має вигляд поодиноких грампозитивних коків.

Для визначення стафілококів використовували ЖСА, на якому стафілококи виростили у вигляді жовтих або білих опуклих колоній. Для ідентифікації урахували пігментацію колоній та наявність лецитиназної активності. Колонії мікроскопійовували, пересівали на м'ясопептонний агар та ідентифікували за загальноприйнятими тестами з використанням класичних середовищ.

Для вивчення кількісного рівня висіву грибів роду *Candida* матеріал зі слизової оболонки статевих шляхів забирали стерильним ватним тампоном та переносили його у стерильний флакон з 5 мл фізіологічного розчину. Вміст флакону старанно струшували протягом 5 хв. Після цього 0,5 мл матеріалу за допомогою стерильного шпателя рівномірно розтирали на поверхні щільного середовища Сабуро у чашці Петрі.

Чашки Петрі з посівами на середовищі Сабуро втримували у термостаті за температури 37°C протягом 48 год. Потім підраховували кількість колоній грибів та результат примножували у 50 разів, що відповідало кількості життєздатних клітин грибів роду *Candida* у матеріалі з 1 тампона в 1 мл середовища. Активність вірусу герпесу 2-го типу діагностували люмінесцентним методом.

Результати бактеріологічних досліджень статистично обробляли за методом Стюдента.

Коефіцієнт кореляції для малих вибірок обчислювали за формулою:

$$r = \frac{\sum(x_i - \bar{x})(y_i - \bar{y})}{\sqrt{\sum(x_i - \bar{x})^2} \cdot \sqrt{\sum(y_i - \bar{y})^2}},$$

далі обчислювали рівняння регресії за формулою:

$$y - \bar{y} = b_{y/x}(x - \bar{x}),$$

коефіцієнт регресії визначали так:

$$b_{y/x} = \frac{\sum(x_i - \bar{x})(y_i - \bar{y})}{\sum(x_i - \bar{x})^2}.$$

У комплексній терапії порушень мікробіоценозу при запальних захворюваннях статевих органів нижнього рівня у жінок фертильного віку використовували вагінальний пробіотик ПЛАНТЕЗА™. Цей вагінальний пробіотик містить *Lactobacillus plantarum* (100) і не менш ніж 100 млн корисних мікроорганізмів. Запатентований штамп бактерій з унікальними властивостями для відновлення вагінальної флори та високим ступенем подібності до вагінальної слизової оболонки є безумовно необхідним під час корекції порушень мікробіоценозу.

Лактобактерії, що входять до його складу, виробляють молочну кислоту, стабілізують фізіологічний рН піхви та допомагають організму боротися з вагінальними інфекціями природним шляхом. Колонії лактобактерій, накопичуючись на стінках піхви, утворюють захисну плівку, яка пригнічує ріст інших, не бажаних, мікроорганізмів.

У комплексній терапії препарат у формі вагінальних таблеток призначали по 1 таблетці через день протягом 7 днів. Препарат застосовують після закінчення вживання антибіотиків та протигрибкових препаратів, якщо такі були у призначеннях комплексної терапії. У піхву препарат вводять за допомогою спеціального аплікатора, який є в упаковці.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Проведені дослідження стану мікробіоценозу статевих органів нижнього рівня у жінок фертильного віку з виявленим активним вірусом герпесу 2-го типу до лікування (перша група) продемонстрували підвищення титрів умовно-патогенної мікрофлори (табл. 1).

Порівняно з показниками у здорових жінок (третя група) кількість колонієутворювальних організмів

Показники мікробіоценозу в обстежених жінок фертильного віку із запальними захворюваннями статевих органів нижнього рівня до лікування, Іg КУО/мл

Вид мікроорганізмів	Кількісний рівень висіву мікрофлори		
	Перша група, n=20	Друга група, n=20	Третя група, n=20
Стафілокок епідермальний	4,9±0,15*	4,8±0,1*	3,2±0,03
Стафілокок епідермальний з гемолізом	6,1±0,23* [▲]	5,4±2,15	2,8±0,02
Стафілокок золотистий	5,7±0,46* [▲]	4,7±2,36	2,1±0,01
Стрептокок гемолітичний	5,1±3,32	4,5±2,28	
Стрептокок зеленявий	3,8±0,18	4,3±0,25*	3,4±0,04
Ентерокок	5,7±2,42	4,6±1,23	3,8±0,03
Коринебактерії	4,5±1,33	4,5±0,16*	3,7±0,02
Кишкова паличка	6,2±0,73*	5,1±0,21*	3,5±0,03
Кишкова паличка з гемолізом	6,7±0,49 [▲]	5,3±3,36	
Клебсієла	4,6±0,03*	4,2±1,28	2,2±0,01
Ентеробактер	4,2±0,02*	4,6±0,19*	2,1±0,02
Гриби роду Candida	5,8±0,15* [▲]	5,6±0,22*	2,0±0,04
Лактобацили	1,5±0,03* [▲]	2,3±0,15*	6,5±0,03

Примітки: * – різниця статистично вірогідна порівняно з показниками здорових жінок (p<0,05); [▲] – різниця статистично вірогідна порівняно з показниками жінок із запальними захворюваннями статевих органів нижнього рівня зі змінами мікробіоценозу за відсутності активності вірусу герпесу 2-го типу (p<0,05).

умовно-патогенних мікроорганізмів достовірно відрізнялась від показників у здорових жінок за всіма видами стафілококів. Стафілокок епідермальний у цих жінок виявляли у кількості 4,9±0,15 Іg КУО/мл, а у здорових жінок значення цього показника становило 3,2±0,03 Іg КУО/мл. Стафілокок епідермальний з гемолізом виявляли у кількості 6,1±0,23 Іg КУО/мл, а у здорових жінок значення цього показника становило 2,8±0,02 Іg КУО/мл.

Показник висіву кишкової палички також достовірно відрізнявся від показника у здорових жінок і становив 6,2±0,73 Іg КУО/мл проти показника 3,5±0,03 Іg КУО/мл у здорових жінок.

Також достовірно збільшеною була кількість колонієутворювальних організмів клібсієли та ентеробактера. Показник висіву клібсієли становив 4,6±0,03 Іg КУО/мл проти показника висіву цього мікроорганізму у здорових жінок – 2,2±0,01 Іg КУО/мл. Показник висіву ентеробактера становив 4,2±0,02 Іg КУО/мл і був достовірно підвищеним порівняно із показником висіву цього мікроорганізму у здорових жінок – 2,1±0,02 Іg КУО/мл.

В обстежених жінок також були збільшені титри грибів роду Candida: значення цього показника становило 5,8±0,15 Іg КУО/мл порівняно з показником, визначеним у здорових жінок, – 2,0±0,04 Іg КУО/мл і достовірно відрізнялось. Кількість лактобацил в обстежених жінок була достовірно меншою, ніж у здорових жінок: цей показник становив 1,5±0,03 Іg КУО/мл, а у здорових жінок значення цього показника становило 6,5±0,03 Іg КУО/мл.

Також був проведений аналіз якісного складу мікрофлори у жінок фертильного віку з виявленим активним вірусом герпесу 2-го типу та у жінок із запальними захворюваннями статевих органів нижнього рівня зі змінами мікробіоценозу за відсутності активності вірусу герпесу 2-го типу (див. табл. 1).

Установлено, що достовірно підвищеними були титри стафілокока епідермального з гемолізом, стафілокока золотистого, кишкової палички з гемолізом, грибів роду Candida та достовірно меншою була кількість лактобацил у жінок першої групи. Дані такого аналізу дозволяють стверджувати про особливості впливу вірусу герпесу 2-го типу на мікробіом нижнього рівня статевих органів.

Наявність більш агресивної інфекції, що передається статевим шляхом, у мікробіомі створює умови для переважання патогенної мікрофлори, яка відрізняється:

- швидкістю контамінації слизової оболонки статевих органів нижнього рівня, що характерно для грибів роду Candida,
- пригніченням колонієутворювальної функції умовно-патогенної мікрофлори, лактобацил,
- домінуванням у мікробіомі, що характерно для кишкової палички та стафілокока золотистого,
- створенням ерозивних пошкоджень слизової оболонки статевих шляхів нижнього рівня, що формує умови для капілярної кровотечі та збільшення титру стафілокока епідермального з гемолізом.

Також наявність більш агресивних мікроорганізмів у мікробіомі статевих органів більшою мірою пригнічує колонієутворювальну функцію лактобацил. Під час порівняння характеру мікробіому у жінок фертильного

віку з виявленим активним вірусом герпесу 2-го типу та у жінок без виявленої активності вірусу герпесу 2-го типу виявлений високий коефіцієнт кореляції $r=812$ між наявністю активного вірусу герпесу 2-го типу та переважанням кишкової палички у мікробіомі.

У жінок фертильного віку із запальними захворюваннями статевих органів нижнього рівня зі змінами мікробіоценозу за відсутності активності вірусу герпесу 2-го типу (друга група) основними причинами порушення мікробіому нижнього рівня статевих органів було збільшення колоній таких мікроорганізмів, як стафілокок епідермальний, стрептокок зеленявий, коринебактерії, ентеробактер та гриби роду Candida. Кількість колонієутворювальних організмів стафілокока епідермального у жінок з бактеріальним вагінозом становила 4,8±0,1 Іg КУО/мл, що достовірно відрізнялось від такого показника у здорових жінок, який становив 3,2±0,03 Іg КУО/мл. Показник висіву стрептокока зеленявого в обстежених жінок другої групи становив 4,3±0,25 Іg КУО/мл і був достовірно вищий, ніж показник у здорових жінок, який становив 3,4±0,04 Іg КУО/мл. Кількість колоній коринебактерій та ентеробактера в обстежених жінок цієї групи становила 4,5±0,16 Іg КУО/мл та 4,6±0,19 Іg КУО/мл відповідно, що було достовірно вище за такі показники

Таблиця 2

Показники мікробіоценозу в обстежених жінок фертильного віку із запальними захворюваннями статевих органів нижнього рівня після лікування, Іg КУО/мл

Вид мікроорганізмів	Кількісний рівень висіву мікрофлори		
	Перша група, n=20	Друга група, n=20	Третя група, n=20
Стафілокок епідермальний	2,5±0,12	2,8±0,16	3,2±0,03
Стафілокок епідермальний з гемолізом	3,4±0,17	2,5±0,12	2,8±0,02
Стафілокок золотистий	2,5±0,16	3,7±0,23	2,1±0,01
Стрептокок гемолітичний	2,7±0,13	3,9±0,12	
Стрептокок зеленявий	2,8±0,21	2,7±0,11	3,4±0,04
Ентерокок	2,5±0,11	3,6±0,19	3,8±0,03
Коринебактерії	2,2±0,18	3,3±0,11	3,7±0,02
Кишкова паличка	3,3±0,2	3,6±0,25	3,5±0,03
Кишкова паличка з гемолізом	3,1±0,14	3,0±0,09	
Клебсієла	2,5±0,15	3,8±0,13	2,2±0,01
Ентеробактер	2,1±0,23	2,4±0,07	2,1±0,02
Гриби роду Candida	3,5±0,21	3,6±0,24	2,0±0,04
Лактобацили	5,9±0,56	6,2±0,36	6,5±0,03

Примітка. * – Різниця статистично вірогідна порівняно з показниками, одержаними у здорових жінок (p<0,05).

у здорових жінок, а саме – кількість колоній коринебактерій становила 3,7±0,02 Іg КУО/мл, а ентеробактера – 2,1±0,02 Іg КУО/мл.

Стан мікробіому нижнього рівня статевих органів після лікування не відрізнявся від показників здорових жінок (табл. 2). 4. Збільшення кількості лактобацил та стан мікробіому нижнього рівня статевих органів після лікування у жінок першої та другої груп відповідають такому у здорових жінок, що свідчить про високу ефективність використання препарату ПЛАНТЕЗА™.

ВИСНОВКИ

1. Проведені дослідження стану мікробіоценозу статевих органів нижнього рівня у жінок фертильного віку з виявленим активним вірусом герпесу 2-го типу до лікування встановили підвищення титрів умовно-патогенної мікрофлори.

2. У жінок із запальними захворюваннями статевих органів нижнього рівня за наявності у спектрі мікробіоценозу активного вірусу герпесу 2-го типу виявляли достовірно меншу кількість лактобацил.

3. У жінок фертильного віку із запальними захворюваннями статевих органів нижнього рівня зі змінами мікробіоценозу за відсутності активності вірусу герпесу 2-го типу основними причинами порушення мікробіому нижнього рівня статевих органів було збільшення колоній таких мікроорганізмів, як стафілокок епідермальний, стрептокок зеленявий, коринебактерії, ентеробактер та гриби роду Candida, що супроводжувалось зменшенням кількості лактобацил.

4. Збільшення кількості лактобацил та стан мікробіому нижнього рівня статевих органів після лікування у жінок першої та другої груп відповідають такому у здорових жінок, що свідчить про високу ефективність використання препарату ПЛАНТЕЗА™.

Відомості про авторів

Подольський Володимир Васильович – д-р мед. наук, головний науковий співробітник, магістр з Державного управління, заслужений лікар України, президент, ГО «Асоціація психосоматичного акушерства та гінекології», завідувач, відділення «Проблем здоров'я жінок фертильного віку», ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О. М. Лук'янової НАМН України», м. Київ; тел.: (044) 484-40-64. *E-mail: podolskyiv@gmail.com*

ORCID: 0000-0003-2875-6195

Подольський Василь Васильович – д-р мед. наук, проф., заслужений діяч науки і техніки України, заступник директора, керівник, відділення «Проблем здоров'я жінок фертильного віку», ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О. М. Лук'янової НАМН України», м. Київ; тел.: (044) 484-40-64. *E-mail: podolskyiv@gmail.com*

ORCID: 0000-0002-5480-7825

Пономарьова Інна Георгіївна – завідувачка, лабораторія мікробіології, ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О. М. Лук'янової НАМН України», м. Київ; тел.: (044) 483-92-63. *E-mail: microbiki@gmail.com*

ORCID: 0000-0003-0416-0004

Руденко Світлана Анатоліївна – молодший науковий співробітник, відділення «Проблем здоров'я жінок фертильного віку», ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О. М. Лук'янової НАМН України», м. Київ; тел.: (044) 484-40-64

Шпортенко Ірина Анатоліївна – аспірантка, відділення «Проблем здоров'я жінок фертильного віку», ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О. М. Лук'янової НАМН України», м. Київ; тел.: (044) 484-40-64. *E-mail: podolskyiv@gmail.com*

Бугро Вікторія Валеріївна – аспірантка, відділення «Проблем здоров'я жінки фертильного віку», ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О. М. Лук'янової НАМН України», м. Київ; тел.: (044) 484-40-64. *E-mail: viktorya.bugro@gmail.com*

ORCID: 0000-0002-8804-0896

Сопко Яніна Олександрівна – канд. мед. наук, старший науковий співробітник, відділення «Проблем здоров'я жінки фертильного віку», ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О. М. Лук'янової НАМН України», м. Київ; тел.: (044) 484-40-64

PLANTEZA™

ПЛАНТЕЗА™

ВАГІНАЛЬНИЙ ПРОБІОТИК



ПЛАНТЕЗА - ЦЕ ПРОБІОТИЧНИЙ ШТАМ *L. PLANTARUM*, ВИДІЛЕНИЙ З ВАГІНАЛЬНОЇ ФЛОРИ ЗДОРОВИХ ЖІНОК

- **АНТИМІКРОБНА АКТИВНІСТЬ** ПРОТИ КІЛЬКОХ ШТАМІВ *Candida (albicans, glabrata)* ТА БВ-ВІДПОВІДАЛЬНИХ ШТАМІВ КЛІНІЧНО ПРОТЕСТОВАНА
- **ВІДСУТНІСТЬ ГЕМОЛІТИЧНОЇ АКТИВНОСТІ**
- **НЕ СПРИЧИНЯЄ ПОТЕНЦІЙНО МУТАГЕННИХ РЕЧОВИН**
(АНАЛІЗ ЕЙМСА, СТАНДАРТНИЙ ПРОТОКОЛ ОЕСР 471)
- **ВІДСУТНІСТЬ ГЕНІВ СТІЙКОСТІ ДО АНТИБІОТИКІВ**
(ВІДПОВІДНО ДО АНТИМІКРОБНИХ ЗРІЗІВ EFSА)
- **ВИРІБ МЕДИЧНОГО ПРИЗНАЧЕННЯ СХВАЛЕНО В ЄС**, СТАБІЛЬНА ЛІКАРСЬКА ФОРМА ЗБЕРІГАЄТЬСЯ ПРИ КІМНАТНІЙ ТЕМПЕРАТУРІ

Склад. Лактоза безводна, целюлоза, *Lactobacillus plantarum* 11001, гідроксипропілметилцелюлоза, натрію кроскармеллоза, лимонна кислота безводна, магнію стеарат, кремнію діоксид колоїдний. Одна таблетка **Плантеза™ вагінальний пробіотик** містить не менш ніж 100 мільйонів корисних мікроорганізмів. **Спосіб застосування та дози.** Вводити вагінально по 1 таблетці через день протягом 7 днів. Не починайте застосування **Плантеза™ вагінальний пробіотик** при проведенні терапії протигрибковими препаратами чи антибіотиками до моменту припинення терапії. Якщо симптоми тривають, необхідно повторити курс на наступний місяць. У разі пропуску однієї таблетки необхідно якомога швидше здійснити введення та продовжити рекомендований курс лікування. Не застосовувати **Плантеза™ вагінальний пробіотик** під час менструації. **Спосіб застосування.** Рекомендується застосовувати перед тим, як лягати спати. Краще зробити це лежачи на спині, ледь зігнувши ноги у колінах. **1.** Виділіть білістерну фольгу за вказаними стрілками. **2.** Акратно витягніть таблетку та помістіть її в аплікатор. **3.** Введіть аплікатор у піхву. **4.** Стисніть ручку аплікатора з обох боків, щоб випустити таблетку. **5.** Після кожного застосування промийте аплікатор водою. Якщо таблетка зламалася, вона зберігає свої властивості та може бути використана за призначенням. **Упаковка.** По 7 вагінальних таблеток в упаковці + 1 аплікатор. **Протипоказання.** Застосування протипоказане у випадку підвищеної чутливості до будь-яких компонентів засобу. **Особливі вказівки.** Виникнення побічних ефектів не очікується. Тим не менш, якщо під час застосування Ви відчуваєте дискомфорт чи подразнення в області піхви, необхідно відразу припинити застосування засобу та проконсультуватися з лікарем. **Застереження.** Перед застосуванням засобу необхідно вмити руки. Зберігати поза полем зору та в недоступному для дітей місці. Засіб не вимагає зберігання в холодильнику. Рекомендується зберігати в прохолодному сухому місці при температурі не вище 25 °С. Не застосовувати після закінчення терміну придатності, зазначеного на упаковці. **Виробник.** АВ-ВІОТІС S.A., Esade Creapolis, Av. de la Torre Blanca, 57, 08172 Sant Cugat del Vallès (Barcelona), Spain / АВ-ВІОТІС S.A., Esade Creapolis, Av. de la Torre Blanca, 57, 08172, Сан-Кугат-дел-Вальєс (Барселона), Іспанія. Tel.: +34 93 594 60 25. **Субконтрактор:** ФАРМАСЬЮТІЧІ ПРОЧЕМСА С.П.А., Вулиця Ментана, 10, 10042, Нікеліно (Турин), Італія. Вулиця Вернеа, 129, 10042, Нікеліно (Турин), Італія. **Уповноважений представник в Україні:** ТОВ «ВАЛАРТІН ФАРМА», Україна, 08135, Київська обл., Києво-Святошинський р-н, с. Чайки, вул. Грушевського, 60. Тел. +38(044) 454 72 92.

Valartin
pharma

Information about the authors

Podolskyi Volodymyr V. – MD, PhD, DSc, Chief Researcher, Master of Public Administration, Honored Doctor of Ukraine, President of the Public Organization “Association of Psychosomatic Obstetrics and Gynecology”, Head, Department of Health Problems of Fertile Aged Women, SI “Lukyanova Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology of National Academy of Medical Sciences of Ukraine”, Kyiv; tel.: (044) 484-40-64, E-mail: podolskyivv@gmail.com

ORCID: 0000-0003-2875-6195

Podolskyi Vasyly V. – MD, PhD, DSc, Professor, Honored Worker of Science and Technology of Ukraine, Deputy Director, Head of Department of Health Problems of Fertile Aged Women, SI “Lukyanova Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology of National Academy of Medical Sciences of Ukraine”, Kyiv; tel.: (044) 484-40-64. E-mail: podolskyivv@gmail.com

ORCID: 0000-0002-5480-7825

Ponomaryova Inna G. – PhD, Head of the Microbiology Laboratory, SI “Lukyanova Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology of National Academy of Medical Sciences of Ukraine”, Kyiv; tel.: (044) 483-92-63. E-mail: microbiki@gmail.com

ORCID: 0000-0003-0416-0004

Rudenko Svitlana A. – MD, Junior Researcher, Department of Health Problems of Fertile Aged Women, SI “Lukyanova Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology of National Academy of Medical Sciences of Ukraine”, Kyiv; tel.: (044) 484-40-64

Shportenko Irina A. – MD, PhD-student, Department of Health Problems of Fertile Aged Women, SI “Lukyanova Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology of National Academy of Medical Sciences of Ukraine”, Kyiv; tel.: (044) 484-40-64. E-mail: podolskyivv@gmail.com

Buhro Viktoriia V. – MD, PhD-student, Department of Health Problems of Fertile Aged Women, SI “Lukyanova Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology of National Academy of Medical Sciences of Ukraine”, Kyiv; tel.: (044) 484-40-64. E-mail: viktoriia.buhro@gmail.com

ORCID: 0000-0002-8804-0896

Sopko Yanina O. – MD, PhD, Senior Researcher, Department of Health Problems of Fertile Aged Women, SI “Lukyanova Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology of National Academy of Medical Sciences of Ukraine”, Kyiv; tel.: (044) 484-40-64

ПОСИЛАННЯ

- Abdelmaksoud AA, Girerd PH, Garcia EM, Brooks JP, Leftwich LM, Sheth NU, et al. Association between statin use, the vaginal microbiome, and Gardnerella vaginalis vaginolytic-mediated cytotoxicity. *PLoS One*. 2017;12(8):e0183765. doi: 10.1371/journal.pone.0183765.
- Anahar MN, Byrne EH, Doherty KE, Bowman BA, Yamamoto HS, Soumillon M, et al. Cervicovaginal bacteria are a major modulator of host inflammatory responses in the female genital tract. *Immunity*. 2015;42(5):965-76. doi: 10.1016/j.immuni.2015.04.019.
- Brooks JP, Buck GA, Chen G, Diao L, Edwards DJ, Fettweis JM, et al. Changes in vaginal community state types reflect major shifts in the microbiome. *Microb Ecol Health Dis*. 2017;28(1):1303265. doi: 10.1080/16512235.2017.1303265.
- Cherpes TL, Hillier SL, Meyn LA, Busch JL, Krohn MA. A delicate balance: risk factors for acquisition of bacterial vaginosis include sexual activity, absence of hydrogen peroxide-producing lactobacilli, black race, and positive herpes simplex virus type 2 serology. *Sex Transm Dis*. 2008;35(1):78-83. doi: 10.1097/OLQ.0b013e318156a5d0.
- Dezzutti CS, Hendrix CW, Marrazzo JM, Pan Z, Wang L, Louissaint N, et al. Performance of swabs, lavage, and diluents to quantify biomarkers of female genital tract soluble mucosal mediators. *PLoS One*. 2011;6(8):e23136. doi: 10.1371/journal.pone.0023136.
- Esber A, Vicetti Miguel RD, Cherpes TL, Klebanoff MA, Gallo MF, Turner AN. Risk of Bacterial Vaginosis Among Women With Herpes Simplex Virus Type 2 Infection: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Infect Dis*. 2015 Jul 1;212(1):8-17. doi: 10.1093/infdis/jiv017.
- Fredricks DN, Fiedler TL, Marrazzo JM. Molecular identification of bacteria associated with bacterial vaginosis. *N Engl J Med*. 2005;353(18):1899-911. doi: 10.1056/NEJMoa043802.
- Kaul R, Nagelkerke NJ, Kimani J, Ngugi E, Bwayo JJ, Macdonald KS, et al. Prevalent herpes simplex virus type 2 infection is associated with altered vaginal flora and an increased susceptibility to multiple sexually transmitted infections. *J Infect Dis*. 2007;196(11):1692-7. doi: 10.1086/522006.
- Kalyoussef S, Nieves E, Dinerman E, Carpenter C, Shankar V, Oh J, et al. Lactobacillus proteins are associated with the bactericidal activity against E. coli of female genital tract secretions. *PLoS One*. 2012;7(11):e49506. doi: 10.1371/journal.pone.0049506.
- Keller MJ, Huber A, Espinoza L, Serrano MG, Parikh HI, Buck GA, et al. Impact of Herpes Simplex Virus Type 2 and Human Immunodeficiency Virus Dual Infection on Female Genital Tract Mucosal Immunity and the Vaginal Microbiome. *J Infect Dis*. 2019;220(5):852-61. doi: 10.1093/infdis/jiz203.
- Keller MJ, Madan RP, Shust G, Carpenter CA, Torres NM, Cho S, et al. Changes in the soluble mucosal immune environment during genital herpes outbreaks. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2012;61(2):194-202. doi: 10.1097/QAI.0b013e31826867ae.
- Koelle DM, Wald A. Herpes simplex virus: the importance of asymptomatic shedding. *J Antimicrob Chemother*. 2000;45 Suppl T3:1-8. doi: 10.1093/jac/45.suppl.4.1.
- Lennard K, Dabee S, Barnabas SL, Havyarimana E, Blakney A, Jaumdally SZ, et al. Microbial Composition Predicts Genital Tract Inflammation and Persistent Bacterial Vaginosis in South African Adolescent Females. *Infect Immun*. 2017;86(1):e00410-17. doi: 10.1128/IAI.00410-17.
- Masese L, Baeten JM, Richardson BA, Bukusi E, John-Stewart G, Jaoko W, et al. Incident herpes simplex virus type 2 infection increases the risk of subsequent episodes of bacterial vaginosis. *J Infect Dis*. 2014;209(7):1023-7. doi: 10.1093/infdis/jit634.
- Nugent RP, Krohn MA, Hillier SL. Reliability of diagnosing bacterial vaginosis is improved by a standardized method of gram stain interpretation. *J Clin Microbiol*. 1991;29(2):297-301. doi: 10.1128/jcm.29.2.297-301.1991.
- Ravel J, Gajer P, Abdo Z, Schneider GM, Koenig SS, McCulle SL, et al. Vaginal microbiome of reproductive-age women. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011;108 Suppl 1(Suppl 1):4680-7. doi: 10.1073/pnas.1002611107.
- Schiffer JT, Swan D, Al Sallaq R, Magaret A, Johnston C, Mark KE, et al. Rapid localized spread and immunologic containment define Herpes simplex virus-2 reactivation in the human genital tract. *Elife*. 2013;2:e00288.
- Shannon B, Gajer P, Yi TJ, Ma B, Humphrys MS, Thomas-Pavanel J, et al. Distinct Effects of the Cervicovaginal Microbiota and Herpes Simplex Type 2 Infection on Female Genital Tract Immunology. *J Infect Dis*. 2017;215(9):1366-75. doi: 10.1093/infdis/jix088.
- Shust GF, Cho S, Kim M, Madan RP, Guzman EM, Pollack M, et al. Female genital tract secretions inhibit herpes simplex virus infection: correlation with soluble mucosal immune mediators and impact of hormonal contraception. *Am J Reprod Immunol*. 2010;63(2):110-9. doi: 10.1111/j.1600-0897.2009.00768.x.
- Tronstein E, Johnston C, Huang ML, Selke S, Magaret A, Warren T, et al. Genital shedding of herpes simplex virus among symptomatic and asymptomatic persons with HSV-2 infection. *JAMA*. 2011;305(14):1441-9. doi: 10.1001/jama.2011.420.
- Ursell LK, Gunawardana M, Chang S, Mullen M, Moss JA, Herold BC, et al. Comparison of the vaginal microbial communities in women with recurrent genital HSV receiving acyclovir intravaginal rings. *Antiviral Res*. 2014;102:87-94. doi: 10.1016/j.antiviral.2013.12.004.
- Valore EV, Park CH, Igteti SL, Ganz T. Antimicrobial components of vaginal fluid. *Am J Obstet Gynecol*. 2002;187(3):561-8. doi: 10.1067/mob.2002.125280.
- Zhou X, Brown CJ, Abdo Z, Davis CC, Hansmann MA, Joyce P, et al. Differences in the composition of vaginal microbial communities found in healthy Caucasian and black women. *ISME J*. 2007;1(2):121-33. doi: 10.1038/ismej.2007.12.
- Podolsky W, Podolsky W, Lisyana TO, Ponomaryova IG. Microbiocenosis of urogenital organs in women of childbearing age with disorders of vegetative homeostasis and changes in reproductive health. In: *Materials of the International Science-Practice Conf. Innovative technologies of infection control: disinfection, sterilization, monitoring of nosocomial infections, rational use of antimicrobial drugs, antimicrobial resistance*. 2015 April 20; Kyiv: Agrar Media Group; 2015, p. 92-101.
- Zaporozhian VM, Podolsky W. Reproductive health of women with chronic inflammatory diseases of the genital organs. *Kyiv*; 2014. 197 p.
- Podolsky W, Lisyana TO, Ponomaryova IG. The state of microbiocenosis of urogenital organs in women with impaired reproductive health and changes in vegetative homeostasis. *Women's Health*. 2015;98(2):142-50.
- Podolsky W, Podolsky W. Peculiarities of changes in the vaginal microbiota in women of childbearing age, as a possible mechanism of chronic inflammatory diseases of the genital organs and modern possibilities of correction. *Women's Health*. 2020;148(2):50-2.

Стаття надійшла до редакції 13.02.2023. – Дата першого рішення 20.02.2023. – Стаття подана до друку 20.03.2023

Залізо та здоров'я жінки від менархе до менопаузи

В. К. Кондратюк¹, Н. Є. Горбань², І. М. Нікітіна³, К. О. Кондратюк⁴, Г. А. Дзюба¹

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

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

³Сумський державний університет

⁴Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ

Залізо є важливим мікроелементом, вкрай необхідним компонентом білків транспорту кисню (гемоглобіну і міоглобіну) і численних метаболічних і окисно-відновних ферментів. Доросла людина має 2–4 г заліза, більше 80% якого міститься у гемоглобіні еритроцитів. Хронічний дефіцит заліза призводить до зниження виробництва гемоглобіну і анемії. Минуле століття було названо «золотим століттям біології заліза» через значне розширення розуміння молекулярних основ системного гомеостазу заліза.

У статті представлено наукові дані щодо факторів ризику та деяких патофізіологічних механізмів розвитку залізодефіциту та залізодефіцитної анемії, які є вагомими чинниками виникнення низки патологічних ускладнень у різні вікові періоди життя жінки. Акцентовано увагу на етапах лікування залізодефіцитної анемії, що включають: усунення основної причини хвороби, відновлення запасів заліза в організмі (безпечна терапія насичення), підтримувальну терапію (запобігання розвитку як дефіциту, так і перевантаження організму залізом).

Для профілактики/лікування анемії доцільно використовувати ефективні та безпечні препарати й харчові добавки заліза. Зазначеним критеріям цілком відповідає дієтична добавка, яка містить 18 мг елементарного заліза та є комбінацією гемового заліза у низькій дозі (протеїн Hb – 1,8 мг) та негемового заліза (сульфат заліза – 16,2 мг).

Ключові слова: жінка, залізодефіцит, залізодефіцитна анемія, профілактика, лікування.

Iron and woman's health from menarche to menopause

V. K. Kondratiuk, N. Ye. Gorban, I. M. Nikitina, K. O. Kondratiuk, G. A. Dzuba

Iron is an important microelement, which is an essential component of oxygen transport proteins (hemoglobin and myoglobin) and numerous metabolic and redox enzymes. The adult has 2–4 g of iron, and more than 80% is found in the hemoglobin of red blood cells. Chronic iron deficiency leads to a decrease in hemoglobin production and anemia.

The past century has been called the “golden age of iron biology” due to the significant expansion of understanding of the molecular basis for systemic iron homeostasis.

The article presents scientific data about risk factors and some pathophysiological mechanisms of the development of iron deficiency and iron deficiency anemia, which are significant factors in the number of pathological complications in different age periods of a woman's life. Attention is focused on the stages of treatment of iron deficiency anemia, which include: elimination of the main cause of the disease, restoration of iron reserves in the organism (safe therapy of saturation), maintenance therapy (prevention of the development of both deficiency and overload of the organism with iron).

For the prevention/treatment of anemia, it is advisable to use effective and safe drugs and food supplements of iron. The dietary supplement, which contains 18 mg of elemental iron and is a combination of low-dose heme iron (protein Hb – 1.8 mg) and non-heme iron (ferrous sulfate – 16.2 mg), has all the specified criteria.

Keywords: woman, iron deficiency, iron deficiency anemia, prevention, treatment.

Залізо є важливим мікроелементом, вкрай необхідним компонентом білків транспорту кисню (гемоглобіну і міоглобіну) і численних метаболічних і окисно-відновних ферментів. Доросла людина має 2–4 г заліза, більше 80% якого міститься у гемоглобіні еритроцитів. Хронічний дефіцит заліза призводить до зниження виробництва гемоглобіну і анемії [1, 2].

Минуле століття було названо «золотим століттям біології заліза» через значне розширення розуміння молекулярних основ системного гомеостазу заліза. Системні рівні заліза суворо контролюються за допомогою інтегративного механізму, який включає абсорбцію, зберігання і переробку заліза. Харчове залізо всмоктується через тонку кишку і в основному використовується для вироб-

ництва еритроцитів. Макрофаги печінки і селезінки переробляють залізо зі старіючих еритроцитів. Отримане у результаті переробки залізо використовується для синтезу гемоглобіну. За умови надлишку в організмі заліза печінка може накопичувати його, а у разі підвищених системних потреб з печінки можуть використовуватися запаси заліза для утилізації [2, 3].

Практично все метаболічно активне залізо знаходиться у зв'язаному з білками стані; вільні іони заліза, якщо й наявні, то у вкрай низьких концентраціях. Ідентифіковано понад 20 білків, що беруть участь у метаболізмі заліза, з яких основними є трансферин, трансферинові рецептори, феритин, білки-транспортери та гепсидин [1–3].

Щоденна втрата заліза становить близько 1 мг/добу. В основному цей процес здійснюється за рахунок десквамації епітеліальних клітин кишечника і шкіри, виведення з жовчю і сечею. Компенсація цих втрат має фундаментальне значення, вміст заліза підтримується на постійному рівні шляхом заміщення неминучих втрат шляхом абсорбції заліза з їжі. Коли регуляторні шляхи заліза порушуються, це призводить до його надлишку у тканинах або дефіциту заліза, від якого страждає більше 1 млрд людей в усьому світі [3, 4].

В організмі людини залізо не синтезується. В антенатальний період плід отримує близько 300 мг заліза через плаценту від матері. Після народження дитини стартовий запас заліза швидко збільшується за рахунок надходження харчового заліза: спочатку – з лактоферину молочних продуктів, у подальшому – за рахунок гемового заліза і заліза рослинних продуктів [4, 5].

Залізо і статевий розвиток та його ускладнення. Статус харчування у дитинстві значно впливає на пубертат, що може пояснити до 25 % відмінностей у термінах статевого дозрівання. Статеве дозрівання – це прогресивний нелінійний процес, який починається з періоду передпубертатного віку до повної статевої зрілості, через взаємодію біологічних, фізичних і психологічних змін. Споживання адекватної і збалансованої здорової їжі на всіх етапах росту (дитинства, пубертат) є необхідним як для правильного зростання, так і для нормального статевого розвитку [6, 7].

Сьогодні статеве дозрівання у дівчаток починається у більш ранньому віці порівняно з минулими десятиліттями. У більшості дівчаток менархе настає у віці від 10 до 13 років, причому ранньому менархе може сприяти надмірне вживання в їжу багатьох оброблених продуктів з високим вмістом жиру. Однак, з іншого боку, цей критичний період швидкого зростання асоціюється з підвищеною потребою у калоріях, білку, залізі, кальції, фолієвій кислоті та ін.

Тяжка первинна або вторинна недостатність харчування також може відтермінувати фізіологічний перебіг статевого дозрівання. Високі індекси маси тіла та надмірна кількість жирової тканини у передпубертатний період призводять до більш раннього завершення пубертатних процесів [7, 8].

Накопичується все більше даних про зв'язок ожиріння (ОЖ) з порушенням метаболізму заліза, зокрема із залізодефіцитом (ЗД). Кожен з цих патологічних станів, зокрема ОЖ, так і ЗД є серйозною проблемою, що мають не тільки медичне, а й соціально-економічне значення у сучасному суспільстві. На сьогодні є досить підстав вважати, що наявність в одного і того самого пацієнта ОЖ і ЗД не є випадковим поєднанням двох поширених патологічних станів.

Серед можливих механізмів ЗД в осіб з надмірною масою тіла або ОЖ прийнято розглядати кілька патогенетичних факторів. По-перше, це аліментарний дефіцит у зв'язку зі споживанням продуктів з низьким вмістом заліза. По-друге, існує підвищена потреба у залізі в осіб з ОЖ у зв'язку зі збільшенням маси тіла і об'єму крові, що було підтверджено в експериментальних дослідженнях [9, 10].

Крім того, одним з основних механізмів розвитку ЗД при ОЖ може бути порушення абсорбції заліза у тонкому кишечнику. За допомогою використання радіоізотопних методів було продемонстровано зниження абсорбції заліза із залізовмісних лікарських препаратів з наявністю аскорбінової кислоти або без неї у фертильних жінок і дітей з ОЖ порівняно з особами з нормальною масою тіла або її помірним збільшенням [11].

Недоїдання – найважливіша причина затримки росту та статевого розвитку у всьому світі. Основними причинами є економічно обгрунтоване і самоіндуковане обмеження харчування. Вагоме значення мають і хронічні системні захворювання.

Первинне або вторинне недоїдання призводить до серйозних наслідків, включаючи анемію, остеопенію та інші патологічні процеси, спричинені дефіцитом вітамінів, мінералів, незамінних жирних кислот і амінокислот, а також мікроелементів [12–15].

ЗД та залізодефіцитна анемія (ЗДА) є одними з актуальних проблем сьогодення. Зменшення кількості заліза в організмі призводить до порушення утворення гемоглобіну і зниження темпів його синтезу, накопичення вільного протопорфірину в еритроцитах, розвитку гіпохромної анемії і трофічних розладів в органах і тканинах [16, 17].

Пубертат (10–18 років) – критичний вік у житті жінки, коли відбувається формування функцій репродуктивної системи. Тому будь-які порушення, що виникли у цьому віці, можуть у подальшому призвести до розвитку різних ендокринних синдромів з розладом менструальної і генеративної функцій.

Якщо у розвинених країнах основною причиною ЗД є хронічні крововтрати (головним чином менорагії), то у країнах, що розвиваються, ЗД має, скоріше, аліментарний характер внаслідок недостатнього вмісту у їжі залізовмісних продуктів. Латентний ЗД та ЗДА можуть виникнути і в тих випадках, коли потреби у залізі набагато перевищують його надходження [4, 7, 11, 15–17].

Залізо та репродукція. Під терміном «передчасна недостатність яєчників» – ПНЯ («передчасне вимикання функції яєчників», «передчасне виснаження яєчників», «передчасна менопауза») розуміють первинний гіпогонадизм у віці до 40 років у жінок з нормальним каріотипом, які раніше мали нормальний менструальний цикл. ПНЯ характеризується типовими менопаузальними симптомами та ознаками олігоменореї або аменореї та рівнем ФСГ > 40 МО/л.

Серед установлених ідіопатичних причин ПНЯ вагоме місце посідає нераціональне харчування, зокрема веганство та вегетаріанство. Доведено, що саме жінки схвалюють вегетаріанську систему харчування набагато частіше чоловіків (61 % і 39% відповідно). Частіше за інших готова відмовитися від їжі тваринного походження і молодь у віці до 24 років. Вегетаріанська дієта може призвести до змін в організмі, включаючи гіпергомоцистеїнемію, дефіцит білка, анемію і порушення менструального циклу [18–20].

Залізо входить до складу 100 гемінових ферментів, у тому числі сімейства цитохромів і гідроксилази.

Монооксигеназна система цитохрому P450 відіграє важливу роль у метаболізмі ксенобіотиків, синтезі ендогенних біологічно активних речовин, таких, як стероїдні гормони, холестерин і простагландини. Саме цитохром P450 є активним ферментом стероїдогенезу, без його участі не синтезується жодний статевий гормон і вітамін D₃. Активація (гідроксилювання) вітаміну D₃ також здійснюється за участю заліза у складі ферментів гідроксилази [21, 22].

У разі дефіциту заліза відбувається зменшення кисневої ємності крові (гемічна гіпоксія) – зниження концентрації гемоглобіну в еритроцитах і, як наслідок, порушення тканинного дихання та підвищення атрезії фолікулів. Дефіцит заліза може провокувати атрезію фолікулів і порушення стероїдогенезу та стати вагомим етіологічним чинником передчасного виснаження яєчників [22].

Залізо та вагітність. На ЗДА страждають понад половини всіх вагітних, що доказово пов'язано з несприятливими наслідками, адже залізо необхідно для здорової вагітності (збільшення маси еритроцитів матері, розвитку плаценти і плода).

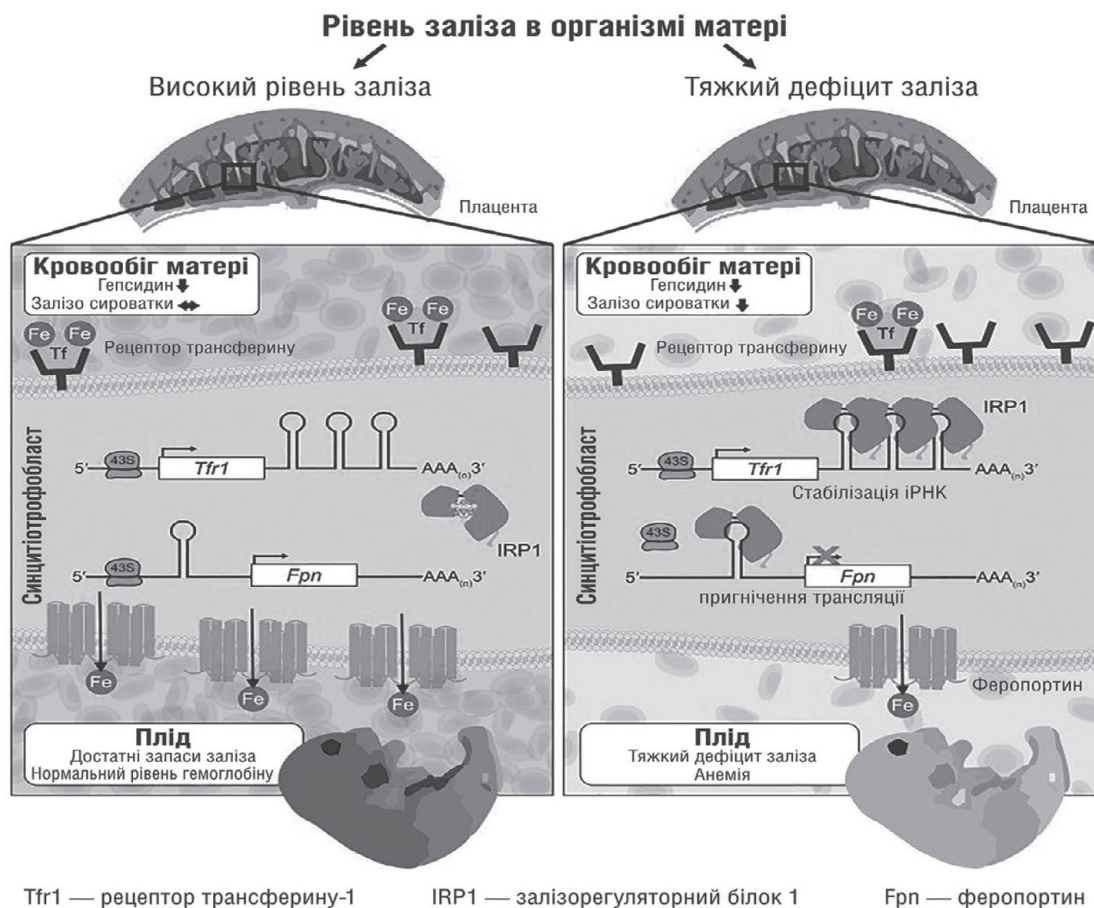
Основною причиною ЗДА у вагітних є порушення синтезу гемоглобіну внаслідок дефіциту заліза. Спочатку розвивається так званий латентний дефіцит, а згодом і ЗДА. За одну вагітність можна втратити до

1000 мг заліза! При звичайному харчуванні ця втрата відновлюється через 3–4 роки [23–25].

Забезпечення плода залізом повністю залежить від його транспорту через плаценту. Залізо-трансферин (Fe-Tf) з материнського кровотоку поглинається рецептором трансферину-1 (TfR-1), який розташований на апікальній поверхні синцитіотрофобласта. Комплекс Fe-Tf і TfR-1 піддається ендоцитозу, і залізо вивільняється в ендосомі і (у кінцевому підсумку) експортується на базальній стороні синцитіотрофобласта плаценти через транспортер заліза у кровообіг плода.

Пріоритет отримання заліза з плаценти над транспортом заліза до плода передбачає, що плід не може компенсувати дефіцит заліза у матері за рахунок збільшення передачі заліза через плаценту. Поширена хибна думка полягає у тому, що плід – це «ідеальний паразит», здатний отримувати достатню кількість заліза незалежно від його рівня у матері [24–26].

Результати низки наукових досліджень підтвердили, що запаси заліза у новонароджених зменшуються, коли мати страждає на дефіцит заліза або ЗДА. Материнська регуляція біодоступності заліза запобігає ембріональному переважанню залізом, але не захищає ембріон/плід від дефіциту заліза. При низькій доступності материнського заліза пріоритетним є



Вплив рівнів заліза у матері на гомеостаз заліза плаценти та плода (Daru J, et al. Lancet Glob Health. 2018;6(5):e548–e554)

гомеостаз плацентарного заліза, незважаючи на дефіцит заліза у плода [25, 26].

Материнська адаптація до дефіциту заліза недостатня для захисту ембріонів від ЗДА, пріоритетним є утримання плацентарного заліза, незважаючи на дефіцит заліза у плода. Здорова материнська плацентарно-плодова одиниця обробляє залізо: материнський гепсидин пригнічується, що дозволяє збільшити абсорбцію заліза з раціону і вивільнення заліза із запасів для підтримання його концентрації у сироватці крові. Це забезпечує оптимальне перенесення заліза з материнського кровотоку через плаценту до плода, де залізо потім використовується для еритропоезу, а його надлишок зберігається у печінці плода (рисунок) [26].

ЗД та ЗДА є вагомими чинниками виникнення низки ускладнень – як перебігу власне самої вагітності, так і післяпологового періоду, а саме:

- плацентарної дисфункції;
- загрози невиношування і передчасних пологів;
- гестозу;
- слабкості пологової діяльності;
- передчасного вилиття навколоплідних вод;
- гіпотонічної кровотечі;
- післяпологових септичних ускладнень;
- гіпогалакції;

багатоводдя тощо [26–28].

Дефіцит заліза та ступінь ЗДА під час вагітності асоціюються зі зростанням перинатальної захворюваності та смертності, затримкою росту, розумового і моторного розвитку, зниженням імунного статусу; підвищеною схильністю до інфекційних захворювань.

Наведене вище доводить важливість діагностики та лікування ЗД та ЗДА як на етапі передгравідарної підготовки, так і під час вагітності та післяпологового періоду [28–31].

Жінки у віці 45–55 років з менорагіями різного генезу входять до групи ризику виникнення ЗД та ЗДА. На жаль, лікарі не завжди правильно оцінюють негативну роль дефіциту заліза у жінок цієї вікової групи, позаяк на сьогодні вкоренилася думка про те, що дефіцит заліза найбільш часто розвивається під час вагітності. За відсутності компенсації цих втрат заліза спочатку розвивається латентний дефіцит, а згодом

– і ЗДА. Ця група пацієнток потребує не тільки ефективного відновлення дефіциту заліза, а й моніторингу перевантаження залізом [32–34].

Етапи лікування ЗДА включають:

- усунення основної причини хвороби,
- відновлення запасів заліза в організмі (безпечна терапія насичення),
- підтримувальну терапію (запобігання розвитку як дефіциту, так і перевантаження організму залізом).

Важливим також є раціональне харчування, що передбачає:

- споживання підвищеної кількості білків (130–150 г/добу),
- обмеження кількості жирів (до 70–80 г/добу),
- вживання вуглеводів відповідно до фізіологічної норми (400–500 г/добу).

Тривалість первинного насичення препаратами заліза у середньому становить 3–4 тиж, лікування ЗДА – до 3–4 міс. Ефект засвоювання препаратів заліза слід вважати позитивним у разі підвищення концентрації гемоглобіну у середньому на 1 г/добу (у межах 20 г/л на добу кожні 3 тиж) [31, 35–39].

Для профілактики/лікування анемії слід використовувати ефективні та безпечні препарати й харчові добавки заліза. Зазначеним критеріям цілком відповідає дієтична добавка **Ріхтер ФерроБіо** виробництва компанії Gedeon Richter (Угорщина), котра містить **18 мг елементарного заліза** та є комбінацією гемового заліза у низькій дозі (протеїн Нb – 1,8 мг) та негемового заліза (сульфат заліза – 16,2 мг) [31].

Ідея розроблення **Ріхтер ФерроБіо** запропонована професором П. Райзенштайном (Каролінський інститут, Стокгольм, Швеція). Вона полягала у тому, що додавання невеликої кількості натурального гемового заліза сприятиме всмоктуванню й негемового заліза. Саме додавання порошкоподібного гемоглобіну дало змогу підвищити біодоступність сульфату заліза та наблизити всмоктування заліза до максимально можливого. Крім того, гемове залізо (незважаючи на те що наявне у незначній кількості) є найзасвоюванішим природним джерелом заліза. Зазначена комбінація сполук заліза дає змогу мінімізувати розвиток побічних ефектів і забезпечує високу прихильність до її застосування.

Відомості про авторів

Кондратюк Валентина Костянтинівна – д-р мед. наук, проф., Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ; тел.: (050) 334-53-87. *E-mail: kondratiuk1968valentina@gmail.com*

ORCID: 0000-0001-6220-2116

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

ORCID: 0000-0001-8175-6579

Нікітіна Ірина Миколаївна – д-р мед. наук, проф., Сумський державний університет; тел.: (066) 294-73-60. *E-mail: nikitina1med@gmail.com*

ORCID: 0000-0001-6595-2502

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

ORCID: 0000-0001-5915-1821

Дзюба Галина Анатоліївна – канд. мед. наук, доцент, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ; тел.: (050) 608-65-21 *E-mail: dzuba_ga88@ukr.net*

ORCID: 0000-0002-2807-6352

Information about the authors

Kondratiuk Valentyna K. – MD, PhD, DSc, Professor, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv; tel.: (050) 334-53-87. *E-mail: kondratiuk1968valentina@gmail.com*

ORCID: 0000-0001-6220-2116

Gorban Natalia Ye. – MD, PhD, DSc, Senior Researcher, SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after Academician O.M. Lukyanova of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kyiv; tel.: (050) 547-16-92. *E-mail: kondratiuk1968valentina@gmail.com*

ORCID 0000-0001-8175-6579

Nikitina Iryna M. – MD, PhD, DSc, Professor, Sumy State University; tel.: (066) 294-73-60. *E-mail: nikitina1med@gmail.com*

ORCID: 0000-0001-6595-2502

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

ORCID: 0000-0001-5915-1821

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

ORCID: 0000-0002-2807-6352

ПОСИЛАННЯ

- Dutt S, Hamza I, Bartnikas TB. Molecular Mechanisms of Iron and Heme Metabolism. *Annu Rev Nutr.* 2022;42:311-35. doi: 10.1146/annurev-nutr-062320-112625.
- Koleini N, Shapiro JS, Geier J, Ardehali H. Ironing out mechanisms of iron homeostasis and disorders of iron deficiency. *J Clin Invest.* 2021;131(11):e148671. doi: 10.1172/JCI148671.
- Katsarou A, Pantopoulos K. Basics and principles of cellular and systemic iron homeostasis. *Mol Aspects Med.* 2020;75:100866. doi: 10.1016/j.mam.2020.100866.
- Cerami C. Iron Nutrition of the Fetus, Neonate, Infant, and Child. *Ann Nutr Metab.* 2017;71(3):8-14. doi: 10.1159/000481447.
- Fairweather-Tait S, Sharp P. Iron. *Adv Food Nutr Res.* 2021;96:219-50. doi: 10.1016/bs.afnr.2021.01.002.
- Moodie JL, Campisi SC, Salena K, Wheatley M, Vandermorris A, Bhutta ZA. Timing of Pubertal Milestones in Low- and Middle-Income Countries: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Adv Nutr.* 2020;11(4):951-59. doi: 10.1093/advances/nmaa007.
- Hiatt RA, Stewart SL, Deardorff J, Danial E, Abdwahab E, Pinney SM, et al. Childhood Socioeconomic Status and Menarche: A Prospective Study. *J Adolesc Health.* 2021;69(1):33-40. doi: 10.1016/j.jadohealth.2021.02.003.
- Nead KG, Halterman JS, Kaczorowski JM, Auinger P, Weitzman M. Overweight children and adolescents: a risk group for iron deficiency. *Pediatrics.* 2004;114(1):104-8. doi: 10.1542/peds.114.1.104.
- González-Domínguez Á, Visiedo-García FM, Domínguez-Riscart J, González-Domínguez R, Mateos RM, Lechuga-Sancho AM. Iron Metabolism in Obesity and Metabolic Syndrome. *Int J Mol Sci.* 2020;21(15):5529. doi: 10.3390/ijms21155529.
- Wei S, Zhang W, Wang C, Cao Y, Li L. Increased hepcidin expression in adipose tissue as a primary cause of obesity-related inhibition of iron absorption. *J Biol Regul Homeost Agents.* 2019;33(4):1135-41.
- Anderson GJ, Frazer DM. Current understanding of iron homeostasis. *Am J Clin Nutr.* 2017;106(6):1559S-66. doi: 10.3945/ajcn.117.155804.
- Chaparro CM, Suchdev PS. Anemia epidemiology, pathophysiology, and etiology in low- and middle-income countries. *Ann N Y Acad Sci.* 2019;1450(1):15-31. doi: 10.1111/nyas.14092.
- Soliman AT, Alaaraj N, Noor Hamed, Alyafei F, Ahmed S, Shaat M, et al. Review Nutritional interventions during adolescence and their possible effects. *Acta Biomed.* 2022;93(1):e2022087. doi: 10.23750/abm.v93i1.12789.
- Chaparro CM, Suchdev PS. Anemia epidemiology, pathophysiology, and etiology in low- and middle-income countries. *Ann N Y Acad Sci.* 2019;1450(1):15-31. doi: 10.1111/nyas.14092.
- Mesias M, Seiquer I, Navarro MP. Iron nutrition in adolescence. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2013;53:1226-37. doi: 10.1080/10408398.2011.564333.
- Pasricha SR, Tye-Din J, Muckenthaler MU, Swinkels DW. Iron deficiency. *Lancet.* 2021;397:233-48. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32594-0.
- Briguglio M, Hrelia S, Malaguti M, Lombardi G, Riso P, Porrini M, et al. The Central Role of Iron in Human Nutrition: From Folk to Contemporary Medicine. *Nutrients.* 2020;12(6):1761. doi: 10.3390/nu12061761.
- Moslehi N, Mirmiran P, Tehrani FR, Azizi F. Current Evidence on Associations of Nutritional Factors with Ovarian Reserve and Timing of Menopause: A Systematic Review. *Adv Nutr.* 2017;8(4):597-612. doi: 10.3945/an.116.014647.
- Matta Reddy A, Iqbal M, Chopra H, Urmil S, Junapudi S, Bibi S, et al. Pivotal role of vitamin D in mitochondrial health, cardiac function, and human reproduction. *EXCLI J.* 2022;21:967-90. doi: 10.17179/excli2022-4935.
- Grisotto G, Langton CR, Li Y, Bertone-Johnson ER, Baden MY, Franco OH, et al. Association of plant-based diet and early onset of natural menopause. *Menopause.* 2022;29(7):861-67. doi: 10.1097/GME.0000000000001985.
- Zou, Y, Li H, Graham ET, Amy A, Deik JK, Eaton WW, et al. Cytochrome P450 oxidoreductase contributes to phospholipid peroxidation in ferroptosis. *Nat Chem Biol.* 2020;16:302-9. doi: 10.1038/s41589-020-0472-6.
- Stockwell BR, Jiang X, Gu W. Emerging Mechanisms and Disease Relevance of Ferroptosis. *Trends Cell Biol.* 2020;30(6):478-90. doi: 10.1016/j.tcb.2020.02.009.
- Frayne J, Pinchon D. Anaemia in pregnancy. *Aust J Gen Pract.* 2019;48(3):125-9. doi: 10.31128/AJGP-08-18-4664.
- Sangkhav V, Fisher AL, Chua KJ, Ruchala P, Ganz T, Nemeth E. Maternal hepcidin determines embryo iron homeostasis in mice. *Blood.* 2020;136(19):2206-16. doi: 10.1182/blood.202005745.
- Smith C, Teng F, Branch E, Chu S, Joseph KS. Maternal and Perinatal Morbidity and Mortality Associated With Anemia in Pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2019;134(6):1234-44. doi: 10.1097/AOG.0000000000003557.
- Daru J, Zamora J, Fernández-Félix BM, Vogel J, Oladapo OT, Morisaki N, et al. Risk of maternal mortality in women with severe anaemia during pregnancy and post partum: a multilevel analysis. *Lancet Glob Health.* 2018;6(5):e548-54. doi: 10.1016/S2214-109X(18)30078-0.
- Moreno-Fernandez J, Ochoa JJ, Latunde-Dada GO, Diaz-Castro J. Iron Deficiency and Iron Homeostasis in Low Birth Weight Preterm Infants: A Systematic Review. *Nutrients.* 2019;11(5):1090. doi: 10.3390/nu11051090.
- World Health Organization. WHO Global Anaemia estimates, 2021 Edition [Internet]. Geneva: WHO; 2021. Available from: https://www.who.int/data/gho/data/themes/topics/anaemia_in_women_and_children.
- Sangkhav V, Fisher AL, Wong S, Koenig MD, Tussing-Humphreys L, Chu A, Leli M, et al. Effects of maternal iron status on placental and fetal iron homeostasis. *J Clin Invest.* 2020;130(2):625-40. doi: 10.1172/JCI127341.
- Quezada-Pinedo HG, Cassel F, Duijts L, Muckenthaler MU, Gassmann M, Jaddoe WW, et al. Maternal Iron Status in Pregnancy and Child Health Outcomes after Birth: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients.* 2021;13(7):2221. doi: 10.3390/nu13072221.
- Medved VI, Zhuk SI, Kondratiuk KO. Iron, iron deficiency, anemia: significance for women's health and beyond. *Health Ukr 21st Century.* 2021;49(5):10-1.
- Janssen CA, Scholten PC, Heintz AP. Menorrhagia-a search for epidemiological risk markers. *Maturitas.* 1997;28(1):19-25. doi: 10.1016/s0378-5122(97)00065-0.
- Munro MG, Critchley HO, Broder MS, Fraser IS; FIGO Working Group on Menstrual Disorders. FIGO classification system (PALM-COEIN) for causes of abnormal uterine bleeding in nonpregnant women of reproductive age. *Int J Gynaecol Obstet.* 2011;113(1):3-13. doi: 10.1016/j.ijgo.2010.11.011.
- Firquet A, Kirschner W, Bitzer J. Forty to fifty-five-year-old women and iron deficiency: clinical considerations and quality of life. *Gynecol Endocrinol.* 2017;33(7):503-9. doi: 10.1080/09513590.2017.1306736.
- Breyman C, Auerbach M. Iron deficiency in gynecology and obstetrics: clinical implications and management. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2017;2017(1):152-9. doi: 10.1182/asheducation-2017.1.152.
- Fischer T, Helmer H, Klaritsch P, Fazelnia C, Bogner G, Hillerer KM, et al. Diagnosis and Therapy of Iron Deficiency Anemia During Pregnancy: Recommendation of the Austrian Society for Gynecology and Obstetrics (OEGGG). *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 2022;82(4):392-9. doi: 10.1055/a-1710-3387.
- Mansour D, Hofmann A, Gemzell-Danielsson K. A Review of Clinical Guidelines on the Management of Iron Deficiency and Iron-Deficiency Anemia in Women with Heavy Menstrual Bleeding. *Adv Ther.* 2021;38(1):201-25. doi: 10.1007/s12325-020-01564-y.
- World Health Organization. Anaemia [Internet]. Geneva: WHO; 2020. Available from: <https://www.who.int/data/nutrition/nlis/info/anaemia>.
- Medved VI, Stepura NV. Issues of iron deficiency and anemia in WHO recommendations, 2017. *Women's Health.* 2019;1:32-3.

Стаття надійшла до редакції 06.02.2023. – Дата першого рішення 14.02.2023. – Стаття подана до друку 21.03.2023

Особливості перебігу генітального ендометріозу та його рецидивів у жінок репродуктивного віку

Г. О. Толстанова, О. А. Лубковська, С. Е. Гладенко

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

Ендометріоз залишається однією з найбільш досліджуваних патологій у сучасній гінекології, оскільки супроводжується такими ускладненнями, як постійний тазовий біль, порушення менструального циклу та безпліддя. Вони не лише перешкоджають реалізації репродуктивної функції жінки, а й погіршують її нормальне життя у цілому. Рання діагностика, правильний вибір лікування є основою профілактики рецидиву захворювання.

Мета дослідження: зниження частоти рецидиву генітального ендометріозу та покращення реалізації репродуктивних функцій на підставі удосконалених підходів до діагностики та лікування.

Матеріали та методи. Дослідження включало дві групи пацієнок. До 1-ї групи увійшли 60 жінок із діагнозом ендометріозу яєчників, дані яких проаналізовано ретроспективно за результатами історій хвороби. До 2-ї групи включено 60 жінок із діагнозом ендометріозу яєчників, яким проведено проспективне дослідження.

Усім пацієнткам виконано загальне клініко-лабораторне, специфічне лабораторне та ультразвукове дослідження. Хворим 2-ї групи додатково визначали онкомаркери, зокрема СА-125, HE4, СА 19-9, СА 72-4, СА 15-3, REA, та рівень антимюллеріва гормону, проведено магнітно-резонансну томографію. Пацієнок обох груп прооперовано та виконано гістологічне дослідження отриманого матеріалу під час операції.

Відмінність ведення післяопераційного періоду у 2-й групі полягала у тому, що крім протизапальної терапії всі жінки отримували гормональну терапію (агоністи гонадотропін-релізінг-гормону (аГнРГ) з подальшим вживанням комбінованих оральних контрацептивів (КОК) або одночасне застосування аГнРГ та КОК з подальшим переходом в обох варіантах на вживання дієногесту протягом 6 міс у безперервному режимі). Виявлення рецидиву патології проводили через 3 та 6 міс на підставі повторного діагнозу ендометріозу яєчників.

Результати. Отримані дані продемонстрували, що у післяопераційний період через 3 міс після лікування у 1-й групі у 5 (8,3 %) жінок було виявлено рецидив ендометріозу яєчників та у 4 (6,7 %) пацієнок – спайки органів малого таза (ОМТ). Тоді як у 2-й групі випадків рецидиву та спайок не спостерігалось.

Через 6 міс після лікування у 1-й групі в 11 (18,3 %) пацієнок було діагностовано рецидив ендометріозу яєчників та у 6 (10,0 %) жінок виявлено спайки ОМТ. У 2-й групі рецидив ендометріозу яєчників спостерігався лише в 1 (1,7 %) жінки, спайок ОМТ не виявлено ($p < 0,05$). Протягом року після лікування кількість вагітних жінок, серед осіб, які бажали завагітніти та мали безпліддя в анамнезі, була статистично більшою у 2-й групі порівняно з 1-ю групою, а саме – 10 (16,7 %) та 2 (3,3 %) жінок відповідно ($p < 0,05$).

Висновки. Запропонований алгоритм діагностики та лікування генітального ендометріозу мінімізує ризик розвитку рецидиву та сприяє покращенню реалізації репродуктивної функції.

Ключові слова: генітальний ендометріоз, лапароскопія, безпліддя, тазовий біль, порушення менструального циклу, діагностика, лікування.

Peculiarities of the course of genital endometriosis and its recurrence in women of reproductive age

G. O. Tolstanova, O. A. Lubkovska, S. E. Gladenko

Endometriosis remains one of the most studied pathologies in modern gynecology, as it is accompanied by such complications as constant pelvic pain, menstrual cycle disorders, and infertility. These complications not only prevent the implementation of a woman's reproductive function, but also worsen the normal life of a woman in general. The early diagnosis and the right choice of treatment is the basis of prevention of disease recurrence. Therefore, most of the efforts of scientists are directed to this.

The objective: to reduce the frequency of genital endometriosis recurrence and improve the implementation of reproductive functions based on the improved approaches to its diagnosis and treatment.

Materials and methods. The study included two groups of patients. The 1st group included 60 women with a diagnosis of ovarian endometriosis, whose data were analyzed retrospectively based on the results of medical histories. The 2nd group was studied prospectively and included 60 women with a diagnosis of ovarian endometriosis.

All patients had general clinical and laboratory examinations, specific laboratory and ultrasound examinations. In patients of the 2nd group tumor markers were additionally determined, in particular CA-125, HE4, CA 19-9, CA 72-4, CA 15-3, REA, and the level of anti-Müllerian hormone, magnetic resonance imaging was performed. Patients of both groups were operated and histological examination of the material obtained during the operation was performed.

The difference in the management of the postoperative period in the 2nd group was that, in addition to anti-inflammatory therapy all women received hormonal therapy (gonadotropin-releasing hormone agonist (GnRH agonist) with subsequent use of combined oral contraceptives (COCs) or simultaneous use of GnRH agonist and COCs with subsequent transition in both variants for dienogest for 6 months continuously). Recurrence of the pathology was detected after 3 and 6 months on the basis of a repeated diagnosis of ovarian endometriosis.

Results. The obtained data showed that in the postoperative period, 3 months after treatment 5 (8.3 %) women in the 1st group had a recurrence of ovarian endometriosis and 4 (6.7 %) patients – pelvic adhesions. Whereas in the 2nd group, there were no cases of recurrence and adhesions.

In 6 months after treatment in the 1st group 11 (18.3 %) patients were diagnosed with ovarian endometriosis recurrence, and 6 (10.0 %) women were diagnosed with pelvic adhesions. In the 2nd group recurrence of ovarian endometriosis was found only in 1 (1.7 %) woman, pelvic adhesions were not detected ($p < 0.05$). During the year after treatment the number of pregnant women among persons who wished to become pregnant and had a history of infertility was statistically higher in the 2nd group compared to the 1st group, in particular, 10 (16.7 %) and 2 (3.3 %) women, respectively ($p < 0.05$).

Conclusions. The proposed algorithm for the diagnosis and treatment of genital endometriosis minimizes the risk of its recurrence and improves reproductive function.

Keywords: *genital endometriosis, laparoscopy, infertility, pelvic pain, menstrual cycle disorders.*

Ендометріоз належить до гормонально залежних захворювань, в основі якого лежить розростання клітин, схожих за будовою до ендометріодних, за межами порожнини матки. За даними вітчизняної та зарубіжної літератури, частота цього захворювання становить 25–45 %. Ендометріоз діагностують у жінок різного віку, але найбільш часто у репродуктивному віці [1, 2].

Генітальний ендометріоз є одним із основних причин безпліддя. Жінки скаржаться на постійний тазовий біль, порушення менструального циклу, диспареунію. Такі стани виникають у результаті активації прозапальних факторів, а також подразнення нервових волокон тазового дна. Вираженість проявів ендометріозу залежить від його площі та місця ураження. Найчутливішим органом до цього захворювання є яєчники, тому яєчникову форму ендометріозу діагностують найбільш часто [3, 4].

Запальний процес при генітальному ендометріозі має хронічний характер, у результаті чого у жінки виникають спайки, що є основним у розвитку безпліддя й тазового болю [5, 6].

На сьогодні специфічних лабораторних маркерів виявлення ендометріозу немає. Це обстеження часто призводить до того, що жінки звертаються по допомогу тоді, коли процес уже виражений і лікування при цьому має радикальний характер [7, 8]. Тому в основі діагностики лежить збір анамнезу, гінекологічний огляд та ультразвукова діагностика (УЗД).

Правильна та вчасна рання діагностика й лікування мінімізують ускладнення та їхній прояв, що виникають на фоні такого захворювання, як генітальний ендометріоз [9, 10]. Ураховуючи відсутність чітких схем діагностики та лікування, науковці продовжують вивчати особливості виникнення, перебігу, діагностики та лікування цієї патології з метою мінімізувати інтенсивність клінічних проявів та рецидивування.

Мета дослідження: зниження частоти рецидиву генітального ендометріозу та покращення реалізації репродуктивних функцій на підставі вивчення його особливостей.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Для досягнення мети було створено дві групи. Для 1-ї групи ($n=60$) було проведено ретроспективне дослідження, а саме – проаналізовано 60 історій хвороб, де був встановлений діагноз ендометріозу яєчників. Для 2-ї групи, у яку включено 60 жінок з діагнозом ендометріозу яєчників, було проведено проспективне дослідження.

Діагноз «гестаційний ендометріоз» в обох групах встановлено згідно з уніфікованим клінічним протоколом первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної

(високоспеціалізованої) медичної допомоги «Тактика ведення пацієнток з генітальним ендометріозом» від 06.04.2016. Ендометріоз у різних хворих був встановлений у II–III стадії.

Критеріями включення до дослідження в обох групах були: репродуктивний вік пацієнток, встановлений діагноз генітального ендометріозу.

Критеріями виключення в обох групах були:

- вік пре- та постменопаузи,
- вагітність,
- соматичні захворювання, за яких протипоказано вживання гормональних препаратів,
- підозра на та наявність онкологічних захворювань.

Дослідження проводили відповідно до Гельсінської декларації згідно з висновком Комісії з питань етики Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика. Інформована згода на участь у дослідженні була отримана від усіх жінок.

Вік жінок 1-ї групи становив від 24 до 37 років, 2-ї групи – від 23 до 36 років.

За даними гінекологічного анамнезу, за результатами виявлення гінекологічних і соматичних захворювань та обстеження на наявність хронічної екстрагенітальної інфекції відібрані групи вагітних були ідентичні, достовірних відмінностей не виявлено.

У всіх обстежених жінок 1-ї групи був встановлений діагноз ендометріозу яєчників на підставі скарг, збору анамнезу, УЗД. Усіх жінок 1-ї групи було прооперовано двома методами: 23 (38,3 %) жінок – шляхом лапароскопії та 37 (61,7 %) жінок – шляхом лапаротомії. У післяопераційний період 51 (85 %) пацієнтка отримувала лише протизапальну та симптоматичну терапію і лише 9 (15 %) жінок – гормональну терапію (КОК).

На відміну від 1-ї групи, середній вік у 2-ї групі становив $27,7 \pm 2,3$ року ($p > 0,05$).

Під час проспективного дослідження, як і у 1-ї групі, у кожної жінки 2-ї групи проводили збір анамнезу, скарг, загальні клініко-лабораторні дослідження (загальний аналіз крові (ЗАК), біохімія крові, коагулограма) та УЗД. У 2-ї групі, на відміну від 1-ї групи, крім вище зазначеного, проводили специфічні лабораторні дослідження (онкомаркери, зокрема СА-125, HE4, СА 19-9, СА 72-4, СА 15-3, РЕА, та антимюллерів гормон – АМГ), а також всім жінкам виконували магнітно-резонансну томографію (МРТ). Для кожної пацієнтки проводили гістологічне дослідження отриманого під час операції матеріалу.

Загальний аналіз крові виконували на апараті DxH 900 3S, Beckman Coulter; CellaVision DM 9600. Коагулограму – на автоматичному аналізаторі гемостазу Sysmex CN6000 (Японія). Онкомаркери – на імунохімічному

аналізаторі Architect i2000 sr (Abbott, США). Для дослідження використовували венозну кров.

УЗД проводили на кольоровому цифровому сканері «Aloka SSD 3500» (Японія), що обладнане трансвагінальним мультисистотним трансдьюсером з частотою акустичних коливань 4,7–5–7,5–10 МГц. МРТ виконували за допомогою апарата Optima MR450w GEM 1.5T.

Лапароскопію виконували із використанням оптичних систем та інструментів фірми «Olympus», Японія.

Крім того, потрібно зазначити, що у 2-й групі, на відміну від 1-ї групи, всі оперативні втручання виконували шляхом лапароскопії. Відмінність ведення післяопераційного періоду у 2-й групі полягала у тому, що крім протизапальної терапії усі жінки отримували гормональну терапію. Остання включала застосування у 76,7 % (46 жінок) агоністів гонадотропін-рилізінг-гормону (аГнРГ) з подальшим вживанням КОК та у 23,3 % (14 жінок) – одночасне використання аГнРГ з КОК; аГнРГ (гозерелін 3,6 мг, підшкірно, 1 раз кожні 4 тиж) застосовували протягом 3 міс. Потім призначали дієногест (2 мг перорально 1 раз на добу) безперервно протягом 6 міс з подальшим контролем онкомаркерів з УЗД.

В обох групах через 3 та 6 міс лікування було оцінено частоту виникнення рецидиву ендометріозу, тобто повторне виявлення ендометріозу яєчників у пролікованих жінок.

Для статистичного оброблення отриманих результатів використовували програми Statistica та Microsoft Office Excel. Оцінювання статистичної значущості здійснювалося з використанням t-критерія Стьюдента та χ^2 . Відмінності визнавалися статистично значимими при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Проаналізувавши отримані результати у двох групах, було виявлено, що найбільш частими були скарги жінок на безпліддя, тазовий біль, порушення менструального циклу (таблиця)

Крім того, було оцінено тривалість безпліддя. Так, безпліддя протягом 2–3 років спостерігалось у 14 (23,3 %) жінок у 1-й групі та у 18 (30 %) жінок у 2-й групі ($p > 0,05$). Безпліддя більше трьох років відзначали у 46 (76,7 %) пацієнток у 1-й групі та у 42 (70 %) жінок у 2-й групі ($p > 0,05$).

Отримані дані підтверджують результати зарубіжних досліджень, де зазначається, що до частих скарг належать тазовий біль, безпліддя, диспареунія, порушення менструальної функції у формі частих та надмірних кро-

вотеч, у результаті чого жінки страждають на хронічну анемію [7, 11].

Ретроспективний аналіз даних 1-ї групи засвідчив, що діагноз генітального ендометріозу був встановлений на підставі лише УЗД органів малого таза. Це призвело до того, що у 23 (38,5 %) жінок діагноз під час операції відрізнявся від діагнозу, який був встановлений до оперативного втручання.

Так, у 10 (16,7 %) пацієнток на місці функціональних кіст і тератом був виявлений ендометріоз яєчників, у 8 (13,3 %) жінок з безпліддям та нормальним УЗД-протоколом також був виявлений ендометріоз яєчників. У 5 (8,3 %) пацієнток замість тубооваріального абсцесу була виявлена ендометріома, яка була інтимно спаяна з матковою трубою. Крім того, під час обстеження спайкова хвороба встановлена лише у 12 (20 %) жінок, а під час операції ця патологія була виявлена у 45 (75 %) пацієнток. Усе це свідчить про діагностичну неповноту, якщо застосовувати лише один метод діагностики, а саме – УЗД.

На відміну від 1-ї групи, жінок 2-ї групи було обстежено по удосконаленому нами алгоритму діагностики ендометріозу. Так, результати ЗАК у 2-й групі продемонстрували, що у 12 (20 %) пацієнток рівні гемоглобіну, еритроцитів, гематокриту були нижче норми. Їм був встановлений діагноз анемії легкого та середнього ступенів. Такі дані ще раз свідчать про порушення менструального циклу при ендометріозі у формі частих та надмірних кровотеч [12, 13].

Крім того, виявлення у 16 (26,7 %) жінок лейкоцитозу (до $17,5 \cdot 10^9$ /л) свідчить про те, що ендометріоз впливає на імунну систему, а саме – на клітинний імунітет, який характеризується розвитком місцевого запального процесу та утворенням спайок.

У 2-й групі показники коагулограми, що включали активний частковий тромбoplastиновий час, протромбіновий час, міжнародне нормалізоване відношення, були порушені у 4 (6,7 %) пацієнток, а рівень фібриногену мав патологічне значення у 3 (5 %) жінок.

Аналізуючи отримані дані у 2-й групі щодо онкомаркерів, було виявлено підвищення таких показників, як СА-125 (у 45 (75%) пацієнток), СА 19-9 (у 9 (15%) жінок), СА 72-4 (у 34 (56,7%) пацієнток). Рівень онкомаркерів СА 15-3, РЕА, НЕ4 в усіх обстежуваних жінок був у межах норми. Також встановлено достовірну кореляцію між рівнем СА 19-9 та лейкоцитами ($p < 0,05$). Так, у жінок з підвищеним рівнем СА 19-9 було виявлено лейкоцитоз і, навпаки, за нормального рівня СА 19-9 спостерігався нормальний рівень лейкоцитів.

Такі дані ще раз підтверджують вплив ендометріозу на розвиток запального процесу в організмі, що характеризується підвищенням рівня СА 19-9 та збільшення кількості лейкоцитів [14–16]. Також отримані результати дають підставу для наголошення на онкологічні аспекти ендометріозу, адже, згідно з даними літератури, ще залишається дискусія щодо частоти переродження ендометріозу у злоякісний процес [17–19].

Також у 2-й групі, як і у 1-й групі, усім жінкам було проведено УЗД. У більшості пацієнток під час обстеження було виявлено ендометріоз яєчників, зокрема у 48 (80 %) жінок це було однокамерне аваскулярне утво-

Оцінка скарг жінок з генітальним ендометріозом, абс. число (%)

Показник	1-а група, n=60	2-а група, n=60	p
Безпліддя	34 (56,7)	30 (50)	$p > 0,05$
Тазовий біль	22 (36,7)	24 (40)	$p > 0,05$
Порушення менструального циклу	19 (31,7)	22 (36,7)	$p > 0,05$

Примітка. p – Достовірність відмінностей між I і II групами.

рення до 8 см у діаметрі та у 12 (20 %) пацієнток – багатокамерне аваскулярне утворення. У 12 (20 %) пацієнток було виявлено спайкову хворобу органів малого таза. У 4 (6,7 %) хворих було виявлено ретроцервікальний ендометріоз без проростань у суміжні органи. Як правило, це були ділянки ендометріозу у ректовагінальній зоні.

Під час проспективного дослідження, крім УЗД, було проведено МРТ у 91,7 % (55) пацієнток, під час якого підтверджено та уточнено діагноз генітального ендометріозу. Зокрема у тих випадках, де були сумніви у його встановленні, особливо щодо меж поширеності. Усе це дало змогу виробити правильну тактику щодо оперативного лікування.

Усіх пацієнток 2-ї групи було прооперовано за допомогою лапароскопічного методу. Під час операції у 60 (100 %) пацієнток діагноз генітального ендометріозу, встановленого до операції, був повністю підтверджений. Ендометріодні кісти вилучені без пошкодження їхньої капсули, а також проведено коагуляцію ділянок ендометріозу поза межами яєчників.

Крім того, було роз'єднано спайки органів малого таза, які у 50 % (30 жінок) знаходилися між яєчником та матковою трубою, у 30 % (18 пацієнток) – між яєчником, матковою трубою та кишечником та у 20 % (12 жінок) – між кишечником та задньою стінкою матки. Загальна крововтрата під час оперативного втручання не перевищила 150 мл.

Увесь отриманий матеріал відправлено на гістологічне дослідження, під час якого було підтверджено діагноз без злоякісного процесу.

В усіх жінок 2-ї групи у післяопераційний період рівні АМГ та онкомаркерів були у межах норми.

Аналіз післяопераційного періоду продемонстрував, що через 3 міс після лікування у 1-й групі у 5 (8,3 %) жінок було виявлено рецидив ендометріозу яєчників та у 4 (6,7 %) пацієнток – розвиток спайок органів малого таза. Водночас у 2-й групі випадків рецидиву та спайок не спостерігалось ($p > 0,05$). Хоч статистично значущої різниці виявлено не було, але отримані результати свідчать про більш позитивний вплив використання розробленого нами алгоритму діагностики та лікування, ніж того, що застосовувався у 1-й групі.

Через 6 міс після лікування у 1-й групі в 11 (18,3 %) пацієнток було виявлено рецидив ендометріозу яєчників та у 6 (10 %) жінок – розвиток спайок органів малого таза. У 2-й групі рецидив ендометріозу яєчників спостерігався лише в 1 (1,7 %) жінки та зафіксовано відсутність випадків розвитку спайок органів малого таза ($p < 0,05$). Отримані дані свідчать про статистично значуще кращий запропонований алгоритм діагностики та лікування генітального ендометріозу.

Крім того, було виявлено, що протягом року після лікування кількість жінок, які мали безпліддя в анамнезі та завагітніли, була статистично більшою у 2-й групі порівняно з 1-ю групою, а саме – 10 (16,7 %) жінок та 2 (3,3 %) жінки відповідно ($p < 0,05$). Ці дані ще раз підтверджують висновок про статистично значуще кращий запропонований алгоритм діагностики та лікування генітального ендометріозу.

Отже отримані результати ще раз засвідчили, що незважаючи на численну кількість даних літератури та

досліджень щодо генітального ендометріозу, зокрема ендометріозу яєчників, він все ж таки є однією з найбільш досліджуваних хвороб у сучасній гінекології, оскільки його етіологія та патогенез й досі залишаються не до кінця зрозумілими. Ураховуючи, що ендометріоз, зокрема ендометріоз яєчників, характеризується різноманітними клінічними симптомами, його діагностика є важливим етапом у побудові правильного алгоритму лікування. Існує значна кількість досліджень, де описуються різноманітні методи, але, у той самий час, немає чітко прописаного алгоритму його діагностики [20, 21].

Отримані результати даного дослідження продемонстрували, що проведення лише УЗД не завжди дозволяє чітко встановити наявність та розмір ендометріодної кісти яєчника, виявити дрібні поверхневі ендометріодні нашарування на очеревині, а також чітко визначити наявність спайкової хвороби та які органи залучені до неї. Усе це може призвести до неправильного вибору тактики лікування. Тому потрібно використовувати не лише УЗД, а й МРТ-дослідження та визначення низки онкомаркерів.

Крім того, думки багатьох науковців та клініцистів мають розбіжності і щодо методу лікування. Одні вважають, що радикальне оперативне лікування є єдиним методом лікування ендометріозу, а інші схиляються до того, що гормональна терапія є більш кращим методом лікування. Також продовжується дискусія щодо оперативного методу: лапароскопія чи лапаротомія [22–24]. Отримані результати засвідчили, що достовірно кращим методом оперативного лікування є лапароскопія з подальшою гормональною терапією.

Тож результати даного дослідження продемонстрували, що алгоритм обстеження та лікування, запропонований нами, знижує ризик розвитку рецидиву генітального ендометріозу та сприяє покращенню реалізації репродуктивної функції.

ВИСНОВКИ

За результатами даного дослідження встановлено, що:

- найбільш частим ускладненням генітального дослідження є безпліддя, а саме в 1-й групі у 34 (56,7 %) жінок, у 2-й групі у 30 (50%) жінок ($p > 0,05$);
- у пацієнток, яким проводили як УЗД, так і МРТ, була 100% верифікація діагнозу, що підтвердилося під час операції та гістологічно;
- для вибору правильної тактики та об'єму оперативного лікування потрібно включати в обстеження визначення низки онкомаркерів (СА-125, HE4, СА 19-9, СА 72-4, СА 15-3, РЕА);
- використання розробленого нами алгоритму діагностики та лікування мінімізує ризик розвитку рецидиву генітального ендометріозу: 18,3 % у 1-й групі проти 1,7 % у 2-й групі ($p < 0,05$);
- використання розробленого нами алгоритму діагностики та лікування мінімізує ризик розвитку спайкового процесу у малому тазі у 6 разів ($p < 0,05$);
- використання розробленого нами алгоритму діагностики та лікування підвищує частоту настання спонтанної вагітності протягом першого року після лікування у 5 разів ($p < 0,05$).

Відомості про авторів

Толстанова Галина Олександрівна – канд. мед. наук, пошукачка, кафедра акушерства, гінекології та перинатології, Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ; тел.: (093) 611-07-84. *E-mail: tolstanova.galyna@gmail.com*

ORCID: 0000-0001-6998-4595

Лубковська Олександра Анатоліївна – канд. мед. наук, акушер-гінеколог, КНП «Броварська БКЛ»; тел.: (093) 981-88-64. *E-mail: Alexsunny24@ukr.net*

ORCID: 0000-0002-4522-0723

Гладенко Світлана Євгенівна – канд. мед. наук, пошукачка, кафедра акушерства, гінекології та перинатології, Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ; тел.: (097) 341-06-79. *E-mail: gladenko_svitlana@ukr.net*

ORCID: 0000-0002-6660-1410

Information about the authors

Tolstanova Galina O. – MD, PhD, Applicant, Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv; tel.: (093) 611-07-84. *E-mail: tolstanova.galyna@gmail.com*

ORCID: 0000-0001-6998-4595

Lubkovska Oleksandra A. – MD, PhD, Obstetrician-Gynecologist, Communal Non-Commercial Enterprise “Brovary Multiprofile Clinical Hospital”; tel.: (093) 981-88-64. *E-mail: Alexsunny24@ukr.net*

ORCID: 0000-0002-4522-0723

Gladenko Svitlana E. – MD, PhD, Applicant, Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv; tel.: (097) 341-06-79. *E-mail: gladenko_svitlana@ukr.net*

ORCID: 0000-0002-6660-1410

ПОСИЛАННЯ

- Chapron C, Marcellin L, Borghese B, Santulli P. Rethinking mechanisms, diagnosis and management of endometriosis. *Nat Rev Endocrinol.* 2019;15(11):666-82. doi: 10.1038/s41574-019-0245-z.
- Guo SW. Genesis, genes and epigenetics of endometriosis-associated infertility. *Nat Rev Endocrinol.* 2019;15(5):259-60. doi: 10.1038/s41574-019-0191-9.
- Medzhidova AM, Esedova AE. Topical issues of diagnosis and treatment of infertility in women with internal genital endometriosis. *Res Pract Med J.* 2017;4(4):89-98. doi: 10.17709/2409-2231-2017-4-4-10.
- Sheveleva T, Bejenar V, Komlichenko E, Dedul A, Malushko A. Innovative approach in assessing the role of neurogenesis, angiogenesis, and lymphangiogenesis in the pathogenesis of external genital endometriosis. *Gynecol Endocrinol.* 2016;32(2):75-9. doi: 10.1080/09513590.2016.1232789.
- Wu M-H, Hsiao K-Y, Tsai S-J. Endometriosis and possible inflammation markers. *Gynecol Min Invasive Ther.* 2015;4(3):61-7. doi: 10.1016/j.gmit.2015.05.001.
- Wee-Stekly WW, Kew CCY, Chern BSM. Endometriosis: a review of the diagnosis and pain management. *Gynecol Min Invasive Ther.* 2015;4(4):106-09. doi: 10.1016/j.gmit.2015.06.005.
- Parasar P, Ozcan P, Terry KL. Endometriosis: Epidemiology, Diagnosis and Clinical Management. *Curr Obstet Gynecol Rep.* 2017;6(1):34-41. doi: 10.1007/s13669-017-0187-1.
- Guerrero S, Ajossa S, Minguez JA, Jurado M, Mais V, Melis GB, et al. Accuracy of transvaginal ultrasound for diagnosis of deep endometriosis in uterosacral ligaments, rectovaginal septum, vagina and bladder: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2015;46(5):534-45. doi: 10.1002/uog.15667.
- Li H, Han Y, Cai Y, Su X, Tan L. Clinical effects of laparoscopic surgery for the treatment of endometriosis and endometriosis-fertility: A retrospective study of 226 cases. *Front Surg.* 2023;9:1049119. doi: 10.3389/fsurg.2022.1049119.
- Situmorang H, Lestari R, Gunardi ER. The Association between Endometriosis Appearance during Laparoscopic Surgery and Pain Characteristic in Pelvic Endometriosis. *Ind J Obst Gynecol.* 2019;116-21. doi: 10.32771/inajog.v7i2.831.
- Agarwal SK, Chapron C, Giudice LC, Laufer MR, Leyland N, Missmer SA, et al. Clinical diagnosis of endometriosis: a call to action. *Am J Obstet Gynecol.* 2019;220(4):354.e1-54.e12. doi: 10.1016/j.ajog.2018.12.039.
- Berbic M, Ng CH, Fraser IS. Inflammation and endometrial bleeding. *Climacteric.* 2014;17(2):47-53. doi: 10.3109/13697137.2014.963964.
- Anglesio MS, Yong PJ. Endometriosis-associated ovarian cancers. *Clin Obstet Gynecol.* 2017;60(4):711-27. doi: 10.1097/grf.0000000000000320.
- Malutan AM, Drugan T, Costin N, Ciortea R, Bucuri C, Rada MP, et al. Pro-inflammatory cytokines for evaluation of inflammatory status in endometriosis. *Cent Eur J Immunol.* 2015;40(1):96-102. doi: 10.5114/cej.2015.50840.
- Izumi G, Koga K, Takamura M, Makabe T, Satake E, Takeuchi A, et al. Involvement of immune cells in the pathogenesis of endometriosis. *J Obstet Gynaecol Res.* 2018;44(2):191-8. doi: 10.1111/jog.13559.
- Tanbo T, Fedorcsak P. Endometriosis-associated infertility: aspects of pathophysiological mechanisms and treatment options. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2017;96(6):659-67. doi: 10.1111/aogs.13082.
- Kvaskoff M, Mu F, Terry KL, Harris HR, Poole EM, Farland L, et al. Endometriosis: a high-risk population for major chronic diseases? *Hum Reprod Update.* 2015;21(4):500-16. doi: 10.1093/humupd/dmv013.
- Kim HS, Kim TH, Chung HH, Song YS. Risk and prognosis of ovarian cancer in women with endometriosis: a meta-analysis. *Br J Cancer.* 2014;110(7):1878-90. doi: 10.1038/bjc.2014.29.
- Boujenah J, Salakos E, Pinto M, Shore J, Sifer C, Poncelet C, et al. Endometriosis and uterine malformations: infertility may increase severity of endometriosis. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2017;96(6):702-06. doi: 10.1111/aogs.13040.
- Kiesel L, Sourouni M. Diagnosis of endometriosis in the 21st century. *Climacteric.* 2019;22(3):296-302. doi: 10.1080/13697137.2019.1578743.
- Nisenblat V, Bossuyt PM, Farquhar C, Johnson N, Hull ML. Imaging modalities for the non-invasive diagnosis of endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;2(2): CD009591. doi: 10.1002/14651858.
- Sao CH, Chan-Tiopiano M, Chung KC, Chen YJ, Horng HC, Lee WL, et al. Pain after laparoscopic surgery: Focus on shoulder-tip pain after gynecological laparoscopic surgery. *J Chin Med Assoc.* 2019;82(11):819-26. doi: 10.1097/JCMA.000000000000190.
- Shore EM, Lefebvre GG, Grantcharov TP. Gynecology resident laparoscopy training: present and future. *Am J Obstet Gynecol.* 2015;212(3):298-301, 298.e1. doi: 10.1016/j.ajog.2014.07.039.
- Tosti C, Biscione A, Morgante G, Bifulco G, Luisi S, Petraglia F. Hormonal therapy for endometriosis: from molecular research to bedside. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2017;209:61-6. doi: 10.1016/j.ejogrb.2016.05.032.

Стаття надійшла до редакції 03.01.2023. – Дата першого рішення 12.01.2023. – Стаття подана до друку 16.02.2023

Гемоперитонеум внаслідок кровотечі з вени, що лежить на капсулі субсерозної лейоміоми матки (Клінічний випадок)

В. В. Біла², О. Ю. Костенко¹, О. Я. Слободяник¹, С. С. Леуш¹, А. Г. Тер-Тумасова²

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

²КНП «Перинатальний центр м. Києва»

Лейоміома є доброякісним новоутворенням матки, найбільш чутливою пухлиною жіночих статевих органів. Пухлина може мати субмукозну, інтрамуральну, субсерозну локалізацію, кожній з яких властиві особливості перебігу та ускладнення. У статті описано клінічне спостереження випадку внутрішньочеревної кровотечі, яка була спричинена розривом вени, що лежить на капсулі субсерозної лейоміоми матки.

Наведено дані літератури щодо частоти лейоміоми та її локалізації, а також пояснення складності істинного оцінювання частоти зазначеної патології, особливості даного випадку з клінічного та патоморфологічного погляду. Огляд літератури дозволив віднайти 125 описів клінічних випадків кровотечі із судини субсерозного вузла протягом останніх 100 років.

Представлений клінічний випадок є цікавим з погляду діагностики. Картина «гострого живота» при лейоміомі найчастіше асоційована з порушенням живлення вузла, а у даному випадку вона була спричинена розривом судини внаслідок перекруту вузла та кровотечі з неї. Пацієнтку, яка в анамнезі мала субсерозну лейоміому матки, госпіталізовано зі скаргами на дискомфорт у нижніх відділах живота.

Під час об'єктивного обстеження виявлено збільшену матку до 16 тиж вагітності, а при ультразвуковому – лейоміоматозний вузол у дні матки, що за розмірами є вдвічі більшим самої матки, у черевній порожнині – до 500 мл крові. При оперативному втручанні виявлено субсерозний вузол у дні матки з частковим перекрутом, встановлено джерело кровотечі – вена по задній стінці матки. Пацієнтці виконано консервативну міомектомію, гістологічне дослідження підтвердило лейоміому матки, пацієнтку виписано у задовільному стані.

Нещодавні систематичні огляди літератури продемонстрували, що міомектомія є кращим втручанням порівняно з гістеректомією, позаяк такий об'єм операції знижує поширеність шоку, крововтрати у пацієнток.

Ключові слова: лейоміома, перекрут лейоміоматозного вузла, внутрішньоматкова кровотеча, «гострий живіт».

Hemoperitoneum as a result of bleeding from a vein lying on the capsule of subserous leiomyoma of uterus (Clinical case)

V. V. Bila, O. Yu. Kostenko, O. Ya. Slobodianik, S. S. Leush, A. G. Ter-Tumasova

Leiomyoma is a benign tumor of the uterus and it is considered to be the most sensitive tumor of the female genital organs. The tumor can have submucosal, intramural, and subserosal localizations, each of which has specific features of the course and complications. The article describes the clinical observation of a case of intra-abdominal bleeding, which was caused by the rupture of a vein lying on the capsule of a subserous uterine leiomyoma.

Literature data about the leiomyoma frequency and its localization are presented in the article, as well as an explanation of the complexity of the true assessment of the frequency of this pathology, the peculiarities of a described case from a clinical and pathomorphological point of view. A review of the literature allowed to find 125 descriptions of clinical cases of bleeding from the vessel of the subserosal node during the last 100 years.

The presented clinical case is interesting from the point of diagnosis. The picture of an “acute abdomen” by leiomyoma is most often associated with a blood circulation disorder of the node, and in this case it was caused by a rupture of a vessel due to twisting of the node and bleeding from the vessel. The patient with a history of subserous leiomyoma of the uterus was hospitalized with complaints of discomfort in the lower abdomen.

During the objective examination, an enlarged uterus up to 16 weeks of pregnancy was diagnosed, and during ultrasound examination a leiomyoma node in the uterine fundus, which was twice larger than the uterus size itself, and up to 500 ml of blood in the abdominal cavity were found. During surgery, a subserous node in the uterus fundus with partial torsion was found, the source of bleeding was established – a vein on the posterior wall of the uterus. The patient was operated by conservative myomectomy, histological examination confirmed uterine leiomyoma, the patient was discharged in satisfactory condition.

Recent systematic literature reviews have shown that myomectomy is a better surgical procedure compared to hysterectomy, as it reduces the prevalence of shock and blood loss in patients.

Keywords: leiomyoma, torsion of the leiomyoma node, intrauterine bleeding, “acute abdomen”.

Лейоміома матки (ЛМ) – доброякісне утворення міометрія, одна із найпоширеніших пухлин репродуктивної системи жінки.

Серед британських жінок вікової групи 40–49 років її діагностують у межах 4,5–9,4 %, серед італійських – 9,8–17,8 % [20]. В Україні виявлення ЛМ сягає 18,3–20,4 % [4, 7]. Справжню частоту захворювання неможливо визначити через відсутність клінічних проявів у третини пацієнок. За локалізацією виділяють субмукозну, інтрамуральну, субсерозну ЛМ [1], кожній з цих локалізацій властиві особливості перебігу та ускладнення.

Серед ускладнень, пов'язаних з ЛМ, часто спостерігається картина «гострого живота», переважно через некроз вузла, але вона може розвинутихся також через розрив судин пухлини з кровотечею у черевну порожнину [2, 8, 15, 17, 18].

Клінічна картина розриву судин пухлини є складною для діагностики. Раптовий розвиток гіповолемічного шоку з вираженим болем змушує проводити диференціальну діагностику зі шлунково-кишковими та судинними розладами, які потребують невідкладного хірургічного втручання. Lim W.H. et al. (2020), дослідивши системні огляди по базах Medline, EMBASE, Web of Science, Scopus та Кохрейнівської бібліотеки з 1902 по 2018 рік, виявили опис внутрішньочеревної кровотечі з вузла у 125 статтях. Повідомлення походили зі США (32,2 %), Великої Британії (21,7 %), Японії (6,4 %) та Індії (6,4 %). Про летальні випадки повідомлено у чотирьох статтях (3,2 %) [19].

Систематичні огляди літератури продемонстрували, що міомектомія була кращим втручанням порівняно з гістеректомією, позаяк такий об'єм операції знижує поширеність шоку, крововтрати у пацієнок [9, 14, 17].

Нижче наведено опис **клінічного спостереження** кровотечі у черевну порожнину з вени капсули субсерозного вузла.

Пацієнтка М., 37 років, звернулася до відділення гінекології КНП «Перинатальний центр м. Києва» зі скаргами на дискомфорт у нижніх відділах живота. Скарги виникли приблизно за добу без зв'язку з певною причиною і протягом цього часу значно не змінилися ні за локалізацією, ні за інтенсивністю. Про ЛМ знає протягом двох останніх років, через відсутність симптомів до лікування не вдавалася.

Спадковість не обтяжена. В анамнезі одна вагітність, завершилася фізіологічними пологами.

Об'єктивно: стан під час госпіталізації відзначено як задовільний. Сьомий день менструального циклу. Температура тіла – 36,6 °С, пульс – 84 за 1 хв, АТ – 110/70 мм рт.ст. Живіт помірно напружений, болісний при пальпації у нижніх відділах. Подразнення очеревини виражені нечітко. Через передню черевну стінку пальпується об'ємне утворення, що досягає верхнім полюсом пупка. Печінка біля краю реберної дуги. Перистальтика кишечника активна в усіх відділах. Симптом Пастернацького негативний з обох боків. Випорожнення і сечовиділення не порушені. Виділення зі статевих органів кров'яністі,

помірні. Огляд у дзеркалах – без особливостей. При вагінальному дослідженні тіло матки збільшено до 16 тиж вагітності за рахунок субсерозного лейоматозного вузла, болісне, рухоме при пальпації. Задне склепіння піхви нависає. Придатки не пальпуються через великі розміри пухлини. На УЗД тіло матки 60×58×54 мм; біля дна матки – субсерозний вузол з артеріальним кровотоком розмірами 160×140×120 мм. У черевній порожнині наявна вільна рідина в об'ємі понад 500 мл.

Висновок: Вузлово лейоміома матки субсерозної локалізації. Гемоперитонеум? Асцит?

Лабораторні дослідження свідчать про анемію та гіпопротеїнемію (еритроцити – $2,9 \times 10^{12}/л$; гемоглобін – 95 г/л; загальний білок – 50 г/л).

У ході операції у дні матки виявлено великий субсерозний міоматозний вузол з частковим перекрутом. Джерелом кровотечі була розірвана венозна судина на задній стінці вузла. У черевній порожнині до 500 мл крові зі згустками. Спинення кровотечі за допомогою накладання затискача Кохера на розірвану судину (фото 1).

Виконано консервативну міомектомію – вузол видалено гострим шляхом. Матка ушита неперервним дворядним швом. Дренування черевної порожнини. Загальна крововтрата – 600 мл.

Макропрепарат (фото 2): Субсерозна лейоміома матки. Патогістологічний висновок. Вузол будови лейоміоми з фіброзом, поширеними дистрофічними змінами, вогнищами ослизнення та слабко вираженою лейкоцитарною інфільтрацією.

У наведеному спостереженні описано випадок субсерозного вузла ЛМ великих розмірів у жінки 37 років. Незважаючи на значну кількість досліджень, питання щодо початкових причин виникнення захворювання до сьогодні залишається остаточно не вивченим [4, 6].

Механізм виникнення ЛМ уявляється наступним: стовбурові клітини здорового міометрія є резервним пулом клітин, що забезпечують збільшення матки під час вагітності. Ці клітини з накопиченими мутаціями зберігаються переважно навколо дрібних судин в міометрії і є потенційною «зоною росту». Процеси гіперплазії незрілих гладком'язових клітин супроводжуються розростанням кількості капілярів і проліферативною активністю клітин. Як можливі тригерні механізми розглядають поліморфізм гена судинно-ендотеліального фактора росту (VEGF), генів ферментів ендотеліальної синтази (eNOS3) [3].

Джерелом кровотечі був розрив поверхневої судини капсули лейоміоми. Дані літератури підтверджують схильність аномальних судин субсерозних лейоміом до спонтанного розриву. Ще у 1913 р. Джон Семпсон у ході дослідження 150 субсерозно розташованих міоматозних вузлів виявив значно змінену судинну архітектуру матки (фото 3) [16]. Автор продемонстрував, що значна частина маткових артерій шунтується з венозними судинами на поверхні лейоміоми (фото 4).

Ці аномалії судин частіше виявляють при лейоміомах розмірами 100 мм і більше у діаметрі. У да-

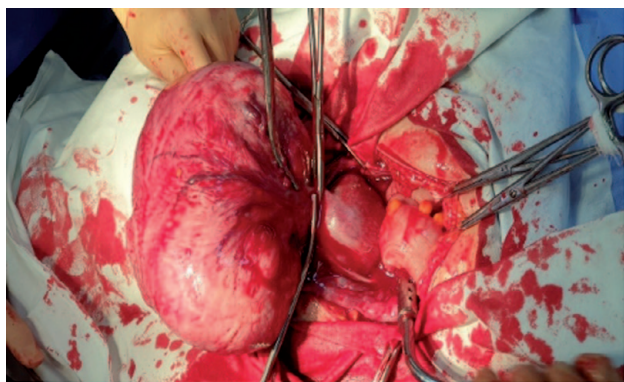


Фото 1. Вигляд судин капсули субсерозної лейоміоми під час лапаротомії. Часткова декапсуляція

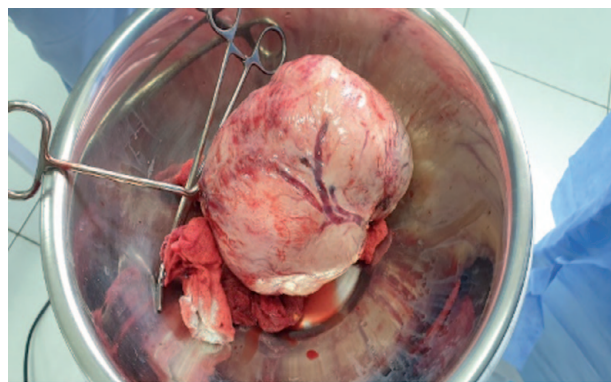


Фото 2. Судинна мережа на капсулі добре виражена



Фото 3. Макропрепарат субсерозного лейоміоматозного вузла. Часткова декапсуляція. Судинна мережа під капсулою

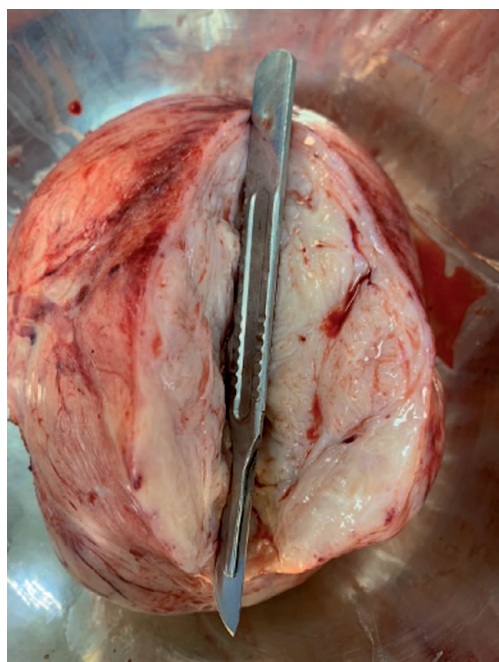


Фото 4. При розрізі пухлини – тканина, бідна на судини

ному випадку розміри лейоміоми 160×140×120 мм та розміри венозних судин до 50–70 мм, що також ілюструє давній висновок автора.

За даними літератури, причиною, яка передувала моменту розриву судин, а можливо, і могла призвести до відриву лейоміоми на ніжці, вважають підвищення венозного або внутрішньочеревного тиску, що виникає під час фізичного напруження, дефекації або у менструальний період [10–12]. У даної пацієнтки жодна з таких причин не співпала з початком захворювання.

Точне походження кровотечі діагностують до операції лише у 7,8 % випадків [10].

Гемоперитонеум з гіповолемічним шоком внаслідок кровотечі із судини капсули лейоміоматозного вузла – очікувано тяжкі, смертельно небезпечні ускладнення.

Але в описаному спостереженні гіповолемічного шоку не було. Це можна пояснювати і своєчасно виконаною операцією, і відповідною інфузійною терапією, однак ймовірно головним сприятливим фактором є частковий перекут вузла, що знизив обсяг і темп крововтрати. Клініка перекуту вузла пухлини розвивалася поступово, без яскравих симптомів, і була виявлена власне під час оперативного втручання.

Інтерес для медичної спільноти представляє вкрай рідкісна причина «гострого живота», а саме – розрив судин пухлини з кровотечею у черевну порожнину. Описаний випадок ілюструє, що своєчасно проведене оперативне лікування в об'ємі консервативної міомектомії та інфузійна терапія сприяли зменшенню об'єму крововтрати у пацієнтки, внаслідок чого гіповолемічний шок не розвинувся.

Відомості про авторів

Біла Вікторія Володимирівна – канд. мед. наук, директорка, КНП «Перинатальний центр м. Кисва»

ORCID: 0000-0002-3139-2313

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

ORCID: 0000-0003-4384-7861

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

ORCID: 0000-0003-0885-3860

Леуш Сергій Станіславович – канд. мед. наук, доцент, кафедра акушерства та гінекології № 1, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ

ORCID: 0000-0002-1293-3305

Тер-Тумасова Анна Григорівна – аспірантка, кафедра акушерства та гінекології № 1, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ. *E-mail: anna.tumasova95@gmail.com*

ORCID: 0000-0002-5860-4136

Information about the authors

Bila Victoria V. – MD, PhD, Director of the Communal Non-Commercial Enterprise “Kyiv Perinatal Center”, Kyiv

ORCID: 0000-0002-3139-2313

Kostenko Olga Yu. – MD, PhD, Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology N1, National Medical University named by O. Bogomolets, Kyiv

ORCID: 0000-0003-4384-7861

Slobodianik Oleg Ya. – MD, PhD, Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology N1, National Medical University named by O. Bogomolets, Kyiv

ORCID: 0000-0003-0885-3860

Leush Sergiy S. – MD, PhD, Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology N1, National Medical University named by O. Bogomolets, Kyiv

ORCID: 0000-0002-1293-3305

Ter-Tumasova Anna G. – MD, PhD-student, Department of Obstetrics and Gynecology N1, National Medical University named by O. Bogomolets, Kyiv. *E-mail: anna.tumasova95@gmail.com*

ORCID: 0000-0002-5860-4136

ПОСИЛАННЯ

- Ventskiy BM, Stepankivska GK, Lakatosha VP. Gynecology. Kyiv: Medicine; 2012, p. 257-66.
- Ventskiy BM, Gordeevoi GH. Methodical guidelines for teachers regarding the organization of the educational process in gynecology. Kyiv: NMU O.O. Bogomolets; 2016, p. 137-64; p. 196-212.
- Zaporozhchenko MB. Pathogenetic justification of prevention and treatment of uterine leiomyoma of the proliferative type in women of reproductive age [dissertation]. Odesa: Odesa National Medical University; 2015. 365 p.
- Kornatska AG, Flaxenberg MA, Chubai GV, Brazhuk MV. Uterine leiomyoma in women of reproductive age: frequency and structure of concomitant pathology (Retrospective analysis). *Reprod Women's Health.* 2020;5(5):42-7. doi: 10.30841/2708-8731.5.2021.224496.
- Pavlyuchenko MI, Slinko OM, Shalimov VI, Sapronov OA, Pavelko NO. A clinical case of torsion of the uterine body. *Zaporizhzhya Med J.* 2012;71(2):132-3.
- Tatarchuk TF, Kosey NV. New in the hormonal regulation of the development of uterine fibroids. Honey aspects of a healthy woman. 2015;93(7):21-7.
- Gupta S, Manyonda IT. Acute complications of fibroids. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2009;23(5):609-17. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2009.01.012.
- Dasari P, Maurya DK. Hemoperitoneum associated with uterine fibroids. *J Obstet Gynecol India.* 2005;55(6):553-4.
- Deopuria R. Hemoperitoneum secondary to coronary vein rupture on uterine myoma (world literature review). *J Obstet Gynecol India.* 1970;20:409-13.
- Estrade-Huchon S, Bouhanna P, Li-mot O, Fauconnier A, Bader G. Severe life-threatening hemoperitoneum from posttraumatic avulsion of a pedunculated uterine leiomyoma. *J Minim Invasive Gynecol.* 2010;17(5):651-2. doi: 10.1016/j.jmig.2010.04.006.
- Ihama Y, Miyazaki T, Fuke C. Hemoperitoneum due to rupture of a subserosal vein overlying a uterine leiomyoma. *Am J Forensic Med Pathol.* 2008;29(2):177-80. doi: 10.1097/PAF.0b013e3181744091.
- Kim HG, Song YJ, Na YJ, Choi OH. A case of torsion of a subserosal leiomyoma. *J Menopausal Med.* 2013;19(3):147-50. doi: 10.6118/jmm.2013.19.3.147.
- Lim WH, Cohen SC, Lamaro VP. Intra-abdominal haemorrhage from uterine fibroids: a systematic review of the literature. *BMC Surg.* 2020;20(1):70. doi: 10.1186/s12893-020-00736-5.
- Marta DL, Cunha TM. Torsion of a pedunculated subserous leiomyoma: a case report of a rare cause of acute abdominal pain in a pregnant woman. *Egypt J Radiol Nucl Med.* 2020;51:147.
- Sampson JA. The effect of fibroids on the uterine blood supply, with particular reference to abnormal uterine bleeding. *Surg Gynecol Obst.* 1913;16:144-80.
- Stewart EA, Cookson CL, Gandolfo RA, Schulze-Rath R. Epidemiology of uterine fibroids: a systematic review. *BJOG.* 2017;124(10):1501-12. doi: 10.1111/1471-0528.14640.
- Stuart EA. Myoma of the uterus. *Lancet.* 2001;357(9252):293-8.
- Lim WH, Cohen SC, Lamaro VP. Intra-abdominal haemorrhage from uterine fibroids: a systematic review of the literature. *BMC Surg.* 2020;20(1):70. doi: 10.1186/s12893-020-00736-5.
- Zimmermann A, Bernuit D, Gerlinger C, Schaefer M, Geppert K. Prevalence, symptoms and management of uterine fibroids an international internet-based survey of 21746 women. *BMC Women's Health.* 2012;12(6):6.
- National Institute for Health and Care Excellence. Heavy menstrual bleeding: assessment and management: NICE guideline [Internet]. Manchester: NICE; 2021. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng88>.
- American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Prac-
- tice Bulletins—Gynecology. Management of Symptomatic Uterine Leiomyomas: ACOG Practice Bulletin, Number 228. *Obstet Gynecol.* 2021;137(6):e100-e15. doi: 10.1097/ACG.0000000000004401.
- Vilos GA, Allaire C, Laberge PY, Leyland N; Special contributors. The management of uterine leiomyomas. *J Obstet Gynaecol Can.* 2015;37(2):157-78. doi: 10.1016/S1701-2163(15)30338-8.
- Expert Panel on Interventional Radiology; Knuttinen MG, Stark G, Hohenwarter EJ, Bradley LD, Braun AR, et al. ACR Appropriateness Criteria® Radiologic Management of Uterine Leiomyomas. *J Am Coll Radiol.* 2018;15(5S):S160-70. doi: 10.1016/j.jacr.2018.03.010.
- American Association of Gynecologic Laparoscopists (AAGL): Advancing Minimally Invasive Gynecology Worldwide. AAGL practice report: practice guidelines for the diagnosis and management of submucous leiomyomas. *J Minim Invasive Gynecol.* 2012;19(2):152-71. doi: 10.1016/j.jmig.2011.09.005.
- Amreiter C, Oppelt P. A Systematic Review of the Treatment of Uterine Myomas Using Transcervical Ultrasound-Guided Radiofrequency Ablation with the Sonata System. *J Minim Invasive Gynecol.* 2021;28(8):1462-9. doi: 10.1016/j.jmig.2021.04.009.

Стаття надійшла до редакції 24.01.2023. – Дата першого рішення 31.01.2023. – Стаття подана до друку 28.02.2023

Вагітність і пологи у жінок з трансплантованою ниркою (Клінічні спостереження)

Л. М. Булик, А. П. Гайдай, М. Є. Кирильчук, С. Д. Коваль

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

Кількість вагітних реципієнок ниркового трансплантата зростає та буде зростати в Україні та світі, урахувавши розвиток трансплантології. Такі пацієнтки належать до групи високого ризику, проте чітке розуміння та адекватне оцінювання описаних у літературі прогностичних факторів дозволить перейти від заборони й залякування до етапу підтримки материнства та надання висококваліфікованої медичної допомоги жінкам із трансплантованою ниркою. У даній статті представлено два клінічні випадки вагітності та пологів у жінок із нирковими трансплантатами, зафіксованих у відділенні внутрішньої патології вагітних ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології ім. акад. О. М. Лук'янової НАМН України». Обидві пацієнтки звернулись по допомогу у малому терміні вагітності з алотрансплантатами нирки, що функціонували 4 та 5 років відповідно.

Анамнез першої вагітної без особливостей, тоді як друга пацієнтка вже мала епізод гострого відторгнення трансплантата в анамнезі та перенесла ретрансплантацію органа від матері. Крім того, її анамнез був обтяжений інфікуванням вірусними гепатитами В та С, а також недостатнім рівнем імуносупресії. Функція трансплантата в обох жінок була задовільною, кожна з них хворіла на вторинну нефрогенну анемію. Корекція імуносупресії в обох пацієнток була складною, особливо у терміні 28 тиж, що пов'язано з гемодилуцією вагітних. Обидві жінки перенесли епізод інфекційного захворювання сечовивідних шляхів, з чим стикаються близько 40 % вагітних реципієнок нирки.

У доношеному терміні перша вагітна була практично здорова та не мала показань до абдомінального розродження, проте через клінічно вузький таз пологи були завершені шляхом технічно складного у таких випадках кесарева розтину. У другому випадку останні тижні вагітності були ускладнені гіпертензією не плацентарного генезу та погіршенням функції трансплантата, що стало показанням до кесарева розтину у терміні 38 тиж. У післяпологовий період функція нирки почала відновлюватись. Стан обох новонароджених був задовільний.

Отже, попри обнадійливі результати виношування вагітності серед пацієнток із трансплантованою ниркою, зберігається підвищений ризик акушерських ускладнень та несприятливих перинатальних наслідків. Міждисциплінарне спостереження зі своєчасною корекцією виявлених порушень функції трансплантата, моніторингом імуносупресивної терапії, профілактикою передчасних пологів, ретельним контролем артеріального тиску та адекватним фетальним моніторингом дозволяє сподіватись на сприятливі акушерські та перинатальні наслідки у даної групи пацієнток.

Ключові слова: трансплантована нирка, імуносупресивна терапія, вагітність високого ризику, клінічний випадок.

Pregnancy and childbirth in women with a kidney transplant (clinical observation)

L. M. Bulyk, A. P. Haidai, M. Ye. Kyrylchuk, S. D. Koval

The number of pregnant women with kidney transplant is growing and will continue to increase in Ukraine and all over the world, taking into account the development of transplantology. Such patients belong to the high-risk group, however, a clear understanding and adequate evaluation of the prognostic factors which are described in the literature will allow to transfer from prohibition and intimidation to the stage of supporting motherhood and providing highly qualified medical care to women with kidney transplants.

This article presents two clinical cases of pregnancy and childbirth in women with kidney transplants, which occurred in the Department of Internal Pathology of Pregnant Women of the State Institution "Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after Acad. O. M. Lukyanova National Academy of Sciences of Ukraine". Both patients with kidney transplants that functioned for 4 and 5 years, respectively, visited the doctor in early pregnancy.

The anamnesis of the first pregnant woman was without peculiarities, while the second patient already had an episode of acute transplant rejection in the anamnesis and organ retransplantation from her mother. In addition, she had viral hepatitis B and C, as well as an insufficient level of immunosuppression. The function of the transplants in both women was satisfactory, each of the persons suffered from secondary nephrogenic anemia. Correction of immunosuppression in both patients was difficult, especially at 28 weeks, which is associated with hemodilution of pregnant women. Both women experienced an episode of urinary tract infection, which is experienced by about 40 % of pregnant kidney recipients.

The first pregnant woman was practically healthy at full term pregnancy and had no indications for abdominal operation delivery, however, due to a clinically narrow pelvis she had cesarean section, which is a technically difficult surgery in such cases. In the second patient, the last weeks of pregnancy were complicated by hypertension of non-placental origin and transplant function disorders, which became an indication for cesarean section at 38 weeks. In the postpartum period kidney function began to recover. The condition of both newborns was satisfactory.

Therefore, despite the reliable pregnancy outcomes in kidney transplant patients, an increased risk of obstetric complications and adverse perinatal outcomes remains. Interdisciplinary monitoring with timely correction of kidney transplant function disorders, monitoring of immunosuppressive therapy, prevention of premature births, careful control of blood pressure and adequate fetal monitoring allows to hope for favorable obstetric and perinatal outcomes in this group of patients.

Keywords: kidney transplant, immunosuppressive therapy, high-risk pregnancy, clinical case.

Трансплантація нирки (ТН) є одним зі стандартних методів ниркової замісної терапії й становить близько 70 % усіх трансплантацій, що виконують у світі. Жінки репродуктивного віку також є реципієнтками ниркового трансплантата, що на певному етапі життя приводить до бажання реалізувати себе у материнстві. При цьому негативні наслідки термінальної стадії ниркової недостатності, включно з порушеннями менструального циклу та проблемами з фертильністю, успішно долаються саме ТН з відповідною імуносупресією [1, 2].

Бурхливий розвиток трансплантології робить проблему вагітності та пологів у жінок з ТН актуальною у світі і в Україні зокрема. Хоча фізіологічна для періоду вагітності гемодилуція у реципієнток ТН ускладнює забезпечення достатньої концентрації імуносупресивних препаратів у крові, водночас доведено, що вагітність сама по собі не спричинює відторгнення алотрансплантата у жінки [3–6], а певні ефективні імуносупресивні препарати є безпечними для плода та новонародженого під час грудного вигодовування [7–11].

При цьому вагітність у жінок після ТН належить до групи високого ризику і пов'язана з численними викликами: у реципієнток часто спостерігається догестаційна артеріальна гіпертензія [1, 12], а ризик розвитку прееклампсії зростає у шість разів порівняно із загальною популяцією [4, 13]. Також дані пацієнтки входять до групи ризику розвитку передчасних пологів [14–16], синдрому затримки росту плода [17–19]. При доношеній вагітності за відсутності протипоказань переважним способом розродження є пологи через природні пологові шляхи [20, 21].

Чітке розуміння та адекватне оцінювання описаних у літературі прогностичних факторів дозволить перейти від заборони й залякування до етапу підтримки материнства у таких жінок та надання їм високоякісної медичної допомоги.

У даній статті описано два клінічні випадки вагітності та пологів у реципієнток ниркового трансплантата, зафіксованих у відділенні внутрішньої патології вагітних Інституту педіатрії, акушерства та гінекології ім. акад. О. М. Лук'янової НАМН України (ІПАГ).

Клінічний випадок № 1

До лікарів даного відділення звернулася за консультацією 29-річна першовагітна реципієнтка ниркового трансплантата у терміні вагітності 6 тиж.

З анамнезу з'ясовано, що у п'ятирічному віці пацієнтка захворіла на гострий постстрептококовий гломерулонефрит, який призвів до розвитку хронічної хвороби нирок (ХХН). У 18 років жінці діагностовано термінальну стадію ХХН. Після 6 років лікування (гемодіаліз) було проведено алотрансплантацію труної нирки, функція якої була задовільною вже протягом 4 років.

Окрім цього, за рік до ТН пацієнтці проведено двобічну паратиреоїдектомію та резекцію верхнього полюса загруднинної залози. У гінекологічному анамнезі – лапароскопічна лівобічна туб- та кістектомія.

На момент огляду артеріальної гіпертензії у вагітної не виявлено, що було одним з предикторів успішного завершення вагітності, як і задовільні результати ультразвукового дослідження (УЗД) трансплантата [22, 23]. Під час оцінювання ефективності імуносупресивної терапії з'ясовано, що за минулий рік концентрація такролімусу у крові коливалась від 4,3 до 5,0 нг/мл і на момент настання вагітності становила 6,7 нг/мл.

Одним з предикторів успішного завершення вагітності вважається концентрація креатиніну у плазмі крові $\leq 1,4$ мг/дл [24–26]. У даної пацієнтки концентрація креатиніну у крові становила 90 мкмоль/л, що відповідало показнику 1,02 мг/дл, а концентрація сечовини у крові становила 4,33 ммоль/л. Також привертали на себе увагу незначне підвищення рівня трансаминаз (аланін-амінотрансфераза (АЛТ) – 36 ОД/л, аспартатамінотрансфераза (АСТ) – 41 ОД/л), хронічна нефрогенна анемія середнього ступеня тяжкості (гемоглобін 88 г/л) та персистувальна мікрогематурія (17–22 еритроцитів у полі зору). Білок у сечі відсутній. Акушерський статус без особливостей.

Отже, функцію трансплантата було визнано задовільною. З метою корекції залізодефіцитної анемії рекомендовано вживати перорально двовалентне залізо. Для профілактики розвитку дефектів нервової трубки плода до лікування додали 800 мкг фолієвої кислоти [27]. Імуносупресивна терапія, згідно з рекомендаціями трансплантолога, полягала у вживанні метилпреднізолону – 4 мг/добу, такролімусу – 4 мг/добу та азатіоприну – 50 мг/добу.

Загалом, за час вагітності пацієнтка перебувала у стаціонарі ІПАГ тричі: у терміні 9–10 тиж з метою дообстеження та лікування анемії, у 23–24 тиж – через розвиток гострого циститу та у 37–38 тиж – у зв'язку з підготовкою до пологів. Окрім цього, пацієнтка стала на облік у жіночій консультації ІПАГ та була на постійному зв'язку з лікарями відділення.

Виявлена у ранніх термінах вагітності вторинна нефрогенна анемія погано піддавалася корекції пероральними препаратами заліза, тож вже під час першого перебування пацієнтки у стаціонарі терапію було переглянуто на користь внутрішньовенних інфузій заліза (по 100 мг через день) у комбінації з курсом еритропоєтину (2000 ОД у ті дні, коли пацієнтка не отримувала препаратів заліза).

На момент виписки вміст гемоглобіну у крові сягнув 101 г/л, і вдома пацієнтці було рекомендовано продовжувати вживати пероральне залізо по 60 мг на добу. У терміні 23–24 тиж вагітності, попри профілактику, концентрація гемоглобіну у крові пацієнтки впала до 88 г/л, через що жінка знов проходила курс антианемічної терапії. Надалі вміст гемоглобіну до кінця вагітності залишався стабільним у межах 100–105 г/л за підтримки терапевтичних доз перорального заліза.

У зв'язку з фізіологічною гемодилуцією вагітні реципієнтки ниркового трансплантата потребують більш ретельного контролю ефективності імуносупресії [1, 28, 29], тож пацієнтці щомісяця визнача-

ли концентрацію такролімусу у крові. Тривалий час жінка не потребувала корекції терапії, проте у 16 тиж гестації вміст такролімусу у крові впав до 3,4 нг/мл, що вимагало покровоого збільшення дози.

Поступовим збільшенням дози препарату на 1 мг у терміні 24 тиж вагітності вдалося досягти задовільних значень концентрації такролімусу у крові – 5,6 нг/мл, при цьому застосована доза препарату становила 7 мг/добу. Передбачаючи поступове зростання об'єму циркулюючої крові (ОЦК), лікарі вдалися до подальшого посилення терапії та довели дозу такролімусу до 8 мг на добу.

Незважаючи на проведені запобіжні заходи, у 28–29 тиж гестації концентрація такролімусу у крові пацієнтки знову зменшилась до 3,4 нг/мл, що призвело до подальшого зростання дози препарату до 9 мг/добу. Це дозволило стабілізувати показники препарату у крові на рівні 5,4–6,0 нг/мл. До кінця вагітності рівні імуносупресії залишались сталими, у зв'язку з чим перед пологами було прийнято рішення про зменшення добової дози такролімусу до 8 мг/добу.

Рекомендовані трансплантологом метилпреднізолон (4 мг/добу) та азатіоприн (50 мг/добу) застосовували протягом всього періоду вагітності.

Стан ниркового трансплантата ретельно контролювали за допомогою оцінювання лабораторних показників. Так, рівні креатиніну крові протягом вагітності коливались у межах 72–118 мкмоль/л (0,81–1,33 мг/дл), сечовини – 3,88–4,88 ммоль/л, загального білка у крові – 62,4–69,5 г/л. Протеїнурії не спостерігалось, проте помірна мікрогематурія зберігалась протягом усієї вагітності. Крім того, за весь час спостереження під час проведення УЗД нирок не спостерігалось жодних ознак відторгнення чи послаблення функції донорського органа.

Оскільки акушерської патології виявлено не було, пологи вирішили проводити через природні пологові шляхи. У 37–38 тиж вагітну госпіталізували до стаціонару в очікуванні спонтанної пологової діяльності.

У терміні 38–39 тиж вагітності відбувся передчасний розрив плодових оболонок (ПРПО), через 13 год після розвитку регулярної пологової діяльності роділлю перевели до пологової зали, знеболити шляхом використання епідуральної анестезії. Ураховуючи ПРПО та постійне застосування імуносупресивних препаратів, було призначено антибіотико-профілактику [30].

Зазначимо, що кращим методом розродження пацієнтки з ТН є саме вагінальні пологи. Це пов'язано з особливостями розташування донорської нирки та ймовірним спайковим процесом у черевній порожнині, що робить виконання кесарева розтину технічно складним. На жаль, у даному випадку уникнути операції не вдалося: через клінічно вузький таз план ведення пологів переглянули на користь кесарева розтину. Народився живий доношений хлопчик з масою тіла 3760 г, зростом 54 см, з оцінкою за шкалою Апгар 8/8 балів. Об'єм крововтрати становив 600 мл. Безводний проміжок тривав 20 год 45 хв.

У післяопераційний період пацієнтка отримувала антитромботичну профілактику еноксапарином,

препарати заліза. Лактацію було припинено у ранній післяпологовий період у зв'язку з виявленим перед пологами вірусним гепатитом В. Через різке зменшення ОЦК у післяпологовий період концентрація такролімусу зросла і становила 10,7 нг/мл.

Післяпологовий період перебігав без особливостей, на шосту добу пацієнтка у задовільному стані з дитиною виписана додому.

Клінічний випадок № 2

Вагітна, 32 роки, звернулась до відділення ШПАГ у терміні 8 тиж. Вагітність друга, перша шість років тому завершилась викиднем у малому терміні.

З анамнезу з'ясовано, що у віці 10 років у зв'язку із гнійним ураженням їй було видалено єдину підковоподібну нирку. Рік потому пацієнтка отримала трупний алотрансплантат, який успішно функціонував протягом 7 років. Наступні 10 років жінка перебувала на гемодіалізі, поки їй не було проведено ретрансплантацію органа від матері. На момент настання вагітності алотрансплантат виконував свою функцію вже протягом 5 років.

Отже, на відміну від попередньої пацієнтки, анамнез даної жінки був менш обнадійливий у зв'язку зі значним «віком» трансплантата та відторгненням попередньої нирки в анамнезі. Окрім того, у жінки також було діагностовано хронічний вірусний гепатит С та гепатит В у реплікативній фазі.

У пацієнтки спостерігались нормальні значення артеріального тиску (АТ). Функція алотрансплантата була задовільною, що підтверджувалось даними УЗД та показниками крові – креатинін 99 мкмоль/л (1,12 мг/дл). Концентрація такролімусу у крові становила 3,7 нг/мл, тому добову дозу препарату було збільшено одразу на 2 мг. Отже, пацієнтка отримувала 6 мг такролімусу та 50 мг азатіоприну щодоби, а також 4 мг метилпреднізолону через день.

Також вагітна страждала на хронічну залізодефіцитну анемію, тому постійно вживала 30–60 мг заліза на добу. На час настання вагітності вміст гемоглобіну у крові становив 122 г/л.

Окремої уваги заслуговували показники функції печінки: загальний білірубін – 9,0 мкмоль/л, АЛТ – 146 ОД/л, АСТ – 161 ОД/л, лужна фосфатаза – 79 ОД/л, загальний білок – 71,8 г/л, кількісне визначення антигену S гепатиту В (HBsAg) – 3,267 МО/л.

З акушерського боку жодних ускладнень виявлено не було.

Окрім імуносупресивної та антианемічної терапії пацієнтці також призначено 800 мг фолієвої кислоти на добу та, починаючи з 12 тиж вагітності, 75 мг ацетилсаліцилової кислоти щодоби з огляду на високі ризики розвитку прееклампсії [31]. Крім того, у II триместрі вагітності відновлено противірусну терапію ламівудином.

Ретельного контролю імуносупресії дотримувалися і в цьому випадку. Пацієнтка постійно підтримувала зв'язок з лікарями відділення ШПАГ та щомісяця перевіряла концентрацію такролімусу у крові. Після коригування дози препарату його вміст у сироватці крові визначали у межах 4,0–4,4 нг/мл, доки не знизився до 3,8 нг/мл у 18 тиж вагітності. У

зв'язку з цим добову дозу препарату довелося підвищити на 2 мг, проте й цього виявилось недостатньо.

У 22 тиж вагітності концентрація такролімусу знизилася до мінімальних значень за всю вагітність – 3,5 нг/мл, відтоді добова доза препарату становила 9 мг/добу. У 32 тиж знову довелося збільшувати дозу препарату – вже до 10 мг/добу, оскільки концентрація такролімусу у крові становила 4,0 нг/мл. У 21–22 тиж вагітності вміст гемоглобіну у крові знизився до 92 г/л, тож в умовах стаціонару вагітна отримувала лікування, ідентичне наведеному у попередньому клінічному випадку.

Незважаючи на нестабільність рівнів такролімусу та прогресування анемії, тривалий час вагітність перебігала практично без ускладнень. Значення АТ не сягали вище 120/80 мм рт.ст., вміст АЛТ та АСТ у крові знизився до 30 та 33 ОД/л відповідно, а функція нирки, згідно з біохімічними маркерами та результатами УЗД, була задовільною. У терміні 32–33 тиж вагітності пацієнтка була госпіталізована до відділення, де готувалася до пологів й надалі отримувала імуносупресивну, противірусну та антианемічну терапію.

Уперше артеріальна гіпертензія почала проявлятися у терміні 35 тиж, коли АТ час від часу почав сягати 140/90 мм рт.ст. Лікарі додали до лікування метилдопу, що дозволило ефективно контролювати АТ майже до пологів. Але у 37–38 тиж гестації у зв'язку з різким підвищенням АТ до 180/120 мм рт.ст. пацієнтку перевели у відділення реанімації та інтенсивної терапії.

Показники крові свідчили про негативну динаміку: рівень креатиніну зріс до 135 мкмоль/мл (1,53 мг/дл), сечовина – до 11,7 ммоль/л, загальний білок – 54 г/л; білок у сечі – 0,1 г/л. У загальному аналізі крові рівень гемоглобіну становив 82 г/л, лейкоцити – $22,4 \times 10^9$ /л, тромбоцити – 177×10^9 /л.

З метою виключення розвитку прееклампсії проведено визначення співвідношення розчинної fms-подібної тирозинкінази до плацентарного фактора росту. Отриманий показник становив 8,8 (плацентарна дисфункція ймовірна, якщо співвідношення є більшим за 38).

Через погіршення загального стану пацієнтки, а також відсутність умов для ведення пологів per vias naturales, жінку вирішили розроджувати абдомінальним шляхом. Планувалося проведення кесарева розтину при досягненні терміну 38 тиж вагітності, проте зранку у день операції жінка поскаржилася на часте болісне сечовипускання та біль у правій здухвинній ділянці, що відповідала проекції трансплантованої нирки.

Результати дообстеження підтвердили діагноз «гострий пієлонефрит», тож операцію було відкладено до стабілізації стану, а до лікування доєднали антибіотикотерапію. Стан хворої поліпшився, і зрештою кесарів розтин було успішно виконано у терміні 38–39 тиж вагітності. У результаті операції народилася жива доношена дівчинка з масою тіла 3200 г, довжиною тіла 50 см та оцінкою 8/8 балів за шкалою Апгар. Об'єм крововтрати становив 500 мл.

Згідно з протоколом, у першу добу після народження дитину вакцинували проти вірусу гепатиту В, лактацію породіллі блоковано каберголіном. Після пологів жінка продовжувала вживати антибіотики, проведено антитромботичну профілактику еноксапарином за схемою. Одразу після пологів стало можливим скоригувати антигіпертензивну терапію: замість метилдопи пацієнтка почала вживати бісопролол та раміприл. Імуносупресивну терапію вирішили продовжувати у допологовому об'ємі.

Перебіг післяпологового періоду – без ускладнень, пацієнтку виписано на 8-у добу післяпологового періоду. На момент виписки концентрація креатиніну почала поступово знижуватись і сягнула 157,0 ммоль/л, що відповідає 1,77 мг/дл.

ВИСНОВКИ

Отже, міждисциплінарне спостереження зі своєчасною корекцією виявлених порушень функції транспланта, моніторингом імуносупресивної терапії, профілактикою перинатальних ускладнень, ретельним контролем артеріального тиску та адекватним фетальним моніторингом дозволяє сподіватись на сприятливі результати вагітності у даної групи пацієнток.

Відомості про авторів

Булик Лариса Михайлівна – канд. мед. наук, науковий співробітник, відділення внутрішньої патології вагітних, державна установа «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О. М. Лук'янової НАМН України», м. Київ. *E-mail: lorabulik@gmail.com*

ORCID: 0000-0002-9140-1859

Гайдай Анастасія Павлівна – лікарка-інтерн, відділення внутрішньої патології вагітних, державна установа «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О. М. Лук'янової НАМН України», м. Київ. *E-mail: haidai.anastasiiia2.0@gmail.com*

ORCID: 0000-0002-3352-6020

Кирильчук Міла Євгенівна – д-р мед. наук, головний науковий співробітник, відділення внутрішньої патології вагітних, державна установа «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О. М. Лук'янової НАМН України», м. Київ. *E-mail: milae@ukr.net*

ORCID: 0000-0002-0724-9306

Коваль Софія Дмитрівна – канд. мед. наук, завідувачка, пологове відділення для вагітних із захворюваннями серцево-судинної системи, державна установа «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О. М. Лук'янової НАМН України», м. Київ. *E-mail: sofiakoval880@gmail.com*

ORCID: 0000-0001-7117-8138

Information about the authors

Bulyk Larysa M. – MD, PhD, Research Fellow, Department of Internal Pathology of Pregnant Women, State Institution «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after Academician O. M. Lukyanova National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kyiv. *E-mail: lorabulik@gmail.com*

ORCID: 0000-0002-9140-1859

Haidai Anastasiia P. – Clinical Resident, Department of Internal Pathology of Pregnant Women, State Institution «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after Academician O. M. Lukyanova National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kyiv. *E-mail: haidai.anastasiia2.0@gmail.com*

ORCID: 0000-0002-3352-6020

Kyrylchuk Mila Ye. – MD, PhD, DSc, Chief Researcher, Department of Internal Pathology of Pregnant Women, State Institution «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after Academician O. M. Lukyanova National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kyiv. *E-mail: milae@ukr.net*

ORCID: 0000-0002-0724-9306

Koval Sofia D. – MD, PhD, Head of the Maternity Department of Cardiovascular Diseases in Pregnant Women, State Institution «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after Academician O. M. Lukyanova National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kyiv. *E-mail: sofiakoval880@gmail.com*

ORCID: 0000-0001-7117-8138

ПОСИЛАННЯ

- Shah S, Verma P. Overview of Pregnancy in Renal Transplant Patients. *Int J Nephrol.* 2016;2016:4539342. doi: 10.1155/2016/4539342.
- Agarwal KA, Pavlakis M. Sexuality, Contraception, and Pregnancy in Kidney Transplantation. *Kidney Med.* 2021;3(5):837-47. doi: 10.1016/j.xkme.2021.05.009.
- van Buren MC, Schellekens A, Groen-hof TKJ, van Reekum F, van de Wetering J, Paauw ND, et al. Long-term Graft Survival and Graft Function Following Pregnancy in Kidney Transplant Recipients: A Systematic Review and Meta-analysis. *Transplantation.* 2020;104(8):1675-85. doi: 10.1097/TP.0000000000003026.
- Vannevel V, Claes K, Baud D, Vial Y, Golschayan D, Yoon EW, et al. Preeclampsia and Long-term Renal Function in Women Who Underwent Kidney Transplantation. *Obstet Gynecol.* 2018;131(1):57-62. doi: 10.1097/AOG.0000000000002404.
- Rose C, Gill J, Zalunardo N, Johnston O, Mehrotra A, Gill JS. Timing of Pregnancy After Kidney Transplantation and Risk of Allograft Failure. *Am J Transplant.* 2016;16(8):2360-7. doi: 10.1111/ajt.13773.
- Schwarz A, Schmitt R, Einecke G, Keller F, Bode U, Haller H, et al. Graft function and pregnancy outcomes after kidney transplantation. *BMC Nephrol.* 2022;23(1):27. doi: 10.1186/s12882-022-02665-2.
- Bramham K, Chusney G, Lee J, Lightstone L, Nelson-Piercy C. Breastfeeding and tacrolimus: serial monitoring in breast-fed and bottle-fed infants. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2013;8(4):563-7. doi: 10.2215/CJN.06400612.
- Nyberg G, Haljam e U, Frisette-Fich C, Wennergren M, Kjellmer I. Breast-feeding during treatment with cyclosporine. *Transplantation.* 1998;65(2):253-5. doi: 10.1097/00007890-199801270-00019.
- Christensen LA, Dahlerup JF, Nielsen MJ, Fallingborg JF, Schmiegelow K. Azathioprine treatment during lactation. *Alimentary Pharmacol Therapeutics.* 2008;28(10):1209-13.
- Greenberger PA, Odek YH, Frederiksen MC, Atkinson AJ Jr. Pharmacokinetics of prednisolone transfer to breast milk. *Clin Pharmacol Ther.* 1993;53(3):324-8. doi: 10.1038/clpt.1993.28.
- Armenti VT, Moritz MJ, Cardonick EH, Davison JM. Immunosuppression in pregnancy: choices for infant and maternal health. *Drugs.* 2002;62(16):2361-75. doi: 10.2165/00003495-200262160-00004.
- Aivazoglou L, Sass N, Silva HT Jr, Sato JL, Medina-Pestana JO, De Oliveira LG. Pregnancy after renal transplantation: an evaluation of the graft function. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2011;155(2):129-31. doi: 10.1016/j.ejogrb.2010.11.020.
- Ananth CV, Keyes KM, Wapner RJ. Pre-eclampsia rates in the United States, 1980-2010: age-period-cohort analysis. *BMJ.* 2013;347:f6564. doi: 10.1136/bmj.f6564.
- Shah S, Venkatesan RL, Gupta A, Sanghavi MK, Welge J, Johansen R, et al. Pregnancy outcomes in women with kidney transplant: Meta-analysis and systematic review. *BMC Nephrol.* 2019;20(1):24. doi: 10.1186/s12882-019-1213-5.
- Deshpande NA, James NT, Kucirka LM, Boyarsky BJ, Garonik-Wang JM, Montgomery RA, et al. Pregnancy outcomes in kidney transplant recipients: a systematic review and meta-analysis. *Am J Transplant.* 2011;11(11):2388-404. doi: 10.1111/j.1600-6143.2011.03656.x.
- Mohammadi FA, Borg M, Gulyani A, McDonald SP, Jesudason S. Pregnancy outcomes and impact of pregnancy on graft function in women after kidney transplantation. *Clin Transpl.* 2017;31(10):e13089. doi: 10.1111/ctr.13089.
- Stratta P, Canavese C, Giacchino F, Mesiano P, Quaglia M, Rossetti M. Pregnancy in kidney transplantation: satisfactory outcomes and harsh realities. *J Nephrol.* 2003;16(6):792-806.
- Coscia LA, Constantinescu S, Moritz MJ, Frank AM, Ramirez CB, Maley WR, et al. Report from the National Transplantation Pregnancy Registry (NTPR): outcomes of pregnancy after transplantation. *Clin Transpl.* 2010:65-85.
- del Mar Colon M, Hibbard JU. Obstetric considerations in the management of pregnancy in kidney transplant recipients. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2007;14(2):168-77. doi: 10.1053/j.ackd.2007.01.007.
- Bramham K, Nelson-Piercy C, Gao H, Pierce M, Bush N, Spark P, et al. Pregnancy in renal transplant recipients: a UK national cohort study. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2013;8(2):290-8. doi: 10.2215/CJN.06170612.
- Ahmad M, Pyrsopoulos NT. Pregnancy After Transplantation: Practice Essentials Overview Important Points to be Considered in Female Transplant Recipients [Internet]. *Medscape*; 2021. Available from: <https://emedicine.medscape.com/article/429932>.
- Cardonick E, Moritz M, Armenti V. Pregnancy in patients with organ transplantation: a review. *Obstet Gynecol Surv.* 2004;59(3):214-22. doi: 10.1097/01.ogx.0000115774.42302.d4.
- Mira FS, Oliveira J, Sousa F, Antunes D, Figueiredo AC, Borges A, et al. Kidney graft function before pregnancy as a predictor of graft, maternal and fetal outcomes in pregnant renal transplant recipients. *J Perinat Med.* 2021;50(2):185-91. doi: 10.1515/jpm-2021-0102.
- McKay DB, Josephson MA, Armenti VT, August P, Coscia LA, Davis CL, et al. Women's Health Committee of the American Society of Transplantation. Reproduction and transplantation: report on the AST Consensus Conference on Reproductive Issues and Transplantation. *Am J Transplant.* 2005;5(7):1592-9. doi: 10.1111/j.1600-6143.2005.00969.x.
- EBPG Expert Group on Renal Transplantation. European best practice guidelines for renal transplantation. Section IV: Long-term management of the transplant recipient. IV.10. Pregnancy in renal transplant recipients. *Nephrol Dial Transplant.* 2002;17(4):50-5.
- Tebet JLS, Kirsztajn GM, Facca TA, Nishida SK, Pereira AR, Moreira SR, et al. Pregnancy in renal transplant patients: Renal function markers and maternal-fetal outcomes. *Pregnancy Hypertens.* 2019;15:108-13. doi: 10.1016/j.preghy.2018.12.008.
- World Health Organization. WHO Recommendations on Antenatal Care for a Positive Pregnancy Experience. Geneva: WHO; 2016. 196 p.
- Gonzalez Suarez ML, Parker AS, Cheungpasitporn W. Pregnancy in Kidney Transplant Recipients. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2020;27(6):486-98. doi: 10.1053/j.ackd.2020.06.004.
- Ozban M, Ozban AS, Birsan O, Ceri M, Aydin HC. Pregnancy after renal transplantation. *Bratisl Lek Listy.* 2019;120(5):368-71. doi: 10.4149/BLL_2019_060.
- Coscia LA, Constantinescu S, Moritz MJ, Frank AM, Ramirez CB, Maley WR, et al. Report from the National Transplantation Pregnancy Registry (NTPR): outcomes of pregnancy after transplantation. *Clin Transpl.* 2010:65-85.
- Duley L, Henderson-Smart DJ, Meher S, King JF. Antiplatelet agents for preventing pre-eclampsia and its complications. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007;(2):CD004659. doi: 10.1002/14651858.CD004659.pub2.

Стаття надійшла до редакції 26.12.2022. – Дата першого рішення 26.01.2023. – Стаття подана до друку 02.02.2023

Рідкісне поєднання імунної тромбоцитопенії та дезагрегаційної тромбоцитопатії: перебіг і закінчення вагітності, ускладненої COVID-19 (Клінічний випадок)

С. Д. Коваль, М. Є. Кирильчук, А. Є. Гусєва

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

Імунна тромбоцитопенія (ІТП) – це аутоімунне захворювання, що характеризується антитілоопосередкованим руйнуванням тромбоцитів ретикулоендотеліальною системою. Частота ІТП становить 3,3 на 100 000 дорослих на рік з поширеністю 9,5 на 100 000 дорослих. Вагітність не підвищує частоти і тяжкості ІТП, але ІТП може значно впливати на вагітність та спричинювати кровотечу у жінки.

Ведення вагітності вимагає регулярного контролю кількості тромбоцитів: у I і II триместрах – щомісячно, у III – кожні 2 тиж, а за наближення до терміну пологів – щотижня. Показання до лікування визначають за станом вагітної, а не плода, оскільки не доведено, що лікування знижує ризики тромбоцитопенії новонароджених із відповідним розв'язком крововиливу у головний мозок.

Препарат першої лінії лікування такої патології – преднізолон у дозі 1 мг/кг перорально 1 раз на добу. Підвищення кількості тромбоцитів зазвичай спостерігається протягом 3–7 днів, максимальну відповідь відзначають через 2–3 тиж. За необхідності дозу можна збільшити. За досягнення необхідного рівня тромбоцитів дозу можна поступово знизити на 10–20 % до мінімально необхідної для підтримки кількості тромбоцитів на допустимому рівні.

Тромбоцитопатія може бути причиною порушення первинного гемостазу, навіть якщо кількість тромбоцитів у крові нормальна. Для встановлення діагнозу проводять аналізи на виявлення агрегаційної здатності тромбоцитів. Крім цього, може бути використана проточна цитометрія, що дає змогу виявити дефекти поверхневих мембранних рецепторів, а також дефекти кінцевої точки секреції.

ІТП є частою причиною тромбоцитопенії після вірусних інфекцій. Початок даної патології частіше виявляють на другому та третьому тижнях після початку захворювання на COVID-19. Метою лікування є запобігання значної кровотечі у пацієнтів з COVID-19.

У статті представлено клінічний випадок вагітної з ІТП та тромбоцитопатією, перебіг гестації якої ускладнився перенесеним COVID-19. Пацієнтка скаржилася на кровоточивість ясен, появу гематом на шкірі. Медикаментозне лікування основного захворювання включало преднізолон, ельтромбопаг, внутрішньовенний імуноглобулін людський, переливання тромбоконцентрату. У 34–35 тиж народився живий хлопчик масою тіла 2800 г, довжиною 49 см, 7–8 балів за шкалою Апгар.

Ключові слова: вагітність, ідіопатична тромбоцитопенія, COVID-19, тромбоцитопатія, глюкокортикостероїди, дисфункція тромбоцитів, пологи, геморагічні ускладнення.

A rare combination of immune thrombocytopenia and disaggregation thrombocytopathy: course and termination of pregnancy complicated by COVID-19 (Clinical case)

S. D. Koval, M. Ye. Kyrylchuk, A. Ye. Husieva

Immune thrombocytopenia (ITP) is an autoimmune disease which is characterized by antibody-mediated destruction of platelets by the reticuloendothelial system. The rate of ITP is 3.3 per 100,000 adults per year with a prevalence of 9.5 per 100,000 adults. Pregnancy does not increase the frequency or severity of ITP, but ITP can significantly affect pregnancy and cause bleeding in women.

Pregnancy requires regular control of the number of platelets: monthly in the I and II trimesters, every 2 weeks – in the III trimester, and weekly control near the delivery date. Indications for treatment are determined by the pregnant woman condition, not the fetus, since it has not been proven that the treatment reduces the risks of thrombocytopenia in newborns with the development of cerebral hemorrhage.

The drug of the first line of treatment of such pathology is prednisolone at a dose of 1 mg/kg orally once a day. An increase in the number of platelets is usually observed within 3-7 days, the maximum response is determined after 2-3 weeks. If necessary, the dose can be increased. When the required level of platelets is reached, the dose can be gradually reduced by 10-20 % to the minimum dose necessary to maintain the number of platelets at an acceptable level.

Thrombocytopathy can be the cause of primary hemostasis disorders, even if the number of platelets in the blood is normal. For diagnosis, tests are carried out to detect the aggregation ability of platelets. In addition, flow cytometry can be used, which makes it possible to detect the defects of surface membrane receptors, as well as defects of the end point of secretion.

ITP is a common cause of thrombocytopenia after viral infections. The onset of this pathology is more often detected in the second and third weeks after the onset of COVID-19. The treatment aim is to prevent the significant bleeding in patients with COVID-19.

The article presents a clinical case of a pregnant woman with ITP and thrombocytopathy, whose pregnancy was complicated by COVID-19. The patient complained on bleeding gums, the appearance of hematomas on the skin. Medical treatment of the main disease included prednisolone, eltrombopag, intravenous human immunoglobulin, transfusion of platelet concentrate. At 34–35 weeks of pregnancy alive boy was born with a body weight of 2800 g, length of 49 cm, 7–8 points on the Apgar scale.

Keywords: pregnancy, idiopathic thrombocytopenia, COVID-19, thrombocytopenia, glucocorticosteroids, platelet dysfunction, childbirth, hemorrhagic complications.

Тромбоцитопенія – це стійке зменшення кількості тромбоцитів нижче $150 \times 10^9/\text{л}$.

У нормальних умовах тромбоцити людини мають середню тривалість життя в кровообігу 7–10 днів. У пацієнтів з тромбоцитопенією цей термін зменшений.

Імунна тромбоцитопенія (ІТП) – це аутоімунне захворювання, що характеризується антитілоопосередкованим руйнуванням тромбоцитів ретикулоендотеліальною системою [1, 2]. У патогенезі цього захворювання також відіграє роль інгібування утворення тромбоцитів мегакаріоцитами. Якщо швидкість руйнування тромбоцитів перевищує швидкість їхнього утворення, розвивається тромбоцитопенія. Частіше виникає у жінок, ніж у чоловіків. Частота ІТП становить 3,3 на 100 000 дорослих на рік з поширеністю 9,5 на 100 000 дорослих [3]. Діагностують 1–4% випадків тромбоцитопеній у вагітних [4, 5].

Це найпоширеніша причина зниження кількості тромбоцитів $<50 \times 10^9/\text{л}$ у I або II триместрі [4, 6]. Пацієнтки з анамнезом, який свідчить про ІТП, або з кількістю тромбоцитів $<80 \times 10^9/\text{л}$ повинні бути обстежені на можливу ІТП [4]. Оскільки абсолютних діагностичних тестів не існує, діагностика ІТП ґрунтується головним чином на виключенні інших причин тромбоцитопенії під час вагітності.

Критерії діагностики:

- нормальні показники загального аналізу крові, за виключенням тромбоцитів;
- у мазку периферійної крові може виявлятися зменшення загальної кількості тромбоцитів за наявності великих тромбоцитів;
- нормальні показники коагулограми;
- відсутність спленомегалії;
- відсутність інших причин тромбоцитопенії;
- антитіла до тромбоцитів можуть визначатися чи не визначатися;
- в аспіраті кісткового мозку (необов'язкове для встановлення діагнозу дослідження) відзначається нормальна або збільшена кількість мегакаріоцитів.

Вважається, що вагітність не підвищує частоти і тяжкості ІТП, але ІТП може значно впливати на вагітність та спричинювати кровотечу у жінки. Кількість тромбоцитів зазвичай приходить до норми протягом 2–12 тиж після пологів. Тромбоцитопенія у таких пацієнток, як правило, має безсимптомний перебіг. У більшості жінок з ІТП в анамнезі легко виникають гематоми, петехії, носові кровотечі і кровоточивість ясен. Кровотеча у жінок при тромбоцитах понад $20 \times 10^9/\text{л}$ розвивається рідко.

Хоча у більшості випадків кількість тромбоцитів не знижується $< 70 \times 10^9/\text{л}$, приблизно у 20 % випадків може знадобитися лікування перед пологами [4]. Згідно з рекомендаціями Міжнародного консенсусного звіту (International Consensus Report) щодо ІТП, кількість тромбоцитів від 20 до $30 \times 10^9/\text{л}$ у пацієнтки без кровотечі є безпечною для більшості випадків вагітності, а кількість тромбоцитів $\geq 50 \times 10^9/\text{л}$ є бажаною для пологів [7].

Ведення вагітності вимагає регулярного контролю кількості тромбоцитів: у I і II триместрах – щомісячно, у III – кожні 2 тиж, а за наближення до терміну пологів – щотижня.

Вагітним рекомендовано уникати травм, вживання алкоголю, ацетилсаліцилової кислоти і препаратів, що інгібують функцію тромбоцитів. Також слід уникати внутрішньом'язових ін'єкцій [8–10].

Мета терапії – зниження частоти і тяжкості геморагічних ускладнень. Функція тромбоцитів зазвичай не страждає, незважаючи на зниження їхньої кількості. Таким чином, підтримувати нормальну кількість тромбоцитів у таких пацієнтів необов'язково [11–12].

Під час лікування ІТП у вагітної слід враховувати симптоми кровотечі та кількість тромбоцитів. Хоча попередні рекомендації визначали порогові рівні тромбоцитів для лікування під час вагітності та пологів, ці цифри є довільними і не базуються на рандомізованих контрольованих дослідженнях.

Важливо відзначити, що показання до лікування визначають станом вагітної, а не плода, оскільки не доведено, що лікування знижує ризики тромбоцитопенії новонароджених із відповідним розвитком крововиливу у головний мозок [13].

Лікування ІТП під час вагітності відрізняється від лікування у невагітних жінок. Глюкокортикостероїди (ГКС) та внутрішньовенний імуноглобулін (ВВІГ) є варіантами лікування першої лінії [6, 7]. ГКС є кращою початковою терапією для цих пацієнток. Хоча кортикостероїди загалом безпечні під час вагітності, існують потенційно серйозні побічні ефекти, особливо при застосуванні високих доз, у тому числі підвищений ризик розвитку гестаційного діабету, гіпертензії, емоційної лабільності та підвищений ризик появи розщеплення піднебіння у плода при застосуванні у I триместрі [6, 14–16].

Препарат першої лінії – преднізолон у дозі 1 мг/кг перорально 1 раз на день [17]. Збільшення кількості тромбоцитів зазвичай спостерігається протягом 3–7 днів, максимальна відповідь – через 2–3 тиж. За необхідності дозу можна збільшити. У разі досягнення необхідного рівня тромбоцитів дозу можна поступово

знизити на 10–20 % до мінімальної дози, необхідної для підтримки кількості тромбоцитів на допустимому рівні. Побічні ефекти у плода мінімальні при застосуванні режиму низьких доз, оскільки приблизно 90 % дози преднізолону метаболізується у плаценті [18].

У разі відсутності відповіді на пероральні стероїди, кількості тромбоцитів $<10 \times 10^9/\text{л}$ або $<30 \times 10^9/\text{л}$ і наявності симптомів або ймовірності розродження протягом тижня може бути необхідна внутрішньовенна терапія імуноглобуліном [6]. Відповідь може спостерігатися через 6–72 год після уведення. Дозу 1 г/кг щодня протягом 2 днів або 400 мг/кг на добу протягом 5 днів можна застосовувати окремо або у поєднанні з низькими дозами преднізолону [17].

Немає єдиної думки щодо оптимального лікування другої лінії ІТП під час вагітності. Імуносупресанти, такі, як азатіоприн і циклоспорин, використовували у вагітних з прийнятними побічними ефектами [19]. Вплив цих препаратів під час вагітності не пов'язувався з підвищенням ризику негативних результатів вагітності та не був токсичним для плода. Анти-(Rh)D може спричинювати серйозні гемолітичні реакції, як у матері, так і у плода, і його слід застосовувати лише у пацієнток, у яких лікування ГКС та ВВІГ не мало позитивного результату [17].

Ритуксимаб, моноклональне антитіло CD20, можна розглянути у рефрактерних випадках, але таке лікування може спричинити тривалу лімфопенію у новонароджених внаслідок пригнічення розвитку неонатальних В-лімфоцитів [19, 20].

Видалення селезінки приводить до видалення основного місця руйнування тромбоцитів і продукування антитіл. Операція може бути необхідною під час вагітності, якщо кількість тромбоцитів $<10 \times 10^9/\text{л}$, а терапія ГКС і ВВІГ неефективна. Оптимальний час проведення – II триместр. У III триместрі необхідно розглянути питання про кесарів розтин після спленектомії [19].

Оскільки кількість даних про безпеку застосування агоністів рецепторів тромбопоетину (елтромбопаг і роміплостим) під час вагітності обмежена, рутинне використання цих препаратів під час вагітності не рекомендується [19]. Переливання тромбоцитів рутинно не рекомендується, за винятком випадків значної кровотечі або кількості тромбоцитів $<50 \times 10^9/\text{л}$ перед пологами [21].

Імунна тромбоцитопенічна пурпура не є показанням до кесарева розтину [17, 22].

Підготовка до пологів у вагітної з ІТП вимагає мультидисциплінарного підходу, включаючи тісну співпрацю між терапевтом, гематологом, акушером-гінекологом, анестезіологом та неонатологом.

Ураховуючи те, що спосіб розродження визначається акушерськими показаннями, для запобігання надмірній крововтраті рекомендовано кількість тромбоцитів $>20 \times 10^9/\text{л}$ для вагінальних пологів і $>50 \times 10^9/\text{л}$ – для кесарева розтину [7, 19, 21, 23, 24].

Антитіла IgG проти глікопротеїну тромбоцитів можуть проникати крізь плаценту та спричинювати неонатальну тромбоцитопенію (з орієнтовним ризиком 5–10%) [25].

Хоча 10–15% немовлят народжуються з тромбоцитопенією, тяжку тромбоцитопенію діагностують рідко, а внутрішньочерепні крововиливи – ще рідше [21, 26].

Рівень тромбоцитів у дитини слід контролювати протягом перших декількох днів життя, оскільки тромбоцитопенія може розвинути у післяпологовий період.

Немає кореляції між рівнями тромбоцитів у матері та плода, і реакція матері на лікування не захищає плід від можливої неонатальної тромбоцитопенії [17]. Рівень тромбоцитів у новонароджених слід визначати при народженні та надалі щоденно контролювати. Найнижчі рівні реєструють протягом 2–5 днів після пологів [27]. Якщо кількість тромбоцитів у новонародженого менше $50 \times 10^9/\text{л}$, існує ризик внутрішньочерепного крововиливу (0,5–1,5%), тому ультразвукове дослідження голови рекомендується навіть за відсутності симптомів. Якщо кількість тромбоцитів становить від $30 \times 10^9/\text{л}$ до $50 \times 10^9/\text{л}$, слід розпочати лікування ВВІГ. За кількості тромбоцитів менше $30 \times 10^9/\text{л}$ рекомендується переливання тромбоцитів разом із ВВІГ [27, 28].

Відрізнити гестаційну тромбоцитопенію від ІТП може бути складно, оскільки ІТП також часто діагностують у молодих жінок і вона часто посилюється вагітністю. Діагноз ІТП встановлюють, якщо у пацієнтки був попередній епізод ІТП, не пов'язаний з вагітністю, або якщо тромбоцитопенія тяжка і пов'язана з кровотечею, що виникає у I триместрі.

Тромбоцитопатія – це захворювання крові, що характеризується дисфункцією тромбоцитів. Це може бути причиною порушення первинного гемостазу, навіть якщо кількість тромбоцитів у крові нормальна [29]. Тромбоцитопатії можуть бути вродженими або набутими. Вважається, що тромбоцити першими реагують на пошкодження судин через активацію спричинених стресом шляхів [30].

Крім факторів навколишнього середовища, вірусні інфекції також безпосередньо впливають на тромбоцити, що призводить до посилення їхнього апоптозу [31]. Тромбоцитопатії є діагностичною проблемою. Проводять аналізи на виявлення агрегаційної здатності тромбоцитів для встановлення діагнозу. Крім цього, може бути використана проточна цитометрія, що дає змогу виявити дефекти поверхневих мембранних рецепторів, а також дефекти кінцевої точки секреції [32].

У літературі все частіше описують широке систематичне дослідження прокоагулянтної активності тромбоцитів. Ці накопичувальні докази свідчать про те, що здатність генерувати прокоагулянтні тромбоцити на рівні та за межами широкого нормального контрольного діапазону асоціюється з клінічно значущою кровотечею або тромбозом. Зокрема, утворення прокоагулянтних тромбоцитів на рівнях $<20\%$ або $>50\%$ посилює кровотечу або тромботичні епізоди відповідно [33]. Проте у цих дослідженнях були досить невеликі когорти з короткими часовими рамками спостереження.

Подальше дослідження прокоагулянтного стану тромбоцитів допоможе краще оцінити їхню роль у гемостатичних захворюваннях.

Тромбоцитопенія і COVID-19. Пандемія нової коронавірусної хвороби (COVID-19), спричинена коронавірусом тяжкого гострого респіраторного синдрому (SARS-CoV-2), уразила понад 21 млн людей у всьому світі з моменту її виникнення [34].

Частота тромбоцитопенії у пацієнтів із COVID-19 була різною у різних дослідженнях. Легка тромбоцитопенія спостерігалася приблизно в одній третині цих пацієнтів, з навіть вищим показником у пацієнтів з тяжким перебігом захворювання (57,7 %) порівняно з легким перебігом (31,6 %) [35]. Також повідомлялося про помірну тромбоцитопенію з пізнім початком (середній час для найменшої кількості від початку захворювання – 28,3 дня) протягом короткого періоду (у середньому 4,3 дня) [36]. Однак у більшості не було жодного тяжкого ступеня тромбоцитопенії ($<20 \times 10^9/\text{л}$ або раптове зниження понад 50 % протягом 24–48 год), як це можна спостерігати у пацієнтів з ІТП, незалежно від провокаційної події [37].

ІТП є частою причиною тромбоцитопенії після вірусних інфекцій [38].

Виникнення ІТП частіше виявляють на другому та третьому тижнях після початку захворювання на COVID-19. Однак багато випадків виникнення ІТП протягом першого тижня можуть бути пов'язані з тим, що пацієнти не розпізнають або не повідомляють про появу перших симптомів COVID-19. Було також встановлено, що значна частка (20,5%) випадків виникла через 3 тиж [39]. Це свідчить про безліч різноманітних патофізіологічних механізмів, за допомогою яких, як відомо, віруси спричинюють ІТП.

Уже описано кілька можливих механізмів опосередкованої SARS-CoV-2 тромбоцитопенії [40, 41]. Механізми включають:

- пригнічення синтезу тромбоцитів через пряме інфікування клітин кісткового мозку або тромбоцитів вірусом (можливо, через рецептори CD13) і дисфункціональне мікрооточення кісткового мозку;
- опосередковане вірусом ураження печінки, що призводить до зниження продуктування тромбопоєтину;
- пошкодження легеневого ендотелію з подальшою агрегацією тромбоцитів у легенях, подальшим утворенням мікротромбів і витратою тромбоцитів;
- руйнування тромбоцитів імунною системою, що проявляється різким зменшенням їхньої кількості порівняно з початковим рівнем.

Подальше дослідження механізмів тромбоцитопенії може створити цінну теоретичну основу для своєчасного клінічного лікування та надати можливість для більш повного розуміння цього захворювання [40].

Лікування ІТП залежить від кількості тромбоцитів і наявності у пацієнта кровотечі. Метою лікування є запобігання значної кровотечі у пацієнтів з COVID-19 [38]. Американське товариство гематології (American Society of Hematology) рекомендує використовувати ГКС у якості препарату першого ряду для дорослих із симптомами або незначною шкірно-слизовою кровотечею та з кількістю тромбоцитів $<30 \times 10^9/\text{л}$. Проте і ВВІГ можна використовувати як терапію першої лінії, якщо ГКС протипоказані [42].

Клінічний випадок

Жінка, 30 років, госпіталізована до відділення внутрішньої патології вагітних ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О. М. Лук'янової НАМН України» з діагнозом: вагітність IV, 13–14 тиж; імунна тромбоцитопенія, загроза переривання вагітності.

Пацієнтка скаржилася на кровоточивість ясен, появу гематом на шкірі.

З анамнезу відомо, що дана вагітність IV. Перші дві вагітності перебігали без особливостей, під час третьої вагітності з 28 тиж відзначали зменшення кількості тромбоцитів до $80\text{--}90 \times 10^9/\text{л}$, що було розцінено лікарями за місцем проживання як гестаційна тромбоцитопенія. Усі пологи відбулися у фізіологічному терміні.

Після останніх пологів пацієнтка звернулася до гематолога. Було рекомендовано спостереження та повторний огляд через рік. Проте жінка звернулася по допомогу через 2 роки зі скаргами на погіршення самопочуття, появу гематом, кровоточивість ясен. Рівень тромбоцитів становив $38,5 \times 10^9/\text{л}$. Було встановлено діагноз ідіопатичної тромбоцитопенії та призначено лікування дексаметазоном. Рівень тромбоцитів виріс до $70\text{--}80 \times 10^9/\text{л}$ через 4 дні, до $120 \times 10^9/\text{л}$ – через 1 міс.

Наступні три роки кількість тромбоцитів перебувала у межах фізіологічної норми, медикаментозну терапію жінка не отримувала. До даної вагітності кількість тромбоцитів становила $50 \times 10^9/\text{л}$, але з часом самостійно збільшилася до $140 \times 10^9/\text{л}$.

З настанням вагітності рівень тромбоцитів почав знижуватися.

На момент госпіталізації кількість тромбоцитів становила $49 \times 10^9/\text{л}$. Оскільки інтенсивність геморагічного синдрому явно перевищувала ступінь тромбоцитопенії, у пацієнтки з метою оцінювання стану тромбоцитарного гемостазу було визначено агрегаційну здатність тромбоцитів: з'ясувалося, що спонтанна агрегація тромбоцитів – на нижній межі референтних значень; індукована агрегація з аденозиндифосфатом, арахідоновою кислотою, колагеном та адреналіном значно пригнічені; ристоцетинстимульована агрегація збережена. Встановлено діагноз тромбоцитопатії. Тобто крім зниженого рівня тромбоцитів спостерігалася ще їхня дисфункція.

Було призначено метилпреднізолон у дозі 1 мг/кг на день (у перерахунку на преднізолон) з поступовим зменшенням дози по 4 мг кожні 5 днів, омепразол – 20 мг 2 рази на день, етамзилат – 500 мг 3 рази на день, препарати калію і кальцію, аденозинтрифосфорну кислоту – 20 мг 3 рази на день, вітаміни для вагітних.

З рівнем тромбоцитів $60 \times 10^9/\text{л}$ і клінічним покращенням у терміні 16–17 тиж вагітну було виписано зі стаціонару з подальшими рекомендаціями.

У терміні 21–22 тиж вагітна перехворіла на COVID-19 у легкій формі, що проявлявся підвищенням температури тіла до 38°C протягом 3 днів.

У терміні 25 тиж вагітна повторно госпіталізована до відділення з діагнозом: імунна тромбоцитопенія з дезагрегаційною тромбоцитопатією, клініко-гематологічне загострення; реконвалесцент COVID-19. Жінка скаржилася на появу гематом, кровоточивість ясен,

кровохаркання вночі. Рівень тромбоцитів становив $36 \times 10^9/\text{л}$.

Медикаментозне лікування включало метилпреднізолон у дозі 1 мг/кг на день (у перерахунку на преднізолон) та терапія супроводу гормональної терапії (інгібітор протонної помпи, препарати калію і кальцію), проте кількість тромбоцитів перебувала на низькому рівні – $26\text{--}29 \times 10^9/\text{л}$. До лікування було додано ельтромбопаг 50 мг на день. Згодом дозу останнього збільшили до 75 мг на день.

Погіршення загального стану пацієнтки відзначила у терміні 27–28 тиж – з'явилися носові кровотечі вночі та нові гематоми на шкірі. Рівень тромбоцитів становив $15 \times 10^9/\text{л}$. Жінку було переведено до відділення реанімації та інтенсивної терапії. Із замісною метою було перелито 300 мл тромбоконцентрату. Позитивний ефект від лікування був відсутній, причому не тільки клінічно, а й гематологічно – кількість тромбоцитів майже не збільшилася.

Після консультації гематолога лікування включало: преднізолон 1 мг/кг на день, ельтромбопаг – 100 мг на день, омепразол – 80 мг на день, етамзилат – 500 мг 3 рази на день, кальцій – 1 г на день, препарати калію та препарати заліза (у зв'язку з появою анемії).

Рівень тромбоцитів підвищився до $43 \times 10^9/\text{л}$. Жінку було переведено до відділення внутрішньої патології вагітних.

Через вживання високих доз гормонів пероральний тест толерантності до глюкози у рекомендовані терміни вагітності не було проведено.

Проте глікемія натще у пацієнтки становила 5,6–5,8 ммоль/л, через 1 год після їди – 11,3–13,5 ммоль/л. Встановлено діагноз маніфестного цукрового діабету та до лікування додано інсулінотерапію глюлізіном та гларгіном.

У 30 тиж вагітності рівень тромбоцитів становив $35,1 \times 10^9/\text{л}$. За рекомендаціями гематолога було відмінено ельтромбопаг, гормональну терапію збережено у попередньому обсязі.

Під час проведення ультразвукового дослідження плода виявлено ознаки набряку підшкірної жирової клітковини (подвійний контур на головці та животику плода), передчасного дозрівання плаценти.

Ураховуючи довготривале лікування пацієнтки високими дозами стероїдних гормонів, відсутність вираженого ефекту від терапії та розвиток вторинного діабету (стероїдного), на консиліумі лікарів було вирішено підготувати жінку до дострокового розродження у терміні 34–35 тиж. До лікування було додано внутрішньовенний імуноглобулін людський у дозі 1 г/кг на день протягом 3 днів.

При підвищенні рівня тромбоцитів до $48,2 \times 10^9/\text{л}$ та готовності пологових шляхів у терміні 34–35 тиж було проведено індукцію пологів, яка виявилася ефективною – у пацієнтки почалися самостійні перейми. У зв'язку з пролонгованою латентною фазою пологів проведено амніотомію та застосовано стимуляцію пологів внутрішньовенною інфузією розчину окситоцину.

У клінічній ситуації, що склалася, з урахуванням можливих ризиків і оцінюючи очікувальну користь, було прийнято спільне рішення – провести пункцію епідурального простору з наступним введенням міс-

цевого анестетика, ураховуючи, що це сприятиме розкриттю шийки матки та закінченню пологів per vias naturales. Імовірність геморагічних ускладнень було оцінено нижче, ніж при проведенні кесарева розтину.

У кінці першого періоду (розкриття шийки матки 8 см) діагностовано дистрес плода (серцебиття 80–90 за 1 хв), яке не вирівнювалося після зміни положення тіла та відключення пологостимуляції, що стало показанням до ургентного кесарева розтину. Народився живий хлопчик масою тіла 2800 г, довжиною 49 см, з подвійним тугим обвиттям пуповини навколо шії, 7–8 балів за шкалою Апгар. Крововтрата під час пологів становила 800 мл. У якості гемостатичної терапії після оперативного втручання жінці було перелито 450 мл свіжозамороженої плазми.

Ураховуючи високі дози гормональної терапії, грудне вигодовування було виключено.

Післяпологовий період перебігав без особливостей. Рівень тромбоцитів підвищився до $140 \times 10^9/\text{л}$. Пацієнтка кожні 7 днів зменшувала дозу преднізолону на 5 мг. Рівень глікемії стабілізувався, що дало можливість зменшити дози інсуліну і на 16-у добу післяопераційного періоду пацієнтка була виписана разом з дитиною зі стаціонару у задовільному стані з рекомендаціями.

Але на 18-у добу жінку госпіталізували до стаціонару з пізньою післяпологовою матковою кровотечею, появою нових гематом на шкірі. Рівень тромбоцитів становив $36,4 \times 10^9/\text{л}$. Лікування включало транексамову кислоту, етамзилат, метилергометрин, мізопропростол, левофлоксацин, орнідазол, свіжозаморожену плазму, преднізолон та ельтромбопаг. Після стабілізації загального стану та покращення лабораторних показників жінку було виписано.

ВИСНОВКИ

1. Тромбоцитопенія – небезпечна патологія для вагітних. Своєчасна діагностика та дотримання заходів профілактики допоможе уникнути проблем з виношуванням і народженням дитини.
2. Імунна тромбоцитопенія (ІТП) – відносно рідкісне захворювання під час вагітності, що часто є діагнозом виключення. У більшості випадків закінчення гестації для вагітної та плода сприятливе. Рекомендується регулярно контролювати рівень тромбоцитів, а також уникати застосування препаратів, що пригнічують функцію тромбоцитів. Лікування визначається станом вагітної, а не плода. Також слід ураховувати симптоми кровотечі та кількість тромбоцитів.
3. Розродження рекомендовано проводити у центрах, що мають досвід у веденні таких пацієнток і можливість впоратися з потенційними ускладненнями з боку матері чи новонародженого.
4. COVID-19 через безліч різноманітних патофізіологічних механізмів може спричинити виникнення ІТП. Наявність тромбоцитопенії або кровотечі у пацієнтів, які перенесли COVID-19, має викликати підозру щодо ІТП. Раннє розпізнавання ІТП може покращити якість життя пацієнтів.
5. Порушення агрегаційної здатності тромбоцитів у поєднанні з тромбоцитопенією ускладнює перебіг та лікування останньої.

Відомості про авторів

Коваль Софія Дмитрівна – канд. мед. наук, завідувачка, відділення для вагітних із захворюваннями серцево-судинної системи, державна установа «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О. М. Лук'янової НАМН України», м. Київ; тел.: (044) 483-22-69. E-mail: sofiakoval880@gmail.com

ORCID: 0000-0001-7117-8138

Кирильчук Міла Євгенівна – д-р мед. наук, головний науковий співробітник, відділення внутрішньої патології вагітних, державна установа «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О. М. Лук'янової НАМН України», м. Київ; тел.: (044) 483-22-69. E-mail: milae@ukr.net

ORCID: 0000-0002-0724-9306

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

ORCID: 0000-0003-3785-8425

Information about the authors

Koval Sofia D. – MD, PhD, Head of the Department for Pregnant Women with Diseases of the Cardiovascular System, State Institution «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after Acad. O. M. Lukyanova National Academy of Sciences of Ukraine», Kyiv; tel.: (044) 483-22-69. E-mail: sofiakoval880@gmail.com

ORCID: 0000-0001-7117-8138

Kyrylchuk Mila Ye. – MD, PhD, DSc, Chief Researcher, Department of Internal Pathology of Pregnant Woman, State Institution «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after Acad. O. M. Lukyanova National Academy of Sciences of Ukraine», Kyiv; tel.: (044) 483-22-69. E-mail: milae@ukr.net

ORCID: 0000-0002-0724-9306

Husieva Alona Ye. – MD, Junior Researcher, Department of Internal Pathology of Pregnant Woman, State Institution «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after Acad. O. M. Lukyanova National Academy of Sciences of Ukraine»; tel.: (044) 483-22-69. E-mail: dr.alionayevgeniivna@gmail.com

ORCID: 0000-0003-3785-8425

ПОСИЛАННЯ

1. Stasi R, Amadori S, Osborn J, Newland AC, Provan D. Long-term outcome of otherwise healthy individuals with incidentally discovered borderline thrombocytopenia. *PLoS Med.* 2006;3(3):e24. doi: 10.1371/journal.pmed.0030024.
2. Schwartz RS. Immune thrombocytopenic purpura--from agony to agonist. *N Engl J Med.* 2007;357(22):2299-301. doi: 10.1056/NEJMe0707126.
3. Zhang X, Li M, Chen T, Lv D, Xia P, Qian W. Management of COVID-19-related immune thrombocytopenia by rhTPO. *Blood Res.* 2021;56(3):205-07. doi: 10.5045/br.2021.2020049.
4. Cines DB, Levine LD. Thrombocytopenia in pregnancy. *Blood* 2017;130:2271-7.
5. Reese JA, Peck JD, Deschamps DR, McIntosh JJ, Knudtson EJ, Terrell DR, et al. Platelet Counts during Pregnancy. *N Engl J Med.* 2018;379(1):32-43. doi: 10.1056/NEJMoa1802897.
6. ACOG Practice Bulletin No. 207: Thrombocytopenia in Pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2019;133(3):e181-93. doi: 10.1097/AOG.0000000000003100.
7. Provan D, Arnold DM, Bussel JB, Chong BH, Cooper N, Gernsheimer T, et al. Updated international consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood Adv.* 2019;3(22):3780-817. doi: 10.1182/bloodadvances.2019000812.
8. Karamjit KG, John GK. Management of idiopathic thrombocytopenic purpura in pregnancy: Seminars. *Hematol.* 2000;37(3):275-89. doi: 10.1016/S0037-1963(00)90106-9.
9. Boehlen F, Hohlfeld P, Extermann P, Perneger TV, de Moerloose P. Platelet count at term pregnancy: a reappraisal of the threshold. *Obstet Gynecol.* 2000;95(1):29-33. doi: 10.1016/s0029-7844(99)00537-2.
10. Rajasekhar A. Clinical practice guide on thrombocytopenia in pregnancy. Washington, DC: American Society of Hematology; 2013. 205 p.
11. George JN, Saucerman S. Platelet IgG, IgA, IgM, and albumin: correlation of platelet and plasma concentrations in normal subjects and in patients with ITP or dysproteinemia. *Blood.* 1988;72(1):362-5.
12. Myers B. Diagnosis and management of maternal thrombocytopenia in pregnancy. *Br J Haematol.* 2012;158(1):3-15. doi: 10.1111/j.1365-2141.2012.09135.x.
13. al-Mofada SM, Osman ME, Kides E, al-Momen AK, al Herbish AS, al-Mobairek K. Risk of thrombocytopenia in the infants of mothers with idiopathic thrombocytopenia. *Am J Perinatol.* 1994;11(6):423-6. doi: 10.1055/s-2007-994611.
14. Gisbert JP. Safety of immunomodulators and biologics for the treatment of inflammatory bowel disease during pregnancy and breast-feeding. *Inflamm Bowel Dis.* 2010;16(5):881-95. doi: 10.1002/ibd.21154.
15. Park-Wyllie L, Mazzotta P, Pastuszak A, Moretti ME, Beique L, Hunnisett L, et al. Birth defects after maternal exposure to corticosteroids: prospective cohort study and meta-analysis of epidemiological studies. *Teratol.* 2000;62(6):385-92. doi: 10.1002/1096-9926(200012)62:6<385::AID-TERA5>3.0.CO;2-Z.
16. Yildirim Y, Tinar S, Oner RS, Kaya B, Toz E. Gestational diabetes mellitus in patients receiving long-term corticosteroid therapy during pregnancy. *J Perinat Med.* 2006;34(4):280-4. doi: 10.1515/JPM.2006.053.
17. Gernsheimer T, James AH, Stasi R. How I treat thrombocytopenia in pregnancy. *Blood.* 2013;121(1):38-47. doi: 10.1182/blood-2012-08-448944.
18. Letsky EA, Greaves M. Guidelines on the investigation and management of thrombocytopenia in pregnancy and neonatal alloimmune thrombocytopenia. Maternal and Neonatal Haemostasis Working Party of the Haemostasis and Thrombosis Task Force of the British Society for Haematology. *Br J Haematol.* 1996;95(1):21-6.
19. Carmi O, Berla M, Shoenfeld Y, Levy Y. Diagnosis and management of catastrophic antiphospholipid syndrome. *Expert Rev Hematol.* 2017;10(4):365-74. doi: 10.1080/17474086.2017.1300522.
20. Chakravarty EF, Murray ER, Kelman A, Farmer P. Pregnancy outcomes after maternal exposure to rituximab. *Blood.* 2011;117(5):1499-506. doi: 10.1182/blood-2010-07-295444.
21. Park YH. Diagnosis and management of thrombocytopenia in pregnancy. *Blood Res.* 2022;57(S1):79-85. doi: 10.5045/br.2022.2022068.
22. Neunert C, Lim W, Crowther M, Cohen A, Solberg L Jr, Crowther MA, et al. The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia. *Blood.* 2011;117(16):4190-207. doi: 10.1182/blood-2010-08-302984.
23. Bussel JB. Immune thrombocytopenia in pregnancy: autoimmune and alloimmune. *J Reprod Immunol.* 1997;37(1):35-61. doi: 10.1016/s0165-0378(97)00072-7.
24. Eslick R, McLintock C. Managing ITP and thrombocytopenia in pregnancy. *Platelets.* 2020;31:300-6.
25. Burrows RF, Kelton JG. Fetal thrombocytopenia and its relation to maternal thrombocytopenia. *N Engl J Med.* 1993;329(20):1463-6. doi: 10.1056/NEJM19931113292005.
26. Payne SD, Resnik R, Moore TR, Hedriana HL, Kelly TF. Maternal characteristics and risk of severe neonatal thrombocytopenia and intracranial hemorrhage in pregnancies complicated by autoimmune thrombocytopenia. *Am J Obstet Gynecol.* 1997;177(1):149-55. doi: 10.1016/s0002-9378(97)70454-x.
27. Burrows RF, Kelton JG. Thrombocytopenia at delivery: a prospective survey of 6715 deliveries. *Am J Obstet Gynecol.* 1990;162(3):731-4. doi: 10.1016/0002-9378(90)90996-k.
28. Ciobanu AM, Colibaba S, Cimpoia B, Peltecu G, Panaitescu AM. Thrombocytopenia in Pregnancy. *Maedica (Bucur).* 2016;11(1):55-60.
29. Necas E. Patologicka fyziologie organovych systemu. ed 1. 1. Cestina: Karolinum; 2006. 379 p.
30. Gu SX, Tyagi T, Jain K, Gu WW, Lee SH, Hwa JM, et al. Thrombocytopenia and endotheliopathy: crucial contributors to COVID-19 thromboinflammation. *Nat Rev Cardiol.* 2021;18(3):194-209. doi: 10.1038/s41569-020-00469-1.

31. Manne BK, Denorme F, Middleton EA, Portier I, Rowley JW, Stubben C, et al. Platelet gene expression and function in patients with COVID-19. *Blood*. 2020;136(11):1317-29. doi: 10.1182/blood.2020007214.
32. Aliotta A, Bertaggia CD, Zermatten MG, Marchetti M, Alberio L. Thrombocytopenias: Not Just Aggregation Defects-The Clinical Relevance of Procoagulant Platelets. *J Clin Med*. 2021;10(5):894. doi: 10.3390/jcm10050894.
33. Daskalakis M, Colucci G, Keller P, Rochat S, Silzle T, Biasiutti FD, et al. Decreased generation of procoagulant platelets detected by flow cytometric analysis in patients with bleeding diathesis. *Cytometry B Clin Cytom*. 2014;86(6):397-409. doi: 10.1002/cyto.b.21157.
34. Bhattacharjee S, Banerjee M. Immune Thrombocytopenia Secondary to COVID-19: a Systematic Review. *SN Compr Clin Med*. 2020;2(11):2048-58. doi: 10.1007/s42399-020-00521-8.
35. Eastin C, Eastin T. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *J Emerg Med*. 2020;58(4):711-2. doi: 10.1016/j.jemermed.2020.04.004.
36. Chen W, Li Z, Yang B, Wang P, Zhou Q, Zhang Z, et al. Delayed-phase thrombocytopenia in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Br J Haematol*. 2020;190(2):179-84. doi: 10.1111/bjh.16885.
37. Sahu KK, Siddiqui AD, Rezaei N, Cerny J. Challenges for management of immune thrombocytopenia during COVID-19 pandemic. *J Med Virol*. 2020;92(11):2277-82. doi: 10.1002/jmv.26251.
38. Davoodian A, Umeh C, Novatcheva E, Sassi GP, Ahaneku H, Kundu A. Severe Immune Thrombocytopenia Post-COVID-19: A Case Report. *Cureus*. 2021;13(11):e19544. doi: 10.7759/cureus.19544.
39. Assinger A. Platelets and infection – an emerging role of platelets in viral infection. *Front Immunol*. 2014;5:649. doi: 10.3389/fimmu.2014.00649.
40. Xu P, Zhou Q, Xu J. Mechanism of thrombocytopenia in COVID-19 patients. *Ann Hematol*. 2020;99(6):1205-08. doi: 10.1007/s00277-020-04019-0.
41. Zhang Y, Zeng X, Jiao Y, Li Z, Liu Q, Ye J, et al. Mechanisms involved in the development of thrombocytopenia in patients with COVID-19. *Thromb Res*. 2020;193:110-5. doi: 10.1016/j.thromres.2020.06.008.
42. Neunert C, Terrell DR, Arnold DM, Buchanan G, Cines DB, Cooper N, et al. American Society of Hematology 2019 guidelines for immune thrombocytopenia. *Blood Adv*. 2019;3(23):3829-66. doi: 10.1182/bloodadvanc.2019000966.

Стаття надійшла до редакції 27.12.2022. – Дата першого рішення 04.01.2023. – Стаття подана до друку 08.02.2023

ВИМОГИ ДО ПОДАВАННЯ НАУКОВИХ СТАТЕЙ

Редакція приймає на розгляд статті за умови, що:

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

Під час подання статті до журналу автори повинні підтвердити її відповідність усім встановленим вимогам, зазначеним нижче. У разі виявлення 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 A4, шрифт Times New Roman, кегль 14, міжрядковий інтервал 1,5.

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

Стаття складається з наступних елементів: титул, основний текст, резюме українською, англійською мовами з ключовими словами, список літератури, відомості про автора/авторів.

Титул

- УДК (Універсальна десятина класифікація)
- ПІБ автора
- Назва статті

- заголовки наукових статей повинні бути інформативними, передавати основний зміст статті (не більше 150 символів),
- у назвах статей можна використовувати тільки загальноприйнятні скорочення,
- у перекладі назв статей англійською мовою не повинно бути транслітерації, крім неперекладних назв власних імен, приладів та інших об'єктів, що мають власні назви; також не використовуються неперекладний сленг.
- Місце роботи автора/авторів.

Основний текст

- Основний текст статті та матеріали до нього за структурою та змістом мають відповідати певному виду наукової публікації (оригінальна стаття, оглядова стаття, опис клінічних випадків, матеріали наукових медичних форумів).
- У статті не допускається скорочення слів, крім загальноприйнятих в науковій літературі. Усі вимірювання подаються у системі одиниць СІ. Аббревіатури, що наводяться у статті, повинні бути розшифровані при першому згадуванні.
- Ілюстрації (таблиці, рисунки) повинні розташовуватися після першого згадування у тексті.
- У тексті слід вказувати бібліографічне 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. Іх 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 стовпчиків 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.
- Структурований резюме оглядових статей не вимагається.
- Резюме статей, присвячених опису клінічних випадків, можуть бути структурованими з наступними підзаголовками: вступ, клінічний випадок, заключення, ключові слова.

Список літератури

Список літератури наводиться латиницею. Джерела на українській та російській мовах наводяться у тому написанні, як вони зазначені та реєструються на англійських сторінках сайтів журналів. Якщо джерело не має назви англійською мовою – воно наводиться транслітерацією.

- Оформлення списку літератури здійснюється відповідно до стилю Vancouver (Банкуверський) англійською мовою.
- Посилання в тексті наводяться у квадратних дужках, повний бібліографічний опис джерела у списку літератури в порядку згадування у тексті статті.
- У список літератури – включаються тільки рецензовані джерела (статті з наукових журналів і монографії), що використовуються в тексті статті. Якщо необхідно посилання на статтю у засобі масової інформації, на текст з онлайн-джерела 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

DOI: <https://doi.org/10.30841/2708-8731.2.2023.278288>

Гінекологічні передумови розвитку синдрому хронічного тазового болю – діагностика та лікування (Огляд літератури)

В. І. Пирогова, С. О. Шурпяк, І. В. Козловський

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

Синдром хронічного тазового болю є комплексним процесом і переважно охоплює декілька систем органів. Гінекологічні аспекти синдрому хронічного тазового болю можна розділити на чотири різні складові: інтраабдомінальний біль, вагінальний біль, біль, пов'язаний із м'язами тазового дна, та біль сексуального характеру. Поширеними гінекологічними причинами хронічного тазового болю є ендометріоз, аденоміоз, вульвовагінальний больовий синдром, дисфункція м'язів тазового дна та біль, пов'язаний із сексуальною сферою у жінок.

У цій статті наведено опис гінекологічного обстеження пацієнок із хронічним тазовим болем і розглянуто найпоширеніші гінекологічні захворювання та методи їхнього лікування. Проведено огляд літератури, який включав рекомендації Міжнародного товариства з питань нетримання сечі, Європейської асоціації урологів та Міжнародної асоціації з вивчення болю.

Гінекологічне обстеження пацієнок із хронічним тазовим болем починається з ретельного збору анамнезу та фізикального огляду. Лабораторні тести, візуалізаційні дослідження та діагностичні процедури можуть використовуватись як допоміжні методи для більш точного встановлення діагнозу. Методи лікування включають фізіотерапевтичні, медикаментозні, ін'єкції у тригерні точки та хірургічні втручання.

Оскільки діагностика та лікування хронічного тазового болю можуть бути складними, важливо, щоб лікарі були знайомі з різними аспектами даного синдрому для забезпечення належної допомоги пацієнткам. Ретельний збір анамнезу і фізикальне обстеження, спрямовані на виявлення причин болю, можуть допомогти визначити наступний крок в обстеженні та лікуванні. Однак гінекологічна патологія є однією з багатьох, але не єдиною, що може бути пов'язана з хронічним тазовим болем. Це своєю чергою зумовлює необхідність мультимодального та мультидисциплінарного підходу під час ведення пацієнок із хронічним тазовим болем.

Ключові слова: хронічний тазовий біль, синдром хронічного тазового болю, жіноча сексуальна дисфункція, гіпертонусна дисфункція тазового дна, вульводінія.

Gynecological prerequisites for the development of chronic pelvic pain syndrome – diagnosis and treatment (Literature review)

V.I. Pyrohova, S.O. Shurpyak, I.V. Kozlovskyy

Chronic pelvic pain syndrome is a complex process and mostly includes several organ systems. The gynecologic aspects of chronic pelvic pain syndrome can be divided into four distinct components: intra-abdominal pain, vaginal pain, pelvic floor pain, and sexual pain. The common gynecological causes of chronic pelvic pain are endometriosis, adenomyosis, vulvovaginal pain syndrome, pelvic floor muscle dysfunction, and sexual pain in women.

This article describes the gynecological examination of patients with chronic pelvic pain and discusses the most common gynecological diseases and methods of their treatment. A review of the literature was conducted, which included the recommendations of the International Society for Urinary Incontinence, the European Association of Urology, and the International Association for the Study of Pain. Gynecological examination of patients with chronic pelvic pain begins with a history taking and physical examination. Laboratory tests, imaging examinations, and diagnostic procedures can be used additional methods to make a more accurate diagnosis. Treatment methods include physical therapy, medication, trigger point injections, and surgery.

Because the diagnosis and treatment of chronic pelvic pain can be complex, it is important that physicians know the various aspects of this syndrome to be able to provide appropriate care for patients. Detailed history taking and physical examination for identifying the cause of the pain can help to determine the next step in evaluation and treatment. However, gynecological pathology is one of many, but not the only, that can be associated with chronic pelvic pain. This, it is necessary to perform a multimodal and multidisciplinary approach in the management of patients with chronic pelvic pain.

Keywords: chronic pelvic pain, chronic pelvic pain syndrome, female sexual dysfunction, hypertonic pelvic floor dysfunction, vulvodynia.

Вважають, що хронічний тазовий біль (ХТБ) – це постійний біль, що триває більше 6 міс, або повторювані епізоди абдомінального чи тазового болю, підвищеної чутливості або дискомфорту, часто пов'язаного зі змінами випорожнення, сексуальної дисфункції

переважно без органічної етіології [1]. Європейська асоціація урологів визначає ХТБ як хронічний або постійний біль, що відчувається у структурах, пов'язаних із тазом, часто – з негативними когнітивними, поведінковими, сексуальними та емоційними наслідками [2].

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

За даними досліджень, 19% жінок у репродуктивному віці страждають від ХТБ і у близько 14% жінок діагностують принаймні один епізод ХТБ протягом життя [3, 4]. Крім того, 42% жінок повідомляють про обмеження своєї повсякденної діяльності, пов'язане з ХТБ [5].

Оскільки різні системи органів можуть бути залучені до виникнення симптомів ХТБ, внаслідок чого ведення жінок із ХТБ часто потребує міждисциплінарного підходу. Велике дослідження у сфері первинної медичної допомоги, проведене у Великій Британії, встановило, що 31% діагнозів у жінок з ХТБ були в основному гінекологічного походження, а 15% жінок мали кілька діагнозів (в одній або кількох системах органів), які пов'язані з розвитком ХТБ [6, 7]. Поширеними гінекологічними причинами ХТБ є ендометріоз, аденоміоз, вульвовагінальний больовий синдром, дисфункція м'язів тазового дна та біль, пов'язаний із сексуальною сферою у жінок.

Ця стаття присвячена гінекологічному оцінюванню пацієток із ХТБ, різним гінекологічним захворюванням та їхньому лікуванню.

Синдром хронічного тазового болю (СХТБ) може охоплювати багато різних систем органів, таких, як нижні сечовивідні шляхи, жіночі статеві органи, травний тракт, опорно-руховий апарат. Окрім цього, включати неврологічні та психологічні аспекти, сексуальну дисфункцію та супутні захворювання [1].

Жіночі статеві органи при СХТБ поділяють на чотири специфічні ділянки: вагінальна, інтраабдо-

мінальні жіночі статеві органи, дисфункція м'язів тазового дна та біль сексуального характеру у жінок (табл. 1) [1]. Щоб визначити ділянку жіночого генітального болю, першим кроком в оцінюванні пацієток із СХТБ є збір ретельного анамнезу щодо їхніх больових симптомів.

Поширені скарги при ХТБ – болісні менструації, аномальні кровотечі, диспареунія, вагінальне печіння, свербіж і колючий біль, дисфункція сечовипускання або дефекації, а також біль у животі або тазі [1]. Під час первинного оцінювання ХТБ слід виявити симптоми, що включають: тривалість (щонайменше 6 міс), частоту, місце розташування, характеристики та супутні фактори.

Біль, пов'язаний з менструальним циклом, свідчить про яєчникове або маткове походження. Біль при сечовипусканні або дефекації може бути пов'язаний з дисфункцією сечового міхура, кишечника або м'язів тазового дна. Біль під час сидіння або біль у м'язах промежини чи м'язах, що піднімають задній прохід (levator ani), також свідчить про дисфункцію м'язів тазового дна. Біль у піхві або присінку може бути дифузним, спровокованим дотиком, тиском або тертям, що може свідчити про вульводінію.

Пацієтки зі статевою дисфункцією часто мають низький статевий потяг, нездатність збуджуватися, труднощі із досягненням оргазму та диспареунія. Диспареунія може бути спричинена фізичними або психосоціальними факторами. Зниження самооцін-

Таблиця 1

Оцінювання пацієток із ХТБ

Симптом	Оцінка	Діагноз
	Піхва (вульва, присінок і клітор)	
Гострий, пекучий або колючий біль	Тест торкання ватною паличкою	Вульводінія
Провокація болю дотиком	Біопсія, лабораторне дослідження (вагінальний посів)	
	Внутрішні жіночі статеві органи	
Біль, пов'язаний з менструацією	Лабораторне дослідження (загальний аналіз крові)	Ендометріоз
Аномальна маткова кровотеча, диспареунія	Трансвагінальне ультразвукове сканування / магнітно-резонансна томографія	Аденоміоз
Біль у животі або тазі	Лапароскопія	Запальні захворювання органів малого таза
	М'язи тазового дна	
Біль у животі або тазі	Опитувальники	Дисфункція тазового дна
Біль у спокої або під час руху	Картування болю	Куприковий больовий синдром
Біль, пов'язаний із сечовипусканням або дефекацією	Ультразвукове дослідження	Біль у тазових суглобах, зв'язках, кістках
	Біль, пов'язаний із сексуальною сферою	
Відсутність сексуального бажання, збудження, оргазму	Опитувальники	Розлад сексуального інтересу/збудження
Диспареунія	Лабораторне дослідження (гормональна та повна метаболічна панель) ^{*1} Допплерівське ультразвукове дослідження ^{**2}	Розлади оргазму, генітально-тазовий біль/розлад пенетрації

Примітки: ^{*1} – гормональний дисбаланс може призвести до сексуальної дисфункції (естрадіол, сироватковий тестостерон, дегідроепіандростерон-сульфат (ДГЕА-С), вільний тестостерон, дигідротестостерон, пролактин і тестування функції щитоподібної залози) [70]; ^{**2} – недостатній кровотік під час сексуальної стимуляції може призвести до сексуальної дисфункції.

ки, депресія, тривожність, втота та потреба у застосуванні знеболювальних препаратів збільшують ймовірність статевої дисфункції [1].

Поверхнева диспареунія часто пов'язана з вагінальною атрофією, вагінальними дерматозами або спровокована вульвовагінальним больовим синдромом, тоді як глибока диспареунія може бути пов'язана з абдомінальними або тазовими патологіями (сечового міхура/кишкового тракту/неврологічними) або патологіями опорно-рухового апарату [1, 8].

Під час обстеження пацієнок із диспареунією слід виключити інфекційну етіологію, таку, як інфекції, що передаються статевим шляхом, вагініт або запальні захворювання органів малого таза (ЗЗОМТ) [1, 4, 9]. Також слід зібрати статевий анамнез та анамнез сексуальних травм, інформацію про гінекологічні злочи́ні новоутворення, побутові та пов'язані з пологами травми, нещодавні операції.

Фізичне обстеження має бути спрямоване на виявлення локалізації тазового болю. Слід перевірити черевну порожнину і таз пацієнтки на наявність:

- хірургічних рубців,
- новоутворень,
- тригерних точок,
- збільшення матки,
- виділень з піхви,
- сторонніх матеріалів, таких, як сітка після попередніх операцій з приводу випадіння тазових органів.

Під час огляду зовнішніх статевих органів слід звернути увагу на виявлення ознак запалення, інфекції або дерматологічних змін. У разі будь-яких підозрілих уражень необхідно провести біопсію.

Для виявлення болючих ділянок зовнішніх статевих органів можна використовувати ватний тампон або ватну паличку. У цьому тесті ватним тампоном обережно торкаються таких ділянок, як внутрішня поверхня стегна, лобок, великі статеві губи, клітор, малі статеві губи, парауретральні залози Скіна, бартолінові залози та задня частина присінка. Пацієнтки описують легкий дотик як безболісний, легкий, помірний або сильний біль [10, 11].

Під час огляду у дзеркалах будь-які аномальні виділення з піхви необхідно віддати на аналіз. Слід відзначати вагінальну атрофію. Бімануальне обстеження може виявити будь-яку болючість при рухах шийки матки, матки, сечового міхура чи придатків або будь-які утвори, що пальпуються. Також треба оцінити положення, розмір і контур матки. М'язи тазового дна необхідно обстежити на наявність тригерних точок, відзначити гіпертонус або болючість м'язів [1–4, 12].

Є кілька лабораторних тестів або візуалізаційних досліджень, які допомагають у діагностиці гінекологічних причин ХТБ. Для скринінгу інфекційної етіології можна використовувати вагінальний посів, тести на гонорею та хламідіоз, а також загальний аналіз крові [9, 13]. Трансвагінальне ультразвукове дослідження (УЗД) є корисним для виявлення наявності патологій органів малого таза, таких, як ендометріом, аденоміоз або гідросальпінкс [14–16]. Магнітно-резонансну томографію (МРТ) органів малого таза

можна використовувати як доповнення до УЗД для оцінювання патологій у тазі [17–19].

У пацієнок із недіагностованим ХТБ після повного обстеження, включаючи анамнез, фізикальне обстеження, відповідні лабораторні та візуалізаційні дослідження, можна розглянути можливість застосування діагностичної лапароскопії. Найпоширенішою знахідкою під час лапароскопії у пацієнок із ХТБ є зростовий процес, потім ендометріоз [20]. При цьому одна із переваг лапароскопії – можливість одночасної діагностики та лікування патології.

Діагностика та лікування

Ендометріоз та аденоміоз

Ендометріоз є одним із найпоширеніших гінекологічних розладів, його діагностують у близько 90% пацієнок із ХТБ [21]. Пацієнтки з ендометріозом можуть відчувати біль, пов'язаний із менструальним циклом та/або статевим актом. Результати при фізикальному обстеженні можуть суттєво відрізнятись у різних пацієнок – від повної норми до пальпації болісних вузликів [22].

Лапароскопія з гістологічним підтвердженням є «золотим стандартом» діагностики ендометріозу [23]. Медикаментозне лікування ендометріозу включає вживання пероральних нестероїдних протизапальних засобів, прогестинів, комбінованих оральних контрацептивів, застосування левоноргестрелвмісної внутрішньоматкової системи (ЛНГ-ВМС), даназолу і агоністів гонадотропін-рилізінг-гормону (ГнРГ) [21, 24–26]. Хірургічне лікування ендометріозу під час діагностичної лапароскопії засвідчило зменшення захворюваності та болю [27].

Аденоміоз – це наявність ендометріальних залоз і стромы в міометрії [28]. У пацієнок зазвичай спостерігаються аномальні маткові кровотечі, біль, пов'язаний з менструальним циклом, і ХТБ [29]. УЗД і МРТ демонструють подібну чутливість у діагностиці аденоміозу, але МРТ має вищу специфічність [30]. Зрештою, аденоміоз – це гістологічний діагноз [31].

Медикаментозна терапія аденоміозу подібна до терапії ендометріозу. ЛНГ-ВМС, агоністи ГнРГ, даназол, пероральні прогестини та інгібітори ароматази були ефективними у лікуванні симптомів, пов'язаних з аденоміозом [31–33]. Хірургічне лікування включає операції зі збереження фертильності, такі, як ексцизія або циторедуктивні процедури, а також процедури, що не зберігають фертильності, наприклад абляція ендометрія, емболізація маткової артерії або гістеректомія [34].

Вульводинія

Вульварний больовий синдром або вульводинія – це біль у вульві без визначеної причини протягом принаймні 3 міс [35]. Біль може бути локалізованим або генералізованим, при цьому може провокуватись (дотик ватною паличкою, статевий акт або уведення тампона) або бути спонтанним [35, 36]. Початок може бути як первинним, так і вторинним. Характер болю – періодичний, постійний, миттєвий або відтермінований [11, 25]. Пацієнтки зазвичай описують біль як пекучий, подразнюючий чи такий, що «жалить».

Хоча точна етіологія вульводинії невідома, певні фактори пов'язані з цим синдромом. Вульводинія може бути спровокована вагінальними інфекціями та використанням комбінованих гормональних контрацептивів [37, 38]. Вона пов'язана з іншими больовими синдромами та супутніми захворюваннями, такими, як дисфункція м'язів тазового дна з високим тонусом, фіброміалгія, інтерстиціальний цистит/синдром болючого сечового міхура та синдром подразненого кишечника [39, 40]. Пацієнтки з вульводинією також демонструють центральні та периферійні неврологічні зміни порівняно з пацієнтками без цього захворювання [41–43].

Трициклічні антидепресанти і протисудомні препарати використовували для лікування вульводинії [44]. В одному дослідженні жінки, які вживали трициклічний антидепресант, мали більше шансів зменшити біль порівняно з тими, хто його не отримував [45]. Однак інші дослідження не змогли продемонструвати терапевтичної різниці між трициклічним антидепресантом та плацебо [46, 47].

У рандомізованому контрольованому дослідженні протисудомні препарати самі по собі не зменшили біль під час тесту з ватним тампоном або біль під час статевого акту порівняно з плацебо, але було встановлено, що трициклічні антидепресанти у поєднанні з протисудомними препаратами зменшують симптоми болю у пацієнток з вульводинією [48, 49].

Основним показанням до місцевого лікування є спровокована локалізована вульводинія. У проспективному дослідженні за участю 150 пацієнток трициклічні антидепресанти у формі 2% крему продемонстрували 56% відповідь у пацієнток з диспареунією, 10% пацієнток досягли безболісного статусу [50].

У ретроспективному дослідженні за участю 38 пацієнток трициклічні антидепресанти (2% крем) із міорелаксантом 2% кремом був продемонстрований більш низький рівень болю під час статевого акту у пацієнток із вульводинією [51]. У когортному до-

слідженні з участю жінок зі спровокованою вульводинією використання щовечора 5% лідокаїнової мазі продемонструвало зменшення щоденного болю та пов'язаного зі статевим актом [52].

Хірургічне лікування вульводинії складається з ексцизії вульви та вестибулектомії – його часто призначають пацієнткам, які зазнали невдачі при всіх попередніх спробах лікування [44].

Дисфункція тазового дна з високим тонусом

Дисфункція тазового дна з високим тонусом характеризується гіпертонусом м'язів тазового дна та болем при проникненні, стисненні або пальпації м'язів тазового дна [53]. Дисфункція м'язів тазового дна пов'язана з дисфункцією сечовипускання та дефекації, а також сексуальними розладами у жінок [1, 54]. Підраховано, що 87% пацієнток з інтерстиціальним циститом також мають супутню дисфункцію тазового дна з високим тонусом [55].

Тонус м'язів тазового дна можна оцінити за допомогою пальцевого дослідження, щоб визначити здатність жінки скорочувати та розслабляти м'язи тазового дна. Під час обстеження м'язи тазового дна пальпують з легким натиском, і пацієнтці пропонують скорочувати та розслабляти м'язи тазового дна, не скорочуючи м'язи живота, сідниці або привідні м'язи [54]. Пацієнтки можуть відчувати біль під час натискання або вони можуть бути не в змозі забезпечити адекватне скорочення м'язів тазового дна.

Вагінальна пальпація є стандартом для оцінювання м'язів тазового дна. У табл. 2 наведено перелік загальноприйнятих термінів, які використовуються під час обстеження м'язів тазового дна. Інші методи, такі, як манометрія тазового дна, динамометрія, електроміографія та УЗД тазового дна або МРТ, також можна використовувати для оцінювання м'язів тазового дна [56–59].

Лікування дисфункції тазового дна з високим тонусом включає фізіотерапію тазового дна, ін'єкції

Таблиця 2

Обстеження м'язів тазового дна

Термінологія	Опис
Тонус м'язів	Стійкість тканини до розтягування або пасивного руху
Нормальні м'язи тазового дна	Довільно і мимовільно скорочуються і розслабляються
Гіперактивні м'язи тазового дна	Не розслабляються (навіть можуть скорочуватися, коли функціонально потрібна релаксація)
Гіпоактивні м'язи тазового дна	Не можуть довільно скорочуватися
Не функціонуючі м'язи тазового дна	Ніякої дії не відчутно
Спазм м'язів тазового дна або міалгія тазового дна	Наявність скорочених, болючих м'язів при пальпації та підвищеного тиску у стані спокою при вагінальній манометрії
Болючість м'язів тазового дна	Відчуття болю або дискомфорту, спричинене пальпацією м'язів тазового дна
Гіпертонус	Загальне підвищення м'язового тонусу (підвищена скоротлива активність або пасивна ригідність м'язів)
Гіпотонус	Загальне зниження м'язового тонусу (зниження скоротливої активності або пасивна ригідність м'язів)
Сила м'язів	Силоутворювальна здатність м'язів
Витривалість м'язів	Здатність підтримувати майже максимальну або максимальну силу, оцінюється за часом, коли людина здатна підтримувати максимальне статичне або ізометричне скорочення

Лікування статевої дисфункції у жінок

Немедикаментозна терапія	Фармакологічна терапія	
	Гормональна	Не гормональна
Фізіотерапія	Естроген	Агоністи серотонінових рецепторів 1А та антагоністів 2А
Вагінальні дилататори	Селективні модулятори естрогенових рецепторів	
	Тестостерон	
	Дегідроепіандростерон	

міофасціальних тригерних точок та інтравагінальне введення транквілізатора бензодіазепінового ряду [53, 60, 91]. Фізіотерапія м'язів тазового дна зосереджена на використанні методів міофасціального розслаблення, біологічного зворотного зв'язку та електричної стимуляції, засвідчила свою ефективність у зменшенні дисфункції м'язів тазового дна [61].

Тригерні точки – це гіперподразливі ділянки, які при пальпації складаються з натягнутих смуг скелетних м'язів [54]. Існують різні техніки та ліки для ін'єкцій у тригерні точки, наприклад, суха голка, ін'єкція місцевих анестетиків або ботулотоксину.

Техніка сухої голки полягає у розміщенні тонкої голки у тригерних точках з використанням швидких маневрів введення та виведення [62]. Кілька досліджень встановили, що техніка сухої голки так само ефективна, як місцева ін'єкція анестетиків [63, 64].

Найпоширеніші місцеві анестетики для ін'єкцій тригерних точок – 2% лідокаїну, 0,5% бупівакаїну та 0,5% ропівакаїну, і приблизно від 3,5 до 5 см³ розчину вводять з кожного боку тазового дна [62]. Розтягування та/або масаж після ін'єкцій тригерних точок покращує результат.

Ін'єкції ботоксу у м'язи тазового дна використовували для лікування рефрактерної дисфункції м'язів [65, 66]. В одному дослідженні після ін'єкції ботокса (загалом 300 ОД) у м'язи тазового дна під контролем електроміографії пацієнтки продемонстрували зменшення болю та дистресу під час повсякденної діяльності, пов'язаної з тазовим дном, а також об'єктивне покращення вагінального тону у спокої, яке зберігалося протягом 24 тиж [66].

Жіноча сексуальна дисфункція

Сексуальна дисфункція поширена у жінок і може виникнути у будь-якому віці. В одному епідеміологічному дослідженні, проведеному у США, 43% жінок віком понад 18 років повідомили про певну форму жіночої сексуальної дисфункції [67]. Вона включає різні розлади: розлад жіночого сексуального інтересу/збудження, розлад жіночого оргазму та генітально-тазовий біль/розлад проникнення [68]. Симптоми, пов'язані зі статевою дисфункцією, повинні бути наявні принаймні 75% часу протягом 6 міс і спричинити виражений особистий дистрес [68].

Діагноз жіночої статевої дисфункції можна встановити шляхом клінічних інтерв'ю, а також за допомогою різноманітних перевірених опитувальників щодо статевої функції. Індекс жіночої сексуальної

функції – це анкета з 19 пунктів, яка складається з власних оцінок пацієнок та за якою оцінюють кілька параметрів сексуальної функції [69, 70]. Шкала жіночого сексуального дистресу – це шкала з 13 пунктів, за якою оцінюють дистрес, пов'язаний із низьким сексуальним бажанням [69,71].

Лікування сексуальної дисфункції у жінок варіюється від зміни способу життя до немедикаментозних і фармакологічних методів лікування (табл. 3).

Зміни способу життя включають зменшення маси тіла, достатню кількість сну та фізичних вправ, лікування розладів настрою та інших супутніх захворювань [72–76, 92]. Модифікація дієти, наприклад, дієта з низьким вмістом оксалатів або відмова від певних кислих продуктів (кава, алкоголь, помідори та спеції), може допомогти зменшити симптоми, пов'язані з вульводинією та інтерстиціальним циститом/синдромом подразненого сечового міхура, таким чином зменшуючи біль, пов'язаний із сексуальною дисфункцією [8, 44, 77, 78].

Фармакологічне лікування жіночої сексуальної дисфункції включає як гормональні, так і негормональні варіанти. Гормональні препарати включають естроген і тестостерон.

Естроген можна вводити перорально, трансдермально або вагінально (креми, таблетки або кільця), і він може покращити сексуальне бажання та збудження, а також зменшити диспареунію [8, 70, 84, 91, 92]. Селективні модулятори естрогенових рецепторів, які діють як агоніст естрогену у вагінальному епітелії, можна використовувати для лікування диспареунії, пов'язаної з вагінальною атрофією [85].

Дослідження встановили, що тестостерон підвищує сексуальне бажання, оргазм і задоволення від збудження, хоча він не схвалений у США для лікування жіночої сексуальної дисфункції [86]. Препарати тестостерону доступні у трансдермальній, пероральній та гранульованій формі.

Дегідроепіандростеронові вагінальні супозиторії при щоденному використанні засвідчили свою ефективність у зменшенні вагінальної атрофії та болю, пов'язаних із сексуальною активністю, порівняно з плацебо [87,88].

Негормональні варіанти включають використання агоністів серотонінових рецепторів 1А та антагоністів 2А, що збільшує сексуальний потяг і кількість та якість сексуальних актів порівняно з плацебо у жінок у пременопаузі [89, 90, 92].

ВИСНОВКИ

Діагностика та лікування хронічного тазового болю можуть бути складними. Важливо, щоб лікарі знали усі аспекти синдрому хронічного тазового болю, щоб забезпечити належну допомогу пацієнткам.

Ретельний збір анамнезу і фізикальне обстеження, спрямовані на виявлення причин болю, можуть допомогти визначити наступний крок у лікуванні. Комп-

лексне оцінювання з урахуванням усіх сфер синдрому хронічного тазового болю вимагає мультидисциплінарного підходу.

Оскільки цей огляд зосереджений лише на найпоширеніших гінекологічних причинах хронічного тазового болю, доцільно розглянути інші, негінекологічні, джерела хронічного тазового болю: урологічні, шлунково-кишкові, опорно-рухові, неврологічні та психологічні.

Відомості про авторів

Шурпяк Сергій Олександрович – д-р мед. наук, проф., кафедра сімейної медицини, факультет післядипломної освіти, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького; тел.: (097) 051-42-21. *E-mail: serhiy_shurpyak@yahoo.com*

ORCID:0000-0002-5445-6375

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

ORCID: 0000-0002-1205-6365

Козловський Ігор Валерійович – канд. мед наук, доцент, кафедра акушерства, гінекології та перинатології, факультет післядипломної освіти, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького; тел.: (067) 933-56-59. *E-mail: kozlovskyyi@gmail.com*

ORCID:0000-0003-1245-6091

Information about the authors

Shurpyak Serhiy O. – MD, PhD, DSc, Professor, Department of Family Medicine, Faculty of Postgraduate Education, Danylo Halytskyi Lviv National Medical University; tel.: (097) 051-42-21. *E-mail: serhiy_shurpyak@yahoo.com*

ORCID:0000-0002-5445-6375

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

ORCID: 0000-0002-1205-6365

Kozlovskyy Ihor V. – MD, PhD, Associate Professor, Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Faculty of Postgraduate Education, Danylo Halytskyi Lviv National Medical University; tel.: (067) 933-56-59. *E-mail: kozlovskyyi@gmail.com*

ORCID:0000-0003-1245-6091

ПОСИЛАННЯ

- Dogweiler R, Whitmore KE, Meijlink JM, Drake MJ, Frawley H, Nordling J, et al. A standard for terminology in chronic pelvic pain syndromes: A report from the chronic pelvic pain working group of the international continence society. *Neurourol Urodyn.* 2017;36(4):984-1008. doi: 10.1002/nau.23072.
- Engeler D, Baranowski AP, Borovicka J. Guidelines on chronic pelvic pain [Internet]. *Eur Assoc Urol.* 2018. Available from: <https://uroweb.org/guidelines/chronic-pelvic-pain>.
- Ahangari A. Prevalence of chronic pelvic pain among women: an updated review. *Pain Physician.* 2014;17(2):E141-7.
- Stein SL. Chronic pelvic pain. *Gastroenterol Clin North Am.* 2013;42(4):785-800. doi: 10.1016/j.gtc.2013.08.005.
- Zondervan KT, Yudkin PL, Vessey MP, Jenkinson CP, Dawes MG, Barlow DH, et al. The community prevalence of chronic pelvic pain in women and associated illness behaviour. *Br J Gen Pract.* 2001;51(468):541-7.
- International Association For the Study of Pain. Chronic pelvic and urogenital pain syndromes. *Pain Clin Update.* 2008;(16):1-4.
- Zondervan KT, Yudkin PL, Vessey MP, Dawes MG, Barlow DH, Kennedy SH. Patterns of diagnosis and referral in women consulting for chronic pelvic pain in UK primary care. *Br J Obstet Gynaecol.* 1999;106(11):1156-61. doi: 10.1111/j.1471-0528.1999.tb08141.x.
- Dawson ML, Shah NM, Rinko RC, Vesellis C, Whitmore KE. The evaluation and management of female sexual dysfunction. *J Fam Pract.* 2017;66(12):722-8.
- Speer LM, Mushkbar S, Erbele T. Chronic Pelvic Pain in Women. *Am Fam Physician.* 2016;93(5):380-7.
- Shah M, Hoffstetter S. Vulvodynia. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2014;41:453-64.
- Stenson AL. Vulvodynia: Diagnosis and Management. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2017;44(3):493-508. doi: 10.1016/j.ogc.2017.05.008.
- Whitmore KE, Kellogg-Spadt S, Fletcher E. Comprehensive assessment of pelvic floor dysfunction. *Incontinence.* 1998;1-10.
- Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. The Initial Management of Chronic Pelvic Pain (Green-top Guideline No. 41) Oxford: Royal College of Obstetricians and Gynaecologists; 2012. 16 p.
- Hoyos LR, Johnson S, Puschek E. Endometriosis and Imaging. *Clin Obstet Gynecol.* 2017;60(3):503-16. doi: 10.1097/GRF.0000000000000305.
- Moore J, Copley S, Morris J, Lindsell D, Golding S, Kennedy S. A systematic review of the accuracy of ultrasound in the diagnosis of endometriosis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2002;20(6):630-4. doi: 10.1046/j.1469-0705.2002.00862.x.
- Nisenblat V, Bossuyt PM, Farquhar C, Johnson N, Hull ML. Imaging modalities for the non-invasive diagnosis of endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;2(2):CD009591. doi: 10.1002/14651858.CD009591.pub2.
- Gordts S, Grimbizis G, Campo R. Symptoms and classification of uterine adenomyosis, including the place of hysteroscopy in diagnosis. *Fertil Steril.* 2018;109(3):380-8.e1. doi: 10.1016/j.fertnstert.2018.01.006.
- Vinci V, Saldari M, Sergi ME, Bernardo S, Rizzo G, Porpora MG, et al. MRI, US or real-time virtual sonography in the evaluation of adenomyosis? *Radiol Med.* 2017;122(5):361-8. doi: 10.1007/s11547-017-0729-7.
- Sofic A, Husic-Selimovic A, Katica V, Jahic E, Delic U, Sehic A, et al. Magnetic Resonance Imaging (MRI) and Transvaginal Ultrasonography (TVU) at Ovarian Pain Caused by Benign Ovarian Lesions. *Acta Inform Med.* 2018;26(1):15-8. doi: 10.5455/aim.2018.26.15-18.
- Sharma D, Dahiya K, Duhan N, Bansal R. Diagnostic laparoscopy in chronic pelvic pain. *Arch Gynecol Obstet.* 2011;283(2):295-7. doi: 10.1007/s00404-010-1354-z.
- Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Treatment of pelvic pain associated with endometriosis: a committee opinion. *Fertil Steril.* 2014;101(4):927-35. doi: 10.1016/j.fertnstert.2014.02.012.
- Donnez J, Nisolle M, Smoes P, Gillet N, Beguin S, Casanas-Roux F. Peritoneal endometriosis and «endometri-

- otic» nodules of the rectovaginal septum are two different entities. *Fertil Steril.* 1996;66(3):362-8.
23. Kavoussi SK, Lim CS, Skinner BD, Lebovic DI, As-Sanie S. New paradigms in the diagnosis and management of endometriosis. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2016;28(4):267-76. doi: 10.1097/GCO.0000000000000288.
24. Vercellini P, Trespidi L, Colombo A, Vendola N, Marchini M, Crosignani PG. A gonadotropin-releasing hormone agonist versus a low-dose oral contraceptive for pelvic pain associated with endometriosis. *Fertil Steril.* 1993;60(1):75-9.
25. Vercellini P, Frontino G, De Giorgi O, Aimi G, Zaina B, Crosignani PG. Comparison of a levonorgestrel-releasing intrauterine device versus expectant management after conservative surgery for symptomatic endometriosis: a pilot study. *Fertil Steril.* 2003;80(2):305-9. doi: 10.1016/s0015-0282(03)00608-3.
26. Waller KG, Shaw RW. Gonadotropin-releasing hormone analogues for the treatment of endometriosis: long-term follow-up. *Fertil Steril.* 1993;59(3):511-5. doi: 10.1016/s0015-0282(16)55791-4.
27. Brown J, Farquhar C. Endometriosis: an overview of Cochrane Reviews. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;2014(3):CD009590. doi: 10.1002/14651858.
28. Ferenczy A. Pathophysiology of adenomyosis. *Hum Reprod Update.* 1998;4(4):312-22. doi: 10.1093/humupd/4.4.312.
29. Taran FA, Stewart EA, Brucker S. Adenomyosis: Epidemiology, Risk Factors, Clinical Phenotype and Surgical and Interventional Alternatives to Hysterectomy. *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 2013;73(9):924-31. doi: 10.1055/s-0033-1350840.
30. Dueholm M, Lundorf E, Hansen ES, Srensen JS, Ledertoug S, Olesen F. Magnetic resonance imaging and transvaginal ultrasonography for the diagnosis of adenomyosis. *Fertil Steril.* 2001;76(3):588-94. doi: 10.1016/s0015-0282(01)01962-8.
31. Abbott JA. Adenomyosis and Abnormal Uterine Bleeding (AUB-A)-Pathogenesis, diagnosis, and management. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2017;40:68-81. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2016.09.006.
32. Ozdegirmenci O, Kayikcioglu F, Akgul MA, Kaplan M, Karcaaltincaba M, Haberal A, et al. Comparison of levonorgestrel intrauterine system versus hysterectomy on efficacy and quality of life in patients with adenomyosis. *Fertil Steril.* 2011;95(2):497-502. doi: 10.1016/j.fertnstert.2010.10.009.
33. Badawy AM, Elnashar AM, Mosbah AA. Aromatase inhibitors or gonadotropin-releasing hormone agonists for the management of uterine adenomyosis: a randomized controlled trial. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2012 Apr;91(4):489-95. doi: 10.1111/j.1600-0412.2012.01350.x.
34. Alvi FA, Glaser LM, Chaudhari A, Tsai S, Milad MP. New paradigms in the conservative surgical and interventional management of adenomyosis. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2017;29(4):240-8. doi: 10.1097/GCO.0000000000000371.
35. Bornstein J, Goldstein AT, Stockdale CK, Bergeron S, Pukall C, Zolnoun D, et al. 2015 ISSVD, ISSWSH and IPPS Consensus Terminology and Classification of Persistent Vulvar Pain and Vulvodynia. *Obstet Gynecol.* 2016;127(4):745-51. doi: 10.1097/AOG.0000000000001359.
36. Morrissey D, Ginzburg N, Whitmore K. Current advancements in the diagnosis and treatment of chronic pelvic pain. *Curr Opin Urol.* 2014;24(4):336-44. doi: 10.1097/MOU.0000000000000062.
37. Edwards L. Vulvodynia. *Clin Obstet Gynecol.* 2015;58(1):143-52. doi: 10.1097/GRF.0000000000000093.
38. Harlow BL, Vitonis AF, Stewart EG. Influence of oral contraceptive use on the risk of adult-onset vulvodynia. *J Reprod Med.* 2008;53(2):102-10.
39. Reed BD, Harlow SD, Sen A, Edwards RM, Chen D, Haefner HK. Relationship between vulvodynia and chronic comorbid pain conditions. *Obstet Gynecol.* 2012;120(1):145-51. doi: 10.1097/AOG.0b013e31825957cf.
40. Gardella B, Porru D, Nappi RE, Dacc MD, Chiesa A, Spinillo A. Interstitial cystitis is associated with vulvodynia and sexual dysfunction – a case-control study. *J Sex Med.* 2011;8(6):1726-34. doi: 10.1111/j.1743-6109.2011.02251.x.
41. Pukall CF, Strigo IA, Binik YM, Amsel R, Khalifé S, Bushnell MC. Neural correlates of painful genital touch in women with vulvar vestibulitis syndrome. *Pain.* 2005;115(1-2):118-27. doi: 10.1016/j.pain.2005.02.020.
42. Weström LV, Willén R. Vestibular nerve fiber proliferation in vulvar vestibulitis syndrome. *Obstet Gynecol.* 1998;91(4):572-6.
43. Gerber S, Bongiovanni AM, Ledger WJ, Witkin SS. Defective regulation of the proinflammatory immune response in women with vulvar vestibulitis syndrome. *Am J Obstet Gynecol.* 2002;186(4):696-700. doi: 10.1067/mob.2002.121869.
44. De Andres J, Sanchis-Lopez N, Asensio-Samper JM, Fabregat-Cid G, Villanueva-Perez VL, Monsalve Dolz V, et al. Vulvodynia--An Evidence-Based Literature Review and Proposed Treatment Algorithm. *Pain Pract.* 2016;16(2):204-36. doi: 10.1111/papr.12274.
45. Reed BD, Caron AM, Gorenflo DW, Haefner HK. Treatment of vulvodynia with tricyclic antidepressants: efficacy and associated factors. *J Low Genit Tract Dis.* 2006;10:245-51.
46. Foster DC, Kotok MB, Huang LS, Watts A, Oakes D, Howard FM, et al. Oral desipramine and topical lidocaine for vulvodynia: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol.* 2010;116(3):583-93. doi: 10.1097/AOG.0b013e3181e9e0ab.
47. Brown CS, Wan J, Bachmann G, Rosen R. Self-management, amitriptyline, and amitriptyline plus triamcinolone in the management of vulvodynia. *J Womens Health (Larchmt).* 2009;18(2):163-9. doi: 10.1089/jwh.2007.0676.
48. Brown CS, Bachmann GA, Wan J, Foster DC; Gabapentin (GABA) Study Group. Gabapentin for the Treatment of Vulvodynia: A Randomized Controlled Trial. *Obstet Gynecol.* 2018;131(6):1000-07. doi: 10.1097/AOG.0000000000002617.
49. Sator-Katzenschlager SM, Scharbert G, Kress HG, Frickey N, Ellend A, Gleiss A, et al. Chronic pelvic pain treated with gabapentin and amitriptyline: a randomized controlled pilot study. *Wien Klin Wochenschr.* 2005;117(21-22):761-8. doi: 10.1007/s00508-005-0464-2.
50. Pagano R, Wong S. Use of amitriptyline cream in the management of entry dyspareunia due to provoked vestibulodynia. *J Low Genit Tract Dis.* 2012;16(4):394-7. doi: 10.1097/LGT.0b013e3182449bd6.
51. Nyirjesy P, Lev-Sagie A, Mathew L, Culhane JF. Topical amitriptyline-baclofen cream for the treatment of provoked vestibulodynia. *J Low Genit Tract Dis.* 2009;13(4):230-6. doi: 10.1097/LGT.0b013e31819663ee.
52. Zolnoun DA, Hartmann KE, Steege JF. Overnight 5% lidocaine ointment for treatment of vulvar vestibulitis. *Obstet Gynecol.* 2003;102(1):84-7. doi: 10.1016/s0029-7844(03)00368-5.
53. Rogalski MJ, Kellogg-Spatt S, Hoffmann AR, Fariello JY, Whitmore KE. Retrospective chart review of vaginal diazepam suppository use in high-tone pelvic floor dysfunction. *Int Urogynecol J.* 2010;21(7):895-9. doi: 10.1007/s00192-009-1075-7.
54. Dhingra C, Kellogg-Spatt S, McKinney TB, Whitmore KE. Urogynecological causes of pain and the effect of pain on sexual function in women. *Female Pelvic Med Reconstr Surg.* 2012;18(5):259-67. doi: 10.1097/SPV.0b013e3182686631.
55. Peters KM, Carrico DJ, Kalinowski SE, Ibrahim IA, Diokno AC. Prevalence of pelvic floor dysfunction in patients with interstitial cystitis. *Urology.* 2007;70(1):16-8. doi: 10.1016/j.urology.2007.02.067.
56. B K, Sherburn M. Evaluation of female pelvic-floor muscle function and strength. *Phys Ther.* 2005;85(3):269-82.
57. Dumoulin C, Bourbonnais D, Lemieux MC. Development of a dynamometer for measuring the isometric force of the pelvic floor musculature. *NeuroUrol Urodyn.* 2003;22(7):648-53. doi: 10.1002/nau.10156.
58. Dietz HP, Haylen BT, Broome J. Ultrasound in the quantification of female pelvic organ prolapse. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2001;18(5):511-4. doi: 10.1046/j.0960-7692.2001.00494.x.
59. Morin M, Bergeron S, Khalifé S, Mayrand MH, Binik YM. Morphometry of the pelvic floor muscles in women with and without provoked vestibulodynia using 4D ultrasound. *J Sex Med.* 2014;11(3):776-85. doi: 10.1111/jsm.12367.
60. Crisp CC, Vaccaro CM, Estanol MV, Oakley SH, Kleeman SD, Fellner AN, et al. Intra-vaginal diazepam for high-tone pelvic floor dysfunction: a randomized placebo-controlled trial. *Int Urogynecol J.* 2013;24(11):1915-23. doi: 10.1007/s00192-013-2108-9.
61. Arnouk A, De E, Rehfuess A, Cappadocia C, Dickson S, Lian F. Physical, Complementary, and Alternative Medicine in the Treatment of Pelvic Floor Disorders. *Curr Urol Rep.* 2017;18(6):47. doi: 10.1007/s11934-017-0694-7.
62. Moldwin RM, Fariello JY. Myofascial trigger points of the pelvic floor: associations with urological pain syndromes and treatment strategies including injection therapy. *Curr Urol Rep.* 2013;14(5):409-17. doi: 10.1007/s11934-013-0360-7.
63. Cummings TM, White AR. Needling therapies in the management of myofascial trigger point pain: a systematic review. *Arch Phys Med Rehabil.* 2001;82(7):986-92. doi: 10.1053/apmr.2001.24023.
64. Ay S, Evcik D, Tur BS. Comparison of injection methods in myofascial pain syndrome: a randomized controlled trial. *Clin Rheumatol.* 2010 ;29(1):19-23. doi: 10.1007/s10067-009-1307-8.
65. El-Khawand D, Wehbe S, Whitmore K. Botulinum toxin for conditions of the female pelvis. *Int Urogynecol J.* 2013;24(7):1073-81. doi: 10.1007/s00192-012-2035-1.
66. Morrissey D, El-Khawand D, Ginzburg N, Wehbe S, O'Hare P 3rd, Whitmore K. Botulinum Toxin A Injections Into Pelvic Floor Muscles Under Electromyographic Guidance for Women With Refractory High-Tone Pelvic Floor Dysfunction: A 6-Month Prospective Pilot Study. *Female Pelvic Med Reconstr Surg.* 2015;21(5):277-82. doi: 10.1097/SPV.0000000000000177.
67. Shifren JL, Monz BU, Russo PA, Segreti A, Johannes CB. Sexual problems and distress in United States women: prevalence and correlates. *Obstet Gynecol.* 2008;112(5):970-8. doi: 10.1097/AOG.0b013e3181898c0b.
68. Albery E, Defever S, Moreau C, De Gaudenzi R, Ginesi A, Rinaldo R, et al. Adaptive Coding and Modulation for the DVB-S2 Standard Interactive Applications: Capacity Assessment and Key System Issues. *IEEE Wireless Communications.* 2007;14(4):61-9. doi: 10.1109/MWC.2007.4300985.
69. Latif EZ, Diamond MP. Arriving at the diagnosis of female sexual dysfunction. *Fertil Steril.* 2013;100(4):898-904. doi: 10.1016/j.fertnstert.2013.08.006.
70. Rogers RG, Pauls RN, Thakar R, Morin M, Kuhn A, Petri E, et al. An In-

- ternational Urogynecological Association (IUGA)/International Continence Society (ICS) joint report on the terminology for the assessment of sexual health of women with pelvic floor dysfunction. *Neurourol Urodyn.* 2018;37(4):1220-40. doi: 10.1002/nau.23508.
71. Derogatis L, Clayton A, Lewis D'Agostino D, Wunderlich G, Fu Y. Validation of the female sexual distress scale-revised for assessing distress in women with hypoactive sexual desire disorder. *J Sex Med.* 2008;5(2):357-64. doi: 10.1111/j.1743-6109.2007.00672.x.
72. Kingsberg SA, Woodard T. Female sexual dysfunction: focus on low desire. *Obstet Gynecol.* 2015;125(2):477-86. doi: 10.1097/AGC.0000000000000620.
73. Halis F, Yildirim P, Kocaaslan R, Cecen K, Gokce A. Pilates for Better Sex: Changes in Sexual Functioning in Healthy Turkish Women After Pilates Exercise. *J Sex Marital Ther.* 2016;42(4):302-8. doi: 10.1080/0092623X.2015.1033576.
74. Aversa A, Bruzziches R, Francomano D, Greco EA, Violi F, Lenzi A, et al. Weight loss by multidisciplinary intervention improves endothelial and sexual function in obese fertile women. *J Sex Med.* 2013;10(4):1024-33. doi: 10.1111/j.12069.
75. Pauls RN, Kleeman SD, Karram MM. Female sexual dysfunction: principles of diagnosis and therapy. *Obstet Gynecol Surv.* 2005;60(3):196-205. doi: 10.1097/01.ogx.0000157978.91721.0f.
76. Kalmbach DA, Arnedt JT, Pillai V, Ciesla JA. The impact of sleep on female sexual response and behavior: a pilot study. *J Sex Med.* 2015;12(5):1221-32. doi: 10.1111/jsm.12858.
77. O'Hare PG 3rd, Hoffmann AR, Allen P, Gordon B, Salin L, Whitmore K. Interstitial cystitis patients' use and rating of complementary and alternative medicine therapies. *Int Urogynecol J.* 2013;24(6):977-82. doi: 10.1007/s00192-012-1966-x.
78. Wehbe SA, Fariello JY, Whitmore K. Minimally invasive therapies for chronic pelvic pain syndrome. *Curr Urol Rep.* 2010;11(4):276-85. doi: 10.1007/s11934-010-0120-x.
79. Bakker RM, ter Kuile MM, Vermeer WM, Nout RA, Mens JW, van Doorn LC, et al. Sexual rehabilitation after pelvic radiotherapy and vaginal dilator use: consensus using the Delphi method. *Int J Gynecol Cancer.* 2014;24(8):1499-506. doi: 10.1097/IGC.0000000000000253.
80. Miles T, Johnson N. Vaginal dilator therapy for women receiving pelvic radiotherapy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;(9):CD007291. doi: 10.1002/14651858.CD007291.pub2.
81. Dumoulin C, Cacciari LP, Hay-Smith EJC. Pelvic floor muscle training versus no treatment, or inactive control treatments, for urinary incontinence in women. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;10(10):CD005654. doi: 10.1002/14651858.CD005654.pub4.
82. Jha S, Walters SJ, Bortolami O, Dixon S, Alshreef A. Impact of pelvic floor muscle training on sexual function of women with urinary incontinence and a comparison of electrical stimulation versus standard treatment (IPSU trial): a randomised controlled trial. *Physiotherapy.* 2018;104(1):91-7. doi: 10.1016/j.physio.2017.06.003.
83. Oyama IA, Rejba A, Lukban JC, Fletcher E, Kellogg-Spadt S, Holzberg AS, et al. Modified Thiele massage as therapeutic intervention for female patients with interstitial cystitis and high-tone pelvic floor dysfunction. *Urology.* 2004;64(5):862-5. doi: 10.1016/j.urolgy.2004.06.065.
84. Buster JE. Managing female sexual dysfunction. *Fertil Steril.* 2013;100(4):905-15. doi: 10.1016/j.fertnstert.2013.08.026.
85. Constantine G, Graham S, Portman DJ, Rosen RC, Kingsberg SA. Female sexual function improved with ospemifene in postmenopausal women with vulvar and vaginal atrophy: results of a randomized, placebo-controlled trial. *Climacteric.* 2015;18(2):226-32. doi: 10.3109/13697137.2014.954996.
86. Goldstein I. Current management strategies of the postmenopausal patient with sexual health problems. *J Sex Med.* 2007;4(3):235-53. doi: 10.1111/j.1743-6109.2007.00450.x.
87. Labrie F, Archer DF, Martel C, Vaillancourt M, Montesino M. Combined data of intravaginal prasterone against vulvovaginal atrophy of menopause. *Menopause.* 2017;24(11):1246-56. doi: 10.1097/GME.0000000000000910.
88. Labrie F, Archer DF, Koltun W, Vachon A, Young D, Frenette L, et al. Efficacy of intravaginal dehydroepiandrosterone (DHEA) on moderate to severe dyspareunia and vaginal dryness, symptoms of vulvovaginal atrophy, and of the genitourinary syndrome of menopause. *Menopause.* 2016;23(3):243-56. doi: 10.1097/GME.0000000000000571.
89. Simon JA, Kingsberg SA, Shumel B, Hanes V, Garcia M Jr, Sand M. Efficacy and safety of flibanserin in postmenopausal women with hypoactive sexual desire disorder: results of the SNOWDROP trial. *Menopause.* 2014;21(6):633-40. doi: 10.1097/GME.0000000000000134.
90. Jaspers L, Feys F, Brammer WM, Franco OH, Leusink P, Laan ET. Efficacy and Safety of Flibanserin for the Treatment of Hypoactive Sexual Desire Disorder in Women: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Intern Med.* 2016;176(4):453-62. doi: 10.1001/jamainternmed.2015.8565.
91. Shurpyak SO, Solomko OB. Chronic pelvic pain in women, stages and diagnostic methods (literature review). *Women's Reprod Health.* 2022;2:25-34.
92. Matviyukiv NI. Evaluation of the quality of life and psychological state of women with chronic inflammatory processes of the pelvic organs against the background of pelvic pain. *Women's Reprod Health.* 2021;2(47):69-72.

Стаття надійшла до редакції 05.01.2023. – Дата першого рішення 11.01.2023. – Стаття подана до друку 15.02.2023

Шановні читачі!

Передплатна кампанія на 2 півріччя 2023 року

триває до 16 червня поточного року

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

Вітамінний комплекс
на всіх етапах вагітності

Сумавіт

матерна

інноАКТИВНИЙ
фолат

 Quatrefolic®
4-те покоління



ОМЕГА-3
вже з етапу
планування



Активний
фолат



Сумавіт. 30 капсул. Склад: глюкозамінова сіль (6S)-5-метилтетрагідрофолату (Кватрефолік/Quatrefolic®), йод, вітамін В₁, вітамін В₂, вітамін В₆, вітамін В₁₂, вітамін D₃, вітамін Е, кальцій, ДГК, ЕПК.
Не є лікарським засобом. Free Sale Certificate – Сумавіт матерна від 12.12.2019 р.
* Quatrefolic® – зареєстрована торговельна марка Gnosis, www.quatrefolic.com.

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

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

Йодомарин®

калію йодид



ПРОФІЛАКТИКА РОЗВИТКУ ДЕФІЦИТУ ЙОДУ:

- у період вагітності ^{1,2}
- у період годування груддю ^{1,2}
- у дорослих та дітей ^{1,2}

Інформація про безрецептурні лікарські засоби для спеціалістів охорони здоров'я, для медичних і фармацевтичних працівників. Інформація призначена для розповсюдження на конференціях і спеціалізованій пресі для медичних і фармацевтичних працівників.

Скорочена інструкція для медичного застосування лікарських засобів ЙОДОМАРИН® 100 (ЙОДОМАРИН® 100), ЙОДОМАРИН® 200 (ЙОДОМАРИН® 200)

Склад: 1 таблетка 100 містить калію йодиду 131 мкг, що відповідає йодиду 100 мкг, або 1 таблетка 200 містить калію йодиду 262 мкг, що відповідає 200 мкг йодиду; допоміжні речовини: лактози моногідрат, магнію карбонат основний легкий, желатин, натрію крохмалігліколят (тип А), кремнію діоксид колоїдний безводний, магнію стеарат. **Лікарська форма.** Таблетки. **Фармакотерапевтична група.** Лікарські засоби для лікування захворювань щитоподібної залози. Тиреоїдні лікарські засоби. Лікарські засоби йоду. Код АТХ Н03С А. **Показання.** Профілактика розвитку дефіциту йоду, у тому числі у період вагітності або годування груддю. Профілактика рецидиву йододефіцитного зоба після хірургічного лікування, а також після завершення комплексного лікування лікарськими засобами гормонів щитоподібної залози. Лікування дифузного еутиреоїдного йододефіцитного зоба у дітей, у тому числі у новонароджених і немовлят, та дорослих осіб молодого віку. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якого з допоміжних компонентів лікарського засобу. Виражений гіпертиреоз. У разі латентного гіпертиреозу протипоказано застосовувати лікарський засіб у дозах, що перевищують 150 мкг йоду на добу. У разі автономної аденоми, а також фокальних та дифузних автономних вузликів щитоподібної залози протипоказано застосовувати лікарський засіб у дозі від 300 до 1000 мкг йоду на добу (за винятком передопераційної йодотерапії з метою блокади щитоподібної залози за Пламером). Туберкульоз легень. Геморагічний діатез. Герпетичний дерматит Дюринга (синдром Дюринга-Брока). **Побічні реакції.** При профілактичному застосуванні йодиду у будь-якому віці, а

також при терапевтичному застосуванні у немовлят та дітей небажаних ефектів, як правило, не спостерігається. Проте при наявності великих вузликів автономії щитоподібної залози і при призначенні йоду у дозованих дозах, що перевищують 150 мкг, повністю виключити появу вираженого гіпертиреозу неможливо. З боку імунної системи: реакції гіперчутливості (такі, наприклад, як риніт, спричинений йодом, бульозна або туберозна йододерма, екссфіліативний дерматит, ангіоневротичний набряк, гарячка, акне і припухлість слинних залоз). Повний перелік побічних реакцій з боку імунної, ендокринної системи та інші знаходяться в інструкції для медичного застосування лікарських засобів Йодомарин® 100 і Йодомарин® 200. **Спосіб застосування.** Таблетки приймати після їди та залити достатньою кількістю рідини, наприклад, склянкою води. Немовлятам та дітям до 3-х років лікарський засіб можна давати у подрібненому вигляді. **Категорія відпуску.** Без рецепта. Виробник. БЕРЛІН-ХЕМІ АГ, Глінкер Вер 125, 12489 Берлін, Німеччина.

Обов'язково уважно ознайомтеся з повною інструкцією для медичного застосування лікарських засобів ЙОДОМАРИН® 100 від 30.11.2018 № 2237, Р.П. № UA/0156/01/01, ЙОДОМАРИН® 200 від 06.03.2018 № 450, Р.П. № UA/0156/01/02, а саме з повним переліком протипоказань, побічних реакцій та особливостей застосування.

** Згідно даних роздрібною аудиту Системи дослідження ринку «Фармак-плорер» з продажів усіх препаратів групи АТХ код Н03С за 2022 р.

UA-Jod-02-2023-V1-Press. Останній перегляд 03.02.2023.

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



Представництво «БЕРЛІН-ХЕМІ/А. МЕНАРИНІ УКРАЇНА ГмбХ»
Адреса: м. Київ, вул. Березняківська, 29, тел.: +38 (044) 494-33-88.



BERLIN-CHEMIE
MENARINI