



COVID-19: ПОКАЗНИКИ  
МАТЕРИНСЬКОЇ СМЕРТНОСТІ  
ЗА ДАНИМИ ЦЕНТРУ  
ТРЕТИННОЇ МЕДИЧНОЇ  
ДОПОМОГИ

7

ДОСВІД ТА ОЦІНКА  
ЕФЕКТИВНОСТІ ВАКЦИНАЦІЇ  
ПРОТИ ВПЛ НА ПРИКЛАДІ  
ШВЕЦІЇ

13

ПАТОМОРФОЛОГІЧНІ ЗМІНИ  
ПЛАЦЕНТИ ПРИ АНТЕНАТАЛЬНІЙ  
АСФІКСІЇ ПЛОДА, АСОЦІЙОВАНІ  
З КОРОНАВІРУСНОЮ  
ХВОРОБОЮ (COVID-19)  
У ВАГІТНИХ

44

ПОРІВНЯННЯ МЕТОДІВ  
АНЕСТЕЗІОЛОГІЧНОГО  
ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ  
ГІСТЕРОСКОПІЇ

60





# PAPILOCARE®

Вагінальний гель

## НАСТАВ ЧАС ПРОТИДІЯТИ ВПЛ



### Перша терапія з підтвердженими клінічними даними, призначена для запобігання та лікування ВПЛ-залежних захворювань шийки матки<sup>◇</sup>

#### ЛИСТОК-ВКЛАДКА ДО ВАГІНАЛЬНОГО ГЕЛЮ PAPILOCARE:

**ДЛЯ ЧОГО ЗАСТОСОВУЄТЬСЯ ГЕЛЬ PAPILOCARE®?** Гель Papilocare® призначений для: • контролю та допомоги в реепітелізації зони трансформації шийки матки для запобігання ризику ураження, викликаного ВПЛ (LSIL); • застосування в якості допоміжного лікування інтраепітеліальних уражень, викликаних ВПЛ; • відновлення та допомоги у реепітелізації уражень слизової оболонки шийки матки та піхви; • лікування сухості слизової оболонки шийки матки та піхви; • відновлення балансу вагінальної мікробіоти; • поліпшення загального стану піхви; • створення умов для швидкого загоєння подриятин, спричинених запаленням або свербежем; • формування захисної плівки, яка швидко зменшує подразнення, створюючи належні умови для сприяння природному процесу загоєння.

**ЩО ВХОДИТЬ ДО СКЛАДУ ГЕЛЮ PAPILOCARE®?** Основними інгредієнтами є: • компоненти, що дозволяють утворювати мукоадгезивний гель на слизовій оболонці шийки матки та піхви, створюючи на ній захисну плівку, що сприяє бар'єрній дії продукту; • ніосомні гіалуронової кислоти, що мають зволожуючу дію, допомагають підтримувати еластичність тканини; • ніосомні β-глюкани: їхні антиоксидантні властивості підтримують структуру й природну функціональність шкіри та слизових оболонок; • фітосоми Centella asiatica, для яких спрямована на відновлення ураженої слизової оболонки; • екстракт Coriolic versicolor з реепітелізуючою та відновлювальною дією при ураженнях і мікропошкодженнях шийки матки та піхви; • екстракт Neem, що має пом'якшувачі властивості, сприяє природному процесу загоєння; • BioEcofla™, пребіотик, який стимулює ріст корисної бактеріальної флори та відновлює баланс мікробіоти в зоні шийки матки та піхви; • екстракт Aloe vera, що має зволожуючу, реепітелізуючу й відновлювальну дію для зони шийки матки та піхви.

**ХТО МОЖЕ ЗАСТОСОВУВАТИ ГЕЛЬ PAPILOCARE®?** Застосування гелю Papilocare® рекомендується жінкам (старше 18 років), інфікованим вірусом папіломи людини (ВПЛ), незалежно від того, чи є у них ураження, викликані вірусом (ASCUS або LSIL).

**СПОСІБ ЗАСТОСУВАННЯ:** Тривалість лікування становить 6 місяців, але може бути збільшена за призначенням лікаря. Для отримання бажаних результатів важливо пройти повний курс лікування. Починати лікування рекомендується після менструації. Перший місяць: Слід застосовувати одну канюлю на добу впродовж 21 дня поспіль, а потім зробити перерву на наступні 7 днів. Наступні місяці (з 2-го по 6-й місяць): Слід застосовувати одну канюлю через день впродовж 21 дня. Рекомендація припинити лікування за допомогою гелю Papilocare® під час менструації пов'язана з комфортом пацієнта, а не з клінічною несумісністю. Бажано застосовувати гель Papilocare® безпосередньо перед сном.

**ПОПЕРЕДЖЕННЯ:** Гель Papilocare® не слід застосовувати людям з підвищеною чутливістю до будь-якого з його інгредієнтів. Якщо після застосування ви відчуваєте дискомфорт, припиніть використання продукту та зверніться до лікаря. Відсутні дані щодо застосування гелю Papilocare® пацієнтами, які використовують вагінальні контрацептиви (наприклад, вагінальне кільце, жіночий презерватив). Тому гель Papilocare® не рекомендується застосовувати жінкам, які використовують такі типи контрацептивів. У разі вагітності, перед використанням гелю Papilocare® слід проконсультуватися з лікарем, і його застосування слід розглядати лише під пильним наглядом лікаря.

**ПОБІЧНІ РЕАКЦІЇ:** Papilocare® має хороший профіль безпеки, і не спостерігалось жодних серйозних побічних реакцій в клінічних дослідженнях, проведених із його застосуванням або з моменту його виведення на ринок. Єдина побічна реакція, зареєстрована з моменту виведення продукту на ринок — це подразнення після нанесення, частота виникнення якого не перевищує одного випадку на 10 000. Ця реакція частіше зустрічається у жінок з дуже чутливою або значно пошкодженою областю статевих органів або в пацієнток у постменопаузі з високим рН піхви (рН 7). Якщо це станеться, збільшуйте інтервали між дозами (кожні 3 дні) та проконсультуйтеся з лікарем. **КЛІНІЧНІ ДАНІ** Було проведено кілька досліджень із застосуванням гелю Papilocare®, які підтверджують його клінічну ефективність та безпеку.

**ВИРОБИТЕЛЬ:** PROCARE HEALTH IBERIA, S.L. Avda. Miguel Hernández 21, Bajo 46450 Benifaió (Valencia) Spain ПРОКЕР ХЕЛС ІБЕРІЯ, С.Л. Авда. Мігуель Хернандес 21, Бахо 46450 Беніфао (Валенсія) Іспанія;

**УПОВНОВАЖЕНИЙ ПРЕДСТАВНИК:** ПІІ ТОВ «Гедеон Ріхтер Укрфарм» Україна, 01054, м. Київ, вул. Тургенівська, 17-Б.

Не є лікарським засобом. Реклама медичного виробу. Перед застосуванням необхідно проконсультуватися з лікарем. Сертифікат про відповідність вимогам Технічного регламенту щодо медичних виробів № UA\_MD\_389-21 зареєстрований в Реєстрі 8 липня 2021 року. Чинний до 7 липня 2026 року.

Інформація для спеціалістів в галузі охорони здоров'я.

ПІІ ТОВ «Гедеон Ріхтер Укрфарм»: 01054, м. Київ, вул. Тургенівська, 17-Б.  
Тел.: (044) 389-39-50 (-51), факс: (044) 389-39-52.  
E-mail: ukraine@richter.kiev.ua | www.richter.com.ua



GEDEON RICHTER



◇ Ураження низького ступеня: ASCUS або LSIL.

www.papilocare.com

## REPRODUCTIVE HEALTH OF WOMAN

3 (66)/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 22.05.2023 № 2225 «Про введення в дію рішень  
вченої ради НУОЗ України імені П. Л. Шупика від 17.05.2023»

Підписано до друку 31.05.2023.

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

О.М. Бондар  
В.М. Коршук  
К.О. Панова

#### ЛІТЕРАТУРНИЙ РЕДАКТОР

Н.О. Вікторова

#### КОРЕКТОР

Л.В. Сухих

#### ДИЗАЙН ТА ВЕРСТКА

А.О. Бондаренко

#### РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ

З. Бен-Рафаель (Ізраїль)  
В.О. Бенюк  
О.О. Берестовий  
Г. Бітман (Ізраїль)  
В.І. Бойко  
Р.Г. Ботчоришвілі (Франція)  
Г.І. Брехман (Ізраїль)  
М. Брінкат (Мальта)  
О.В. Булавенко  
І.Б. Венцківська  
А.Д. Вітюк  
І.Б. Вовк  
Н.А. Володчук  
І.З. Гладчук  
Н.Г. Гойда  
В.М. Гончаренко  
О.В. Горбунова  
І.І. Горпинченко  
Ю.О. Дубоссарська  
Н.Я. Жилка  
С.І. Жук  
Д.Г. Коньков  
А.Г. Корнацька  
І.В. Лахно  
Н.Ф. Лигирда  
О.П. Манжура  
В.І. Медведь  
Л.Г. Назаренко  
М. Паулсон (Швеція)  
Л.В. Пахаренко  
В.О. Потапов  
О.В. Ромащенко  
В.С. Свінцицький  
Г.О. Слабкий  
О.І. Соловійов  
А.А. Суханова  
В.Г. Сюсюка  
Т.Ф. Татарчук  
Р.О. Ткаченко  
В.О. Товстановська  
К.Г. Хажиленко  
Р. Хомбург (Великобританія)  
О.С. Шаповал  
С.О. Шурпяк  
О.М. Юзько  
М.Є. Яроцький

## REPRODUCTIVE HEALTH OF WOMAN

3 (66)/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 May 22, 2023 No. 2225 »On the implementation of the decisions of the Academic Council Shupyk National Healthcare University of Ukraine from May 17, 2023»

Passed for printing 31.05.2023.

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](mailto: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

### ADVERTISING

O.M. Bondar  
V.M. Korshuk  
K.O. Panova

### LITERARY EDITOR

N.O. Viktorova

### CORRECTION

L.V. Sukhikh

### DESIGN AND LAYOUT

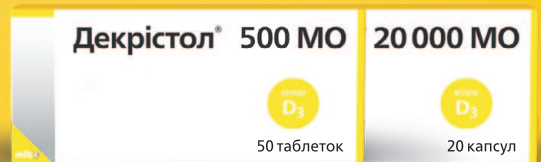
A.O. Bondarenko

### EDITORIAL BOARD

Z. Ben-Rafael (Israel)  
V.O. Beniuk  
O.O. Berestovyi  
G. Bitman (Israel)  
V.I. Boiko  
R.G. Botchorishvili (France)  
G.I. Brekhman (Israel)  
O.V. Bulavenko  
I.B. Ventskivska  
A.D. Vitiuk  
I.B. Vovk  
N.A. Volodko  
I.Z. Hladchuk  
N.G. Goyda  
V.M. Goncharenko  
O.V. Gorbunova  
Yu.O. Dubossarska  
N.Ya. Zhylyka  
S.I. Zhuk  
D.H. Konkov  
A.H. Kornatska  
I.V. Lakhno  
N.F. Lygyrda  
O.P. Manzhura  
M. Paulson (Sweden)  
M. 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  
R. Homburg (UK)  
O.S. Shapoval  
S.O. Shurpyak  
O.M. Yuzko  
M.Ye. Yarotskiy

НІМЕЦЬКИЙ ВІТАМІН D  
ДЛЯ ВСІЄЇ РОДИНИ

# D<sub>3</sub> Декрістол®



**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 жовтуваті таблетки білого або жовтуватого кольору. Будь ласка, зверніть увагу! Більш детальна інформація викладена в інструкції для медичного застосування препарату, також її можна отримати у ТОВ «МІБЕ УКРАЇНА». Склад: 1 таблетка містить колекальциферолу (у вигляді концентрату (порошкова форма)) 12,5 мг, що відповідає 500 MO вітаміну D<sub>3</sub>. 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 вітамінотодібних речовин) за підсумками 2022 року.  
\*\*Зображення упаковок Декрістол® у даному рекламному матеріалі відносяться від оригінальних упаковок, що представлені в офіційних мережах України.

Виробник: mibe GmbH Arzneimittel, Німеччина [www.dekristol.com.ua](http://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 D<sub>3</sub>. 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. Гіпердиплопаратиреоз. Нефролітаз. Ниркова недостатність. Саркоїд. Туберкульоз. Додатковий прийом вітаміну D. Побічні реакції зафіксовані на тлі прийому: Нечасто (від 1/1000 до < 1/100): гіперкальціємія та гіпергальціємія. 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 текстом інструкції.

# ЗМІСТ 3 (66)/2023

## АКТУАЛЬНІ ТЕМИ

**COVID-19: Maternal deaths in the tertiary health care center**  
C. Raj Smruthi, R. Rekha, B. Manjula,  
S. Prashanth, B. G. Lepakshi..... 7

**Досвід та оцінка ефективності вакцинації проти ВПЛ на прикладі Швеції (Інформація на підставі даних статті «Суттєве зниження частоти поширення бородавок на статевих органах у жінок та чоловіків протягом шести років після вакцинації проти ВПЛ у Швеції»)**..... 13

**Обґрунтування взаємозв'язку та «ефекту замкненого циклу» між посттравматичним стресовим розладом та звичним невиношуванням вагітності**  
А.В. Камінський, І. Л. Харун ..... 18

## НА ДОПОМОГУ ЛІКАРЮ-ПРАКТИКУ

**Clinical and pathogenetic mechanisms of formation of fetal growth retardation**  
O. V. Deinichenko, V. G. Siusiuka,  
Yu. Ya. Krut', M. I. Pavlyuchenko,  
V. A. Puchkov, A. O. Shevchenko,  
N. G. Kolokot ..... 24

**Ефективність місцевого лікування ВПЛ-асоційованої патології шийки матки у жінок за допомогою вагінального гелю на основі *Coriolus versicolor***..... 29

## АКУШЕРСТВО

**Зменшення акушерського травматизму за рахунок підвищення еластичності пологових шляхів**  
С. І. Жук, С. М. Сальніков,  
Л. Д. Захурдаєва, Ю. М. Лахно,  
К. І. Дерба, Д. Дж. Андреїшина..... 36

**Патоморфологічні зміни плаценти при антенатальній асфіксії плода, асоційовані з коронавірусною хворобою (COVID-19) у вагітних**  
Т. В. Савчук..... 44

**Гіпергомоцистеїнемія як маркер акушерської патології**  
О. В. Голяновський, О. В. Морозова,  
С. В. Фролов ..... 52

## ГІНЕКОЛОГІЯ

**Порівняння методів анестезіологічного забезпечення гістероскопії**  
В. В. Петриченко, Р. О. Ткаченко..... 60

**Особливості гормонального гомеостазу жінок з функціональною гіпоталамічною аменореєю та передчасною недостатністю яєчників, спричинених посттравматичним стресовим розладом**  
О. Г. Горбатюк, А. П. Григоренко,  
А. С. Шатковська, О. В. Васьків,  
О. Х. Герич, А. І. Петраш ..... 65

## ЛЕКЦІЇ ТА ОГЛЯДИ

**Сучасні аспекти епідеміології, діагностики та лікування генітального герпесу на преконцепційному етапі та під час вагітності (Огляд літератури)**  
Т. Ф. Татарчук, Д. Г. Коньков,  
М. Р. Анфілова, Г. В. Зайченко,  
Н. В. Адамчук, Л. С. Байда..... 73

**Здоров'я жінки та остеопороз: сучасний погляд на проблему (Огляд літератури)**  
В. К. Кондратюк, Н. Є. Горбань,  
Н. П. Дзись, К. О. Кондратюк,  
Г. А. Дзюба ..... 83

Famciclovir

# ВІРОСТАТ® — противірусний препарат із високою біодоступністю та ефективністю



- Інфекції, спричинені вірусом Herpes Simplex (HSV), — генітальний герпес
- Інфекції, спричинені вірусом Varicella Zoster (VZV), — оперізувальний лишай
- Прискорення лікування постгерпетичної невралгії<sup>4</sup>



• **Фамцикловір** входить до світових протоколів як препарат першої лінії для лікування та профілактики інфекцій, що викликаються Herpes Simplex та Varicella Zoster<sup>1,2,3</sup>

• **Фамцикловір** має високу біодоступність — 77% (10–20% у ацикловіру та 54% валацикловіру)<sup>4,5,6</sup>

Література: 1. Андронова В.Л. Сучасна етіотропна хіміотерапія герпесвірусних інфекцій. Питання вірусології. 2018; 63(4). 2. Guideline on the Management of Herpes Zoster — guided by the European Dermatology Forum (EDF) in cooperation with the European Academy of Dermatology and Venereology (EADV), Part 2: Treatment, p. 20–29. 3. www.cdc.gov/std/treatment-guidelines/herpes.htm. CDC's Sexually Transmitted Infections (STI) Treatment Guidelines, 2021. 4. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Віростат®. 5. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Вальтрекс®, 6. De Clercq E., Field H. J. Antiviral prodrugs — the development of successful prodrug strategies for antiviral chemotherapy. Br. J. Pharmacol. 2006; 147(1): 1–11.



КИЇВСЬКИЙ ВІТАМІННИЙ ЗАВОД  
Якість без компромісів!

Скорочена інструкція для медичного застосування лікарського засобу ВІРОСТАТ®. Склад: 1 таблетка містить фамцикловіру 250 мг або 500 мг. Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. Фармакотерапевтична група. Противірусні засоби прямої дії. Нуклеозиди та нуклеотиди. Фамцикловір. Код АТХ J05A B09. Фармакодинаміка. Фамцикловір швидко перетворюється in vivo в пенцикловір, який демонструє in vitro наявність противірусної активності відносно вірусу простого герпесу (типу 1 і 2), вірусу вітряної віспи, вірусу Епштейна-Барр та цитомегаловірусу. Пенцикловіру трифосфат має період напіввиведення 10 годин у клітках, інфікованих HSV-1 (вірус Герпес Зoster), 20 годин у клітках, інфікованих HSV-2, та 7 годин у клітках, інфікованих вірусом Varicella Zoster (VZV), вироблених у культурі з нефілованих клітках, які піддалися дії пенцикловіру. Концентрація пенцикловіру трифосфату ледь вловлюється. Віроцидність його токсично діє на клітини свавіть надто низька. Імаїлювальне ураження нефілованих кліток за умови терапевтичних концентрацій пенцикловіру. Дослідження показали, що фамцикловір значно знижував тривалість постгерпетичної невралгії у пацієнтів віком понад 50 років, уворих на оперізувальний лишай, за умови застосування якомога швидше після появи висипу (протягом 72 годин). У процес досліджень за участю пацієнтів з імунodefіцитом, хворих на СНІД, виявлено, що фамцикловір у дозі 500 мг 2 рази на добу значно знижував величину співвідношення кількості днів із проявами симптомів HSV-пов'язаних уражень і кількості безсимптомних днів. У дослідженні було показано ефективність та гарну переносимість фамцикловіру в лікуванні оперізувального лишая з очною локалізацією. Фармакокінетика. При пероральному застосуванні фамцикловіру швидко й ефективно абсорбується та перетворюється на активну антивірусну сполуку пенцикловір. Біодоступність пенцикловіру після перорального застосування фамцикловіру становить 77%. Категорія відпуску. За рецептом. Реєстраційне посвідчення №UA/19436/01/01 та №UA/19436/01/02. Назва МОЗ України №895 від 28.05.2022. Інформація надана скорочено для спеціалістів та працівників охорони здоров'я. З повною інформацією про препарат можна ознайомитися в інструкції для медичного застосування препарату. Виробник: АТ «КИЇВСЬКИЙ ВІТАМІННИЙ ЗАВОД». Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності: 04073, Україна, м. Київ, вул. Компітська, 38. Web-сайт: www.vitamin.com.ua.

# TABLE OF CONTENTS 3 (66)/2023

## TOPICAL ISSUES

---

**COVID-19: Maternal deaths in the tertiary health care center**  
C. Raj Smruthi, R. Rekha, B. Manjula,  
S. Prashanth, B. G. Lepakshi..... 7

**Experience and evaluation of the effectiveness of vaccination against HPV on the example of Sweden (Information based on data from the article «Substantially reduced incidence of genital warts in women and men six years after HPV vaccine availability in Sweden»)** ..... 13

**Substantiation for the relationship and «closed loop effect» between post-traumatic stress disorder and recurrent pregnancy loss**  
A.V. Kaminskiy, I. L. Kharun..... 18

## TO HELP A PRACTICAL DOCTOR

---

**Clinical and pathogenetic mechanisms of formation of fetal growth retardation**  
O. V. Deinichenko, V. G. Siusiuka,  
Yu. Ya. Krut', M. I. Pavlyuchenko,  
V. A. Puchkov, A. O. Shevchenko,  
N. G. Kolokot ..... 24

**Effectiveness of local treatment of HPV-associated cervical pathology in women with vaginal gel based on *Coriolus versicolor***..... 29

## OBSTETRICS

---

**Reduction of obstetric injuries by increasing of the birth canal elasticity**  
S. I. Zhuk, S. M. Salnikov, L. D. Zakhurdayeva,  
Yu. M. Lakhno, K. I. Derba,  
D. D. Andreishyna..... 36

**Pathomorphological changes of the placenta in antenatal asphyxia of the fetus associated with the coronavirus disease (COVID-19) in pregnant women**  
T. V. Savchuk..... 44

**Hyperhomocysteinemia as a marker of obstetric pathology**  
O. V. Golyanovsky, O. V. Morozova,  
S. V. Frolov ..... 52

## GYNECOLOGY

---

**Comparison of methods of anesthetic management in hysteroscopy**  
V. V. Petrychenko, R. O. Tkachenko ..... 60

**Features of hormonal homeostasis in women with functional hypothalamic amenorrhea and premature ovarian insufficiency caused by posttraumatic stress disorder.**  
O. H. Horbatiuk, A. P. Hryhorenko,  
A. S. Shatkovska, O. V. Vaskiv,  
O. H. Gerych, A. I. Petrash ..... 65

## LECTURES AND REVIEWS

---

**The current features of epidemiology, diagnostics and treatment of genital herpes in the preconception period and during pregnancy (Literature review)**  
T. F. Tatarchuk, D. H. Konkov,  
M. R. Anfilova, H. V. Zaichenko,  
N. V. Adamchuk, L. S. Baida ..... 73

**Women's health and osteoporosis: a modern view on the problem (Literature review)**  
V. K. Kondratiuk, N. E. Gorban,  
N. P. Dzis, K. O. Kondatiuk,  
G. A. Dzuba ..... 83



# COVID-19: Maternal deaths in the tertiary health care center

C. Raj Smruthi, R. Rekha, B. Manjula, S. Prashanth, B. G. Lepakshi  
Shimoga Institute of Medical Sciences, Shivamogga, Karnataka, India

The maternal mortality rate is increasing due to associated complications of labor, the severity of infection, and co-morbidities. The impact of COVID-19 infection on pregnant women data is insufficient in the literature, so in the present study, we are evaluating the rate of maternal mortality due to COVID-19 infection in McGANN Teaching District Hospital a tertiary health care center.

**The objective:** to evaluate the rate of maternal mortality due to COVID-19 infection.

**Materials and methods.** This is a single-center retro-prospective study, which included all maternal mortalities with COVID-19 infection admitted to the department of obstetrics and gynecology, McGANN teaching district hospital a tertiary health care center from June 2020 to October 2021. COVID-19 infected 15 pregnant women who died during hospitalization, treatment, labor, and after labor due to various complications. Data were collected from the medical record section and presented in an excel sheet and analyzed using SPSS software.

**Results.** In the study period, maternal mortality due to COVID-19 infection was found to be more in the less than 30 years age group (73.3 %). Nearly all cases were admitted with complaints of fever (40 %), cough (53.3 %), abdominal pain (13.3 %), and breathlessness (80 %). Out of 15 maternal deaths, most of the cases are found to be primiparous (46.7 %), and the time from delivery to a death varies from 1-14 days. Nearly 66.7 % of cases had a gestational period of fewer than 36 weeks. Pulse rate, respiration rate, inflammatory markers, prothrombin time, liver enzymes, and blood glucose levels were elevated. The total protein hemoglobin and oxygen saturation percentage declined in the cases. The known co-morbidity present in the cases associated with maternal mortality was hypertension (20 %), diabetic mellitus (13.3 %), valvular heart disease (6.7 %), and pre-eclampsia (6.7 %). The most cause of death was acute respiratory distress syndrome (80 %).

**Conclusions.** In this study the severe infection with co-morbidities showed an increased risk of severe morbidity and mortality.

**Keywords:** COVID-19, maternal mortality, morbidity, infection.

## COVID-19: показники материнської смертності за даними центру третинної медичної допомоги

C. Радж Смурті, Р. Реха, Б. Манджула, С. Прашант, Б. Г. Лепакші

Рівень материнської смертності зростає внаслідок ускладнень під час пологів, тяжкого перебігу інфекційних захворювань та наявності супутніх патологій. У літературі недостатньо даних про вплив інфекції COVID-19 на перебіг вагітності, тому дане дослідження аналізує материнську смертність внаслідок COVID-19, яку зафіксовано у McGANN Teaching District Hospital – центрі третинної медичної допомоги.

**Мета дослідження:** оцінювання рівня материнської смертності внаслідок інфікування COVID-19.

**Матеріали та методи.** Це дослідження є одноцентровим ретропроспективним. До нього увійшли дані всіх випадків материнської смерті вагітних з інфекцією COVID-19, які були госпіталізовані у відділення акушерства та гінекології McGANN Teaching District Hospital, центру третинної медичної допомоги, з червня 2020 р. до жовтня 2021 р.

Проаналізовано 15 випадків материнської смерті у вагітних, які були інфіковані COVID-19, під час госпіталізації, лікування, пологів та у післяпологовий період внаслідок різних ускладнень. Дані були зібрані з медичної документації та представлені у таблиці Excel і проаналізовані за допомогою програмного забезпечення SPSS.

**Результати.** За даними дослідження, материнська смертність внаслідок COVID-19 була вищою у жінок вікової групи до 30 років (73,3 %). Майже всі пацієнтки госпіталізовані зі скаргами на лихоманку (40 %), кашель (53,3 %), біль у животі (13,3 %), задишку (80 %). З 15 материнських смертей більшість випадків припадає на першороділець (46,7 %), а період від пологів до смерті коливається від 1 до 14 днів.

Майже 66,7 % жінок мали термін вагітності менше 36 тиж. Відзначено підвищення частоти пульсу, частоти дихання, маркерів запалення, протромбінового часу, печінкових ферментів та рівня глюкози у крові. У цих випадках знижувалися рівень загального білкового гемоглобіну і відсоток насичення киснем. Супутніми захворюваннями, наявними у випадках, пов'язаних із материнською смертністю, були гіпертонія (20 %), цукровий діабет (13,3 %), захворювання клапанів серця (6,7 %) і преєклампсія (6,7 %). Найчастішою причиною смерті був гострий респіраторний дистрес-синдром (80 %).

**Висновки.** У даному дослідженні тяжка інфекція із супутніми захворюваннями продемонструвала підвищений ризик виникнення тяжкої захворюваності та смерті.

**Ключові слова:** COVID-19, материнська смертність, захворюваність, інфекція.

Table 1

Demographical and clinical characteristics of cases

N=15	Frequency (%)	Mean	SD	Std. Error
Age (Years)				
> 30 years	73.3	28.2	4.7	1.224
< 30 years	26.7			
Gestation period (weeks)				
> 36weeks	66.7	31.3	7.9	2.0499
< 36 weeks	33.3			
Pulse rate (PR) during admission				
70–90beats/min	40	105.9	23.3	6.008
< 90beats/min	60			
Pulse rate (PR) during delivery				
70–90beats/min	6.7	117.7	20.3	5.241
< 90beats/min	93.3			
Respiration rate (RR) during admission				
15–21 breath/min	26.7	25.7	8.0	2.067
>15 breath/min	6.7			
< 21 breath/min	66.7			
Respiration rate during delivery				
15–21 breath/min	13.3	28.7	9.8	2.54
< 21 breath/min	86.7			
SpO2 during admission (%)				
Normal	6.7	77.9	17.5	4.513
Abnormal	93.3			
Spo2 during delivery (%)				
Normal	6.7	60.5	18.9	4.873
Abnormal	93.3			
Time interval from admission to death in hrs				
> 120 hrs (5 days)	60	151.5	127.1	32.812
< 120 hrs (5 days)	40			

World health organization (WHO) officially announced that COVID-19 had become a global pandemic on March 11, 2020 [1]. All over the world, people suffered from COVID-19 infection but people with comorbidity, elderly adults and pregnant females were affected more compared to the healthy general population. COVID-19 infected pregnant women had severe complications such as intensive care unit (ICU) admission, preeclampsia, eclampsia, HELLP syndrome, preterm birth, and low birth rate compared to pregnant women without COVID-19 infection. This may be due to physiological changes in their immune and cardiopulmonary systems during pregnancy; pregnant women are more likely vulnerable to acquiring respiratory infection and pneumonia [2, 3].

It is well known that in pregnant women, the trophoblast will recognize the micro-organism and produce anti-microbial peptides and these molecules fight against pathogens. In COVID-19 infection it is reported that the COVID-19 pathogen gains entry by damaging the placenta further it will suppress the immune response against infection and increase pregnancy complications in women [4, 5].

Initially, studies reported that pregnant women infected with COVID-19 had mild symptoms or asymptomatic and the risk of pregnancy complications and mortality is less; however recent studies reported that COVID-19 infected pregnant and postpartum women had an increased risk of severe complications and also lead to death [6–10].

In the present study, we will find out the rate of maternal mortality and the clinical course of maternal mortality cases due to COVID-19 infection in our tertiary care hospital.

### MATERIALS AND METHODS

This is a single-center retro-prospective study conducted in our McGANN teaching district hospital a tertiary health care centre from June 2020 to October 2021. A total of 199 COVID-19 positive pregnant women which was confirmed by reverse transcription polymerase chain reaction (RT-PCR)/ rapid antigen test were admitted to OBG critical care unit. Fifteen pregnant women infected with COVID-19 infection died during hospitalization, treatment, labor, and after labor due to various complications.

Data such as demographic, clinical, complete blood count (CBC), Renal function tests (RFT), Liver function tests (LFT), inflammatory markers and Coagulation indicators levels were collected from the medical record section and plotted on an excel sheet and data was analyzed using SPSS software.

### RESULTS

From June 2020 to October 2021, 199 pregnant women with COVID-19 positive cases were admitted to Obstetrics and gynecology department and 15 cases died during treatment and labor due to breathing and other clinical complications. The prevalence of maternal mortality due to COVID-19 infection was found to be 7.54 %.

The mean age of the study population was found to be 28.2±4.7 years, 73.3 % of cases come under less than 30 years whereas 26.7 % come under more than 30 years. In our study, the mean gestation period was found to be 31.3±7.9 weeks

and 66.7 % of cases had a gestational period of fewer than 36 weeks and 33.3 % of cases had a full term (more than 36 weeks) of gestation period. Out of 15 maternal deaths, most of the cases are found to be primiparous (46.7 %) followed by G2P1L1 (26.7 %), P1L1 (13.3 %), G4P1L1 (6.7 %) and G4P1L1A2 (6.7 %). Nearly all cases were admitted with complaints of fever (40 %), cough (53.3 %), abdominal pain (13.3 %), and breathlessness (60 %) (Table 1).

In our study population, the pulse rate, respiration rate, inflammatory markers, prothrombin time, liver enzymes, and blood glucose levels were elevated. The total protein hemoglobin and Oxygen saturation percentage declined in the cases (Table 1, 2, 3 and 4).

In our study population, the pulse rate at the time of admission varies from 76–143 beats/min and during labor, the pulse rate further increases and varies from 90–163 beats/min. Nearly 60 % of cases had more than 90 beats/ min during admission and it reaches 93.3 % during labor. Similarly, the respiration rate during admission and labor varies from 14–40 and 15–50 respiration/min. the

Table 2

**Hematological characteristics of cases**

N=15	Frequency (%)	Mean	SD	Std. Error
Blood glucose (mg/dL)				
Normal	13.3	149.0	71.1	18.351
less	6.7			
High	80			
Hemoglobin (%)				
12–16gm/dL	46.7	11.3	1.8	0.4739
> 12gm/dL	53.3			
White blood count (cells/cumm)				
4000–11000	33.3	14906.7	6036.7	1558.677
< 11000	66.7			
Platelet count (in Lakh)				
2.25–2.5	13.3	3.4	2.6	0.6656
> 2.25	40			
< 2.5	46.7			
Neutrophils				
< 11.6	100	84.1	7.2	1.8513
Eosinophils				
Abnormal (high)	100	2.9	1.6	0.408
Lymphocytes				
Normal	6.7	12.0	6.1	1.571
Abnormal (High)	93.3			

respiration rate was more in 86.7% of cases during admission where as it further elevated in 93.3 % of cases during labor. In 93.3 % of cases the percentage of oxygen saturation (SpO2) was decreased and the mean of oxygen saturation (SpO2) during admission and labor was found to be 77.9±17.5 and 60.5±18.9 % (Table 1).

The mean blood sugar level was found to be 149±71.1 mg/dL and hyperglycemic and hypoglycemic conditions were noted in 80 % (12) and 6.7 % (1) of cases. The percentage of hemoglobin was less than 12 gm/dl in 53.3 % of cases. Leukocytosis, thrombocytosis, thrombocytopenia, neutrophilia, eosinophilia and Lymphocytosis were observed in 66.7 % and 46.7 %, 40 %, 100 %, 100 % and 93.3 % of cases (Table 2).

We also observed that RFT and LFT examination, the abnormal levels of Sodium, potassium, creatinine, urea and uric acid. Bilirubin, ALT, AST, ALP, and total protein were noted in cases (Table 3).

The levels of inflammatory markers such as CRP, LDH and ferritin were elevated at 93.3 %, 100 %, and 80 % of cases respectively. Coagulation indicators such as D-dimer (DD), prothrombin time (PT) and activated partial thromboplastin time (APTT) levels were elevated in 73.3 %, 86.7 % and 60 % of cases (Table 4).

The known co-morbidity present in the cases associated with maternal mortality was hypertension (20 %), diabetic mellitus (13.3 %), valvular heart disease (6.7 %), and pre-eclampsia (6.7 %). But based on the blood glucose reports

Table 3

**Data of Renal and Liver Test**

N=15	Frequency (%)	Mean	SD	Std. Error
Sodium (mmol/L)				
Normal	86.7	140.3	7.3	1.881
Abnormal (High)	13.3			
Potassium (mmol/L)				
Normal	86.7	3.8	0.6	0.1594
less	6.7			
High	6.7			
Chloride (mmol/L)				
Normal	100	103.9	3.3	0.859
Creatinine (mg/dL)				
Normal	73.3	0.8	0.5	0.1175
less	6.7			
High	20			
Urea (mg/dL)				
Normal	33.3	23.7	14.5	3.7462
Abnormal (High)	66.7			
Uric acid (mg/dL)				
Normal	46.7	4.7	2.3	0.5894
less	33.3			
High	20			
Bilirubin (mg/dL)				
Normal	86.7	0.6	0.5	0.1165
less	6.7			
High	6.7			
Albumin (g/dL)				
Normal	93.3	3.1	0.5	0.1278
less	6.7			
Total Protein				
Normal	40	5.6	0.7	0.1712
less	53.3			
High	6.7			
Alanine transaminase (U/L)				
Normal	40	36.6	19.9	5.134
Abnormal (High)	60			
Aspartate aminotransferase (U/L)				
Normal	20	53.3	26.9	6.943
Abnormal (High)	80			
Alkaline phosphatase (U/L)				
Normal	60	225.7	123.9	32.001
Abnormal (High)	40			

Table 4

**Inflammatory markers and coagulation indicators**

N=15	Frequency (%)	Mean	SD	Std. Error
C-reactive protein (mg/dl)				
Normal	6.7	80.3	47.4	12.235
Abnormal (High)	93.3			
Lactate dehydrogenase (U/L)				
Abnormal (High)	100	1420.1	522.9	135
D-Dimer (µg/MI)				
Normal	20	2.5	1.4	0.366
Abnormal (High)	80			
Ferritin (mu g/L)				
Normal	20	403.8	181.8	46.931
Abnormal (High)	80			
Prothrombin Clotting Time (PT) in Sec				
Normal	6.7	13.5	3.7	0.949
less	6.7			
High	86.7			
Activated Partial Thromboplastin Clotting Time (APTT) in Sec				
Normal	40	36.0	5.0	1.298
Abnormal (High)	60			

in our study, 80% of people had high glycaemic levels, abnormal values of LFT (Liver function test) and RFT (renal function test) with inflammatory markers noted in the maternal blood analysis when they were admitted. Without their knowledge due to COVID-19 infection most of the organ's function was altered and may they also be involved in maternal mortality. Due to severe and acute respiratory syndrome, nearly 80 % of cases ended their life.

Notes: ALP: Alkaline phosphatase, ALT: Alanine transaminase, APTT: Activated Partial Thromboplastin Clotting Time , AST: Aspartate aminotransferase, Hb: Hemoglobin, LDH: Lactate dehydrogenase, PR: Pulse rate, PT: Prothrombin Clotting Time, RR: Respiration rate, SPO2: Oxygen saturation, TP: Total Protein, WBC: White blood count.

In our study, statistically significant positive and negative correlations were observed between study parameters which were presented in table 5.

**DISCUSSION**

As per the Special Bulletin on MMR released by the Registrar General of India (RGI), the Maternal Mortality Ratio (MMR) of India was found to be 97/ lakh live births [11]. Due to COVID-19 infection, the rate of maternal mortality increased all over the world. In our study, the prevalence of maternal mortality due to COVID-19 infection was found to be 7.54 % (15 out of 199 COVID-19 pregnant cases).

In our study, the mortality rate was more in women less than 30 years age compared to women with more than 30 years age group. Studies reported similar reports that the majority of women were in the age group ≤30 yr [12–16].

Table 5

**Positive and negative correlations between study parameters**

Parameters		Pearson Correlation	p-Value
Positive correlation			
PR	RR	0.688**	0.005
RR	Chloride	0.525*	0.044
WBC	LDH	0.526*	0.044
WBC	D-dimer	0.671**	0.006
LDH	Blood sugar	0.596*	0.019
APTT	Urea	0.598*	0.019
Potassium	Uric acid	0.677**	0.006
Potassium	Bilirubin	0.603*	0.017
Creatinine	Urea	0.681**	0.005
Uric acid	Bilirubin	0.720**	0.002
ALT	AST	0.79**	0
AST	ALP	0.718**	0.003
Albumin	TP	0.764**	0.001
TP	Age	0.737**	0.002
ALP	Neutrophils	0.555*	0.032
Negative correlation			
Hb	Neutrophils	0.557*	0.031
WBC	Ferritin	0.516*	0.049
PT	Blood sugar	0.543*	0.037
APTT	Albumin	0.532*	0.041
ALT	SPO2	0.541*	0.037

The normal gestation period ranges from 38 to 42 weeks, studied regarding maternal mortality due to COVID-19 infection reported that the gestation period varies from 5 weeks to full term and the percentage of mortality will be more in preterm pregnant women compared to full-term [17–19]. In our study, 66.7 % of cases had a gestational period of fewer than 36 weeks.

In our study, 46.7 % of cases were primiparous which was similar to the study Chavan et al study where 52.9 % were primiparous patients and all cases were admitted with complaints of fever, cough, abdominal pain, and breathlessness and 80% of cases had acute respiratory distress syndrome followed by other co-morbidity such as hypertension diabetic mellitus valvular heart disease and pre-eclampsia as in other studies [10, 16, 19, 20]. The presence of COVID-19 symptoms in pregnant women leads to maternal and neonatal complications and is allied with increased morbidity and mortality.

Generally, the respiration and pulse rates will be elevated and the percentage of oxygen saturation levels were reduced in COVID-19 cases [21]. Similarly in our study,

the pulse and respiration rate were elevated in 93.3 % of cases and oxygen saturation levels were decreased in 93 % of cases as in Eid et al., study [22].

The mean blood sugar level was found to be  $149 \pm 71.1$  mg/dL and hyperglycemic conditions were noted in 80% of cases in our study. SARS-CoV-2 will trigger diabetic ketoacidosis and the person will develop diabetes mellitus disorders which may be due to the expression of angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) in the pancreas and decrease the pancreatic insulin secretion by cell apoptosis mechanism. It was reported by studies that the onset of diabetics was more in COVID-19 pregnant women compared to normal pregnant women [23, 24].

Studies reported that in COVID-19 pregnant women there was a significant decrease in hemoglobin, white blood cell, neutrophil, and lymphocyte count, compared to healthy pregnant women [25] whereas in our study 53.3 % of the cases were anemic and also leukocytosis, neutrophilia, eosinophilia, Lymphocytosis and thrombocytopenia as well as thrombocytosis, were observed.

Generally, the studies reported hepatic, renal and inflammatory biomarkers are elevated in COVID-19 patients [26–29]. In our study the abnormal levels of Sodium, potassium, creatinine, urea and uric acid. Bilirubin, ALT, AST, ALP, total protein, inflammatory markers (CRP, LDH and

ferritin) and coagulation indicators (D-dimer, prothrombin time and activated partial thromboplastin time) levels were elevated which was similar to above-mentioned studies.

Limitation: Short duration of the study.

## CONCLUSION

Although the number of maternal mortality appears small, obstetricians need to be well-versed in the factors predictive of poor outcomes. Decoding maternal mortality and strengthening the healthcare delivery systems are vital to saving pregnant women from dying, particularly in low-resource countries.

**Acknowledgment:** Authors acknowledge the doctors of the Department of Gynecology and Obstetrics, Surgery, General Medicine, Anesthesiology, Medical record section, Multidisciplinary Research Unit (DHR New Delhi) and Administrators of Shimoga Institute of Medical Sciences, Shivamoga.

**Conflicts of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Funding:** Nil

**Ethical approval:** Obtained from Institutional Ethics Committee, Shimoga Institute of Medical Sciences, Shivamoga. Ref. No: SIMS/IEC/637/2021-22, Date: 07/07/2021

## Information about the authors

**Dr. Smruthi C. Raj** – Assistant Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Shimoga Institute of Medical Sciences, Shivamoga, Karnataka, India. *E-mail:* [smruthichelwaraj@gmail.com](mailto:smruthichelwaraj@gmail.com)  
ORCID: 0009-0007-1623-0651

**Dr. Rekha R.** – Assistant Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Shimoga Institute of Medical Sciences, Shivamoga, Karnataka, India. *E-mail:* [drekhajiya@gmail.com](mailto:drekhajiya@gmail.com)  
ORCID: 0000-0002-0836-535X

**Dr. Manjula B.** – Scientist B, Multidisciplinary Research Unit, Shimoga Institute of Medical Sciences Shivamogga, Karnataka, India. *E-mail:* [manjugumi@gmail.com](mailto:manjugumi@gmail.com)  
ORCID: 0000-0002-7827-4496

**Dr. Prashanth S.** – Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynaecology, Shimoga Institute of Medical Sciences, Shivamogga, Karnataka, India; tel.: +91 944897633. *E-mail:* [drprashya@gmail.com](mailto:drprashya@gmail.com)  
ORCID: 0000-0001-8889-9599

**Dr. Lepakshi BG** – Professor and HOD, Department of Obstetrics and Gynaecology, Shimoga Institute of Medical Sciences, Shivamogga, Karnataka, India. *E-mail:* [drlepakshibg@gmail.com](mailto:drlepakshibg@gmail.com)  
ORCID: 0009-0000-3563-1388

## REFERENCE

- World Health Organisation. WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 - 11 March 2020 [Internet]. Geneva: WHO; 2020. Available from: <https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020>.
- Li Q, Guan X, Wu P, Wang X, Zhou L, Tong Y, et al. Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus-Infected Pneumonia. *N Engl J Med.* 2020;382(13):1199-207. doi: 10.1056/NEJMoa2001316.
- Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020;395(10223):497-506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
- Sharps MC, Hayes DJL, Lee S, Zou Z, Brady CA, Almoghrabi Y, et al. A structured review of placental morphology and histopathological lesions associated with SARS-CoV-2 infection. *Placenta.* 2020;101:13-29. doi: 10.1016/j.placenta.2020.08.018.
- Hosier H, Farhadian SF, Morotti RA, Deshmukh U, Lu-Culligan A, et al. SARS-CoV-2 infection of the placenta. *J Clin Invest.* 2020;130(9):4947-53. doi: 10.1172/JCI139569.
- Mullins E, Evans D, Viner RM, O'Brien P, Morris E. Coronavirus in pregnancy and delivery: rapid review. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2020;55(5):586-92. doi: 10.1002/uog.22014.
- Chen L, Li Q, Zheng D, Jiang H, Wei Y, Zou L, et al. Clinical Characteristics of Pregnant Women with Covid-19 in Wuhan, China. *N Engl J Med.* 2020;382(25):e100. doi: 10.1056/NEJMc2009226.
- Collin J, Byström E, Carnahan A, Ahme M. Public Health Agency of Sweden's Brief Report: Pregnant and postpartum women with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection in intensive care in Sweden. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2020;99(7):819-22. doi: 10.1111/aogs.13901.
- Ellington S, Strid P, Tong VT, Woodworth K, Galang RR, Zambrano LD et al. Characteristics of Women of Reproductive Age with Laboratory-Confirmed SARS-CoV-2 Infection by Pregnancy Status - United States, January 22-June 7, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020;69(25):769-75. doi: 10.15585/mmwr.mm6925a1.
- Asalkar MR, Thakkarwad SM, Baccchewad RP, Sharma NH. Perinatal Outcome in Maternal COVID-19 infection at a Tertiary care Institute - a cross Sectional Study. *J Obstet Gynaecol India.* 2023;73(2):123-31. doi: 10.1007/s13224-022-01673-4.
- Ministry of Health and Family Welfare. Significant Decline in the Maternal Mortality Ratio (MMR) from 130 in 2014-16 to 97 per lakh live births in 2018-20: Dr. Mansukh Mandaviya [Internet]. 2022. Available from: <https://pib.gov.in/pib.gov.in/Press-releaseshare.aspx?PRID=1879912>.
- Gajbihiye RK, Mahajan NN, Waghmare RB, Zala S, Chaaithanya IK, Kuppussamy

- Pet al. PregCovid Registry Network. Clinical characteristics, outcomes, & mortality in pregnant women with COVID-19 in Maharashtra, India: Results from PregCovid registry. Indian J Med Res. 2021;153(5&6):629-36. doi: 10.4103/ijmr.ijmr\_1938\_21.
13. Meh C, Sharma A, Ram U, Fadel S, Correa N, Snelgrove JW, et al. Trends in maternal mortality in India over two decades in nationally representative surveys. BJOG. 2022;129(4):550-61. doi: 10.1111/1471-0528.16888.
14. Umashankar K, Kanakannavar S, Devoor A, Tejashree B. Analysis of Maternal Mortality in COVID-positive Pregnant Mothers at Tertiary Care Hospital. J South Asian Feder Obs Gynae. 2022;14(5):534-40. doi: 10.5005/jp-journals-10006-2127.
15. Priyadarshini CB, Priya S, Selvammeena M, Waseemsha S, Muthurajesh E, Shalini M. Demographic profile of COVID-19 positive mothers & their outcome in government Rajaji hospital, Madurai, Tamilnadu - a cross sectional Study. Clin Epidemiol Glob Health. 2021;12:100864. doi: 10.1016/j.cegh.2021.100864.
16. Chavan N, Shikhanshi KD, Deshmukh P, Sakhalkar A. Study of maternal deaths with COVID-19 infection in a tertiary care centre. Int J Reprod Contracept Obstet Gynecol. 2022;11:74-9. doi: 10.18203/2320-1770.ijrcog20215078.
17. Asalkar M, Thakkarwad S, Rumani I, Sharma N. Prevalence of Maternal Mortality and Clinical Course of Maternal Deaths in COVID-19 Pneumonia-A Cross-Sectional Study. J Obstet Gynaecol India. 2022;72(3):208-17. doi: 10.1007/s13224-021-01545-3.
18. Villar J, Ariff S, Gunier RB, Thiruvengadam R, Rauch S, Kholin A, et al. Maternal and Neonatal Morbidity and Mortality Among Pregnant Women With and Without COVID-19 Infection: The INTERCOVID Multinational Cohort Study. JAMA Pediatr. 2021;175(8):817-26. doi: 10.1001/jama-pediatrics.2021.1050.
19. La Verde M, Riemma G, Torella M, Cianci S, Savoia F, Licciardi F et al. Maternal death related to COVID-19: A systematic review and meta-analysis focused on maternal co-morbidities and clinical characteristics. Int J Gynaecol Obstet. 2021;154(2):212-9. doi: 10.1002/ijgo.13726.
20. Kurniawati D, Prasetyo B, Pandu H, Nurdianto AR. Clinical presentation of maternal death with COVID-19 in rural tertiary care center: A retrospective-descriptive Study. Bali Medical Journal. 2022;11(1):87-90. doi: 10.15562/bmj.v11i1.3158.
21. Padmaprakash K V, Ashta KK, Raman N, Vardhan V, Thareja S, Muthukrishnan J, et al. Prognostic significance of absolute lymphocyte count, absolute neutrophil count, and neutrophil-to-lymphocyte ratio in COVID-19. J Mar Med Soc. 2021;23:159-66.
22. Eid J, Stahl D, Costantine MM, Rood KM. Oxygen saturation in pregnant individuals with COVID-19: time for re-appraisal? Am J Obstet Gynecol. 2022;226(6):813-6. doi: 10.1016/j.ajog.2021.12.023.
23. Zanardo V, Tortora D, Sandri A, Severino L, Mesirca P, Straface G. COVID-19 pandemic: Impact on gestational diabetes mellitus prevalence. Diabetes Res Clin Pract. 2022;183:109149. doi: 10.1016/j.diabres.2021.109149.
24. Radan AP, Fluri MM, Nirgianakis K, Mosimann B, Schlatter B, Raio L, Surbek D. Gestational diabetes is associated with SARS-CoV-2 infection during pregnancy: A case-control study. Diabetes Metab. 2022;48(4):101351. doi: 10.1016/j.diabet.2022.101351.
25. Covali R, Socolov D, Socolov R, Pavaleanu I, Caraleanu A, Akad M, et al. Complete Blood Count Peculiarities in Pregnant SARS-CoV-2-Infected Patients at Term: A Cohort Study. Diagnostics (Basel). 2021;12(1):80. doi: 10.3390/diagnostics12010080.
26. Hachim IY, Hachim MY, Hannawi H, Naeem KB, Salah A, Hannawi S. The inflammatory biomarkers profile of hospitalized patients with COVID-19 and its association with patient's outcome: A single centered study. PLoS One. 2021;16(12):e0260537. doi: 10.1371/journal.pone.0260537.
27. Abdelrahman MM, Abdel-Baset AA, Younis MA, Mahmoud MG, Shafik NS. Liver function test abnormalities in COVID-19 patients and factors affecting them - a retrospective study. Clin Exp Hepatol. 2021;7(3):297-304. doi: 10.5114/ceh.2021.109225.
28. Mumtaz A, Rehman E, Rahaman MA, Rehman S. Inflammatory biomarkers and cardiac injury in COVID-19 patients. Front Public Health. 2022;10:1024535. doi: 10.3389/fpubh.2022.1024535.
29. Jyothi RS, Manjula B, Gurupadappa K. Comparison of Hepatic, Renal and Inflammatory Biochemical Parameters in Mild and Severe Covid-19 Patients. J Med Sci Health. 2022;8(1):73-7.

*Стаття надійшла до редакції 16.02.2023. – Дата першого рішення 23.02.2023. – Стаття подана до друку 31.03.2023*

# Досвід та оцінка ефективності вакцинації проти ВПЛ на прикладі Швеції

*(Інформація на підставі даних статті «Суттєве зниження частоти поширення бородавок на статевих органах у жінок та чоловіків протягом шести років після вакцинації проти ВПЛ у Швеції»)*

**Eva Herweijer, Alexander Ploner, Pär Sparén**

Каролінський інститут, Стокгольм, Швеція

Джерело: Herweijer E, Ploner A, Sparén P. Substantially reduced incidence of genital warts in women and men six years after HPV vaccine availability in Sweden. *Vaccine*. 2018 Apr 5;36(15):1917-20. doi: 10.1016/j.vaccine.2018.02.097.

Адаптовано – Л. В. Пахаренко

У період з 2007 до 2011 р. опортуністична вакцинація проти ВПЛ була доступна у Швеції, і витрати на неї частково покривались для дівчат віком 13–17 років, досягаючи загального охоплення вакцинацією на рівні 30%.

Методи. Усі жінки/чоловіки віком 15–44 років, у яких виявлено кондиломи, у Швеції у період між 2006 та 2012 рр.

Проведено оцінювання середньорічних відсоткових змін (average annual percent changes – AAPCs) частоти захворюваності.

Результати. З 2008 р. спостерігалось значне зменшення захворюваності у жінок віком 15–24 років (діапазон ААРС: з –8,5% до –18,5%); подібний ефект відзначено і у чоловіків віком 15–29 років (діапазон ААРС: з –7,0% до –16,6%), починаючи з 2010 р. і далі.

Висновки. Незважаючи на низьке охоплення вакцинацією жіночого населення та відсутність охоплення щепленням чоловіків, відзначено зниження захворюваності на кондиломи серед чоловіків та жінок із затримкою >1 року для чоловіків.

**Ключові слова:** кондилома, вірус папіломи людини, вакцинація, населення.

## Experience and evaluation of the effectiveness of vaccination against HPV on the example of Sweden (Information based on data from the article «Substantially reduced incidence of genital warts in women and men six years after HPV vaccine availability in Sweden»)

**Eva Herweijer, Alexander Ploner, Pär Sparén**

Between 2007 and 2011, opportunistic HPV-vaccination was available in Sweden and partially subsidized to girls aged 13–17, reaching a 30% overall coverage.

**Methods:** All Swedish women/men aged 15–44 were followed between 2006 and 2012 for condyloma.

Average annual percent changes (AAPCs) in incidence were estimated.

**Results:** Substantial decreases were seen in women aged 15–24 from 2008-onwards (AAPC-range: 8.5% to 18.5%); similar effects were seen for men aged 15–29 (AAPC-range: 7.0% to 16.6%) from 2010-onwards.

**Discussion:** Despite low population vaccination coverage in women and no coverage in men, similar condyloma incidence reductions were observed among men and women, with delays of >1 years in men.

**Keywords:** condyloma, HPV, vaccine, population-level.

Вірус папіломи людини (ВПЛ) є однією з найбільш поширених інфекцій, яка передається статевим шляхом. У 2018 р. 43 млн осіб були інфіковані ВПЛ [1]. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, приблизно 70% випадків раку шийки матки спричинені високоонкогенними штамми ВПЛ 16-го та 18-го типів, тоді як низькоонкогенні штами ВПЛ 6-го та 11-го типів переважно спричиняють появу генітальних бородавок [2, 3].

З 2006 р. доступними є дві профілактичні вакцини проти ВПЛ: двовалентна вакцина, яка складається з білка ВПЛ типів 16 та 18, та чотиривалентна вакцина, яка складається з білка ВПЛ 6-го, 11-го, 16-го

та 18-го типів [2]. На сьогодні у Сполучених Штатах Америки розроблена і дев'ятивалентна вакцина проти ВПЛ, яка містить білки типів 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 та 58 [4].

Згідно з оновленими рекомендаціями Консультативного комітету з практики імунізації (Advisory Committee on Immunization Practices), вакцинацію проти ВПЛ слід проводити підліткам у віці 11 або 12 років, її можна починати з дев'ятилітнього віку, вакцинувати можна осіб до 26 років, які не були раніше щепленими, та не вакцинувати проти ВПЛ всіх дорослих осіб віком понад 26 років. Проте слід прийняти індивідуально спільне рішення між пацієнтом, лікарем та

виробником вакцини у деяких випадках для дорослих осіб віком 27–45 років, які не були щеплені раніше [5].

Вакцинація проти вірусу папіломи людини (ВПЛ) у Швеції запроваджено наприкінці 2006 р. У період між 2007 та 2011 рр. надано часткові дотації для проведення вакцинації дівчатам віком 13–17 років з орієнтовним охопленням щепленням даної когорти на рівні 30%, тоді як чоловіки вакцинації не підлягали (Додаткова таблиця). Згодом розпочалась організована програма з вакцинації, яка була орієнтована на дівчат віком 10–12 років, до якої потім включили і дівчат віком 13–18 років.

Хоча вакцинація проти ВПЛ є доступною протягом десятиліття, ще занадто рано проводити оцінювання її ефективності стосовно впливу на виникнення інвазивного раку шийки матки. Натомість проміжні захворювання, такі, як передракові стани шийки матки та кондиломи, можуть бути використані як проміжні результати для оцінювання ефективності вакцини, що була продемонстрована в обох рандомізованих клінічних дослідженнях та у певних популяціях населення [6, 7].

Кондиломи вважаються доброякісним захворюванням; невисокоонкогенні 6/11 штами ВПЛ, які входять до складу чотиривалентної вакцини проти ВПЛ, є переважно чинниками виникнення більшості випадків інфікування [8]. Завдяки швидкому початку розвитку захворювання після інфікування, кондиломи можуть бути маркерами ефективності програм з вакцинації одразу після їхнього впровадження. Такі країни, як Австралія та Данія, одразу досягли значного охоплення населення вакцинацією та повідомляють про зниження поширення кондилом [9, 10].

Раніше ми повідомляли про захворюваність на кондиломи після чотирьох років впровадження вакцинації, яка знизилась серед молодих жінок, тоді як серед чоловіків зниження частоти патології не виявлено [11]. У цьому дослідженні ми вивчаємо результати поширення кондилом після шести років вакцинації, а саме – чи наявне подальше зниження частоти захворюваності серед жінок і який рівень поширення кондилом серед чоловіків.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Тенденції захворюваності на кондиломи досліджували за допомогою екологічного дизайну. До групи населення, яку досліджували, входили всі жінки/чоловіки віком 15–44 роки, які проживали у Швеції у період проведення дослідження у 2006–2012 рр.

Дані про популяцію у Швеції отримано зі Статистичної служби Швеції. Було ідентифіковано дані про стаціонарні/амбулаторні відвідування лікарів з причини виявлення кондилом за допомогою Реєстру пацієнтів (РП) Швеції. Реєстр призначення препаратів (РПП) застосовували для отримання інформації про виписані фармацевтичні препарати для лікування кондилом. Цей метод був раніше описаний [11].

Випадки виникнення кондилом встановлювали з РП, використовуючи Міжнародну класифікацію хвороб 10-го перегляду, код захворювання – А63.0. Рецепти на фармацевтичні препарати подофілотоксин та іміквімод для місцевого лікування кондилом іден-

тифікували у системі РПП за допомогою анатомічних терапевтичних хімічних кодів D06BB04 та D06BB10 відповідно.

Подофілотоксин застосовується виключно, а іміквімод практично виключно для лікування кондилом осіб до 45 років, які входили до досліджуваної групи. Було дозволено враховувати більше одного випадку кондилом під час подальшого дослідження. Новий випадок кондилом встановлювали за відсутності лікування протягом попередніх шести місяців, тобто відсутність відвідування лікаря з приводу кондилом та відсутність нових виписувань рецептів з фармакологічними препаратами для лікування кондилом.

Оцінювання населення представлено за статтю, віком та календарним роком і проведене для визначення даних у середині року. Воно враховувало коливання показників народжуваності, еміграції та смертності. З метою підрахунку рівня захворюваності (РЗ) зважали на середньорічні оцінки часу настання ризику.

РЗ визначали протягом календарного року, урахувавши стать та популяцію, яка поділена на віковий п'ятирічний період. Лінійні регресивні моделі логарифму РЗ на кондиломи залежно від календарного року урахували вік та стать і використовувались для обрахунку щорічної відсоткової зміни та 95% довірчого інтервалу (ДІ). Крім того, сегментовані моделі з однією точкою зупину були придатні для внесення можливих змін у рівень захворюваності на кондиломи за допомогою програми Rpackage [12].

У подальшому середньорічні відсоткові зміни підраховували за періоди 2006–2007, 2008–2009 та 2010–2012 рр. До 2007 р. дотацій для проведення вакцинації не було, і тільки декілька осіб були щеплені у 2006–2007 рр.; РЗ у цей період відображав РЗ до вакцинації. Охоплення вакцинацією протягом 2008–2009 рр. було на посередньому рівні, тоді як значна частка когорти населення відповідного віку була щеплена у 2010–2012 рр.. Отже, встановлено різні періоди для проведення аналізу вакцинації (Додаткова таблиця).

Аналіз даних виконували за допомогою пакета SAS статистичної версії 9.4 (SAS Institute Inc., Cary, NC). Статистичний аналіз проведено з використанням R-версії 3.3.1 (R Core Team, Відень, Австрія). Дослідження затверджено Регіональною радою з етики у Стокгольмі, Швеція. Жодної письмової згоди учасників не було потрібно для даного дослідження.

## РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Для жінок віком 15–19 років РЗ на 100 000 людей-років залишався стабільним у період між 2006 та 2008 рр. (коливання РЗ: 632 до 669), де точка зупину відзначена у календарному році 2008.6 (р-значення = 0,011), після чого частота знизилась до 329 (ДІ = 308–351) у 2012 р. Відповідні показники ААРСs за 2008–2009 рр. та 2010–2012 рр. були: –13,0% (ДІ = –16,8% до –8,9%) та –18,6% (ДІ = –22,8% до –14,1%) відповідно.

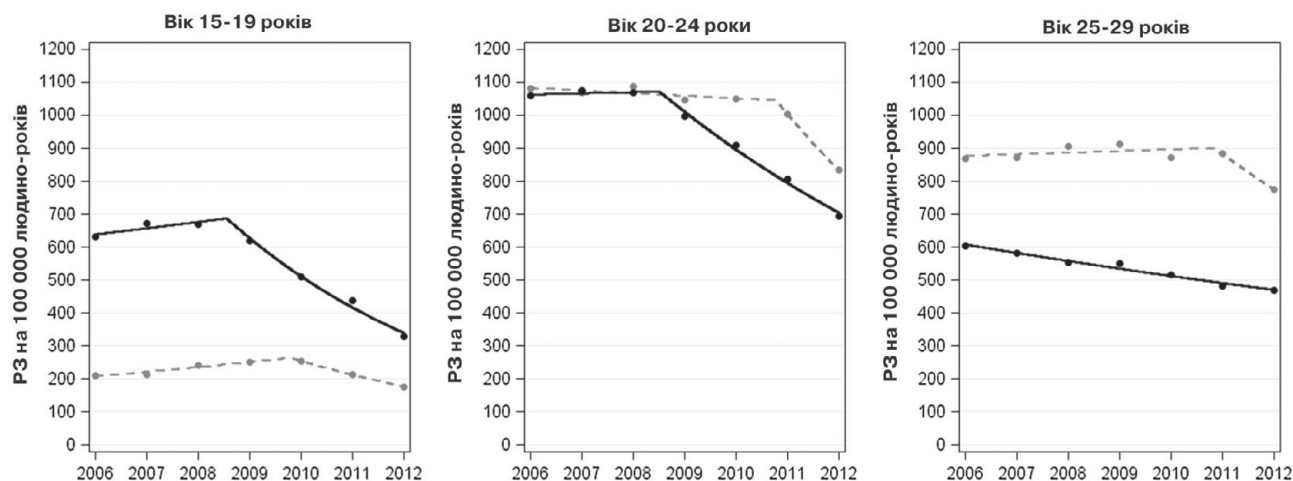
Аналогічну тенденцію зі стабільним РЗ між 2006 та 2008 рр. (коливання РЗ: 1059 до 1075) та подальше його зниження спостерігали у жінок віком 20–24 роки. Статистично достовірну точку зупину відзначено у



**Середньорічні відсоткові зміни (AAPC) з відповідними довірчими інтервалами (ДІ) для періодів 2006–2007, 2008–2009, 2010–2012 рр. за віком і статтю**

Вік	AAPC (95% ДІ)					
	2006–2007		2008–2009		2010–2012	
<i>Жінки</i>						
15–19 років	2,8	(–5,5 до 11,8)	–13,0	(–16,8 до –8,9)	–18,6	(–22,8 до –14,1)
20–24 роки	0,4	(–3,5 до 4,4)	–8,6	(–10,5 до –6,6)	–14,3	(–13,5 до –9,1)
25–29 років <sup>1</sup>	–4,2	(–5,0 до –3,4)	–4,2	(–5,0 до –3,4)	–4,2	(–5,0 до –3,4)
<i>Чоловіки</i>						
15–19 років	6,6	(2,4 до 10,9)	3,9	(0,2 до 7,8)	–16,6	(–21,7 до –11,1)
20–24 роки	–0,7	(–2,1 до 0,6)	–0,7	(–2,1 до 0,6)	–11,0	(–14,3 до –7,6)
25–29 років	0,5	(–2,1 до 3,2)	0,5	(–2,1 до 3,2)	–7,0	(–13,2 до –0,4)

Примітки: AAPC – average annual percent change (середньорічна відсоткова зміна); 95% ДІ – 95% довірчий інтервал; <sup>1</sup> – сегментована модель з точкою зупину не призвела до значно кращого підходу порівняно з моделлю без точки зупину, як перевірено тестом Девіса. Тому модель була підігнана до даних жінок віком 25–29 років та базувалась на моделі без сегментованих зв'язків.



**Захворюваність на кондиломи за віком, статтю та календарним роком. Частота кондилом (бородавки), включаючи регресійні лінії, – продемонстровано для чоловіків (сіра переривчаста лінія) та жінок (суцільна чорна лінія) за віком 15–19 років (зліва), 20–24 роки (усередині) та 25–29 років(праворуч).**

календарному році 2008.5 (р-значення = 0,008), і зниження призвело до AAPCs на рівні –8,6% (ДІ = –10,5% до –6,6%) та –11,3% (ДІ = –13,5% до –9,1%) для 2008–2009 та 2010–2012 рр. відповідно.

Серед жінок віком 25–29 років спостерігалось стабільне зниження РЗ з 602 (ДІ = 573 до 632) випадків у 2006 р. до 469 (ДІ = 445 до 494) випадків у 2012 р., що співпадало з AAPCs на рівні –4,2% (ДІ = –5,0% до –3,4%) протягом усього періоду дослідження (таблиця, рисунок).

Для чоловіків віком 15–19 років РЗ на 100 000 людин-років зріс з 211 (ДІ = 195 до 228) у 2006 р. до 250 (ДІ = 233 до 268) випадків у 2009 р., співпадаючи з AAPCs на рівні 6,6% (ДІ = 2,4% до 10,9%) та 3,9% (ДІ = 0,2% до 7,8%) для періодів 2006–2007 та 2008–2009 рр. відповідно. Статистично достовірну точку зупину відзначено за календарний рік 2008.9 (р-значення = 0,006) з подальшим зниженням РЗ та AAPCs на рівні –16,6% (ДІ = –21,7% до –11,1%) за 2010–2012 рр.

Для чоловіків віком 20–24 та 25–29 років частота залишалась стабільною у період між 2006 та 2010 рр.

(коливання РЗ: 1048 до 1089 та 870 до 914 відповідно). Достовірне значення точки зупину зафіксовано у календарний рік 2010.8 (р-значення = 0,009) та 2010.9 (р-значення < 0,050), що підтверджується зниженням AAPCs у 2010–2012 рр. на рівні –11,0% (ДІ = –14,3% до –7,6%) та –7,0% (ДІ = –13,2% до –0,4%) для чоловіків віком 20–24 та 25–29 років відповідно (див. таблицю, рисунок).

Не було жодних ознак стосовно змін частоти випадків кондилом, які приводять до зниження захворюваності, ні для жінок, ні для чоловіків у віці 30+ років протягом дослідження (дані не показані).

Після шести років впровадження опортуністичної вакцинації проти ВПЛ у Швеції, яка частково матеріально покривалась молодим жінкам віком 13–17 років, ми спостерігали зниження частоти виникнення кондилом як серед жінок, так і серед чоловіків, незважаючи на низьке охоплення вакцинацією цільової групи населення. Найбільше зниження частоти на рівні 19% у жінок та 17% у чоловіків відзначено серед найбільш

молодої когортної групи дослідження віком 15–19 років. У жінок зниження частоти захворюваності встановлено вже у 2008–2009 рр., тоді як у чоловіків воно розпочалося у 2010–2012 рр.

Зменшення захворюваності серед молодих жінок, швидше за все, відображає прямі наслідки вакцинації проти ВПЛ, тоді як для чоловіків захисний ефект вакцини є, ймовірно, непрямим, що пов'язано з низьким рівнем передачі кондиліом серед жінок. Тільки незначна частка чоловіків була щеплена у Швеції (<0,1%, Додаткова таблиця), і зниження захворюваності на кондиліоми у чоловіків встановлено із затримкою >1 року після того, як стало очевидним зменшення захворюваності на кондиліоми серед жінок.

Ми помітили подібну тенденцію зниження частоти захворюваності, але меншими темпами, серед жінок 20–24 років, що може свідчити про ефект поведінки натовпу. Це також може бути пов'язано з наявністю вже щеплених жінок, у яких відзначено позитивний ефект від вакцинації (14,8%, Додаткова таблиця)

Проведений недавно мета-аналіз встановив зв'язок між значним рівнем охоплення вакцинацією населення та зменшенням захворюваності на кондиліоми і зниженням частоти інфікування 16/18 штамами ВПЛ. Зниження частоти на 14% аногенітальних бородавок виявлено у дівчат 15–19 років після щеплень навіть за умови низького охоплення населення вакцинацією, тоді як відзначено зростання даного показника до 61% за значного рівня охоплення населення вакцинацією [7].

За низького показника охоплення населення опортуністичною вакцинацією, тобто при щепленні 25% цільової категорії людей [13], результати даного дослідження краще порівнювати з консервативними оцінками і, схоже, що частота захворюваності на національному рівні співпадає із зазначеними даними. Починаючи з 2012 р., організована програма з вакцинації, яка орієнтована на дівчат віком 10–12 років, а згодом до неї увійшли дівчата віком 13–18 років, розпочалась у Швеції, що привело до 80% та 60% охоплення населення вакцинацією відповідно [14]. Більш суттєве зниження частоти захворювань, які пов'язані з ВПЛ, очікується у майбутньому.

До сильних сторін дослідження належать включення усього населення Швеції та встановлення випадків кондиліом на загальнодержавному рівні як в умовах стаціонару, так і в поліклініках. Ми включили у дослідження всі нові діагностовані випадки захворювання на кондиліоми, включаючи вперше виявлені та які діагностовані у подальшому, що дозволило оцінити загострення захворюваності серед населення Швеції у період низького охоплення вакцинацією проти ВПЛ.

До обмежень дослідження належить те, що не можна встановити причинно-наслідкові зв'язки на підставі дизайну екологічного дослідження [15], оскільки не можна поєднувати методики. Проте масштаби та часовий період зменшення захворюваності серед найбільш молодих жінок підтверджує недоцільність поєднання дизайнів дослідження. Однак зменшення поширення

кондиліом серед жінок відповідає результатам інших обсерваційних досліджень, які порівнюють осіб, яким проведено щеплення, та використовують дані кожного учасника [16, 17].

Разом з тим, до нашого дослідження увійшли переважно жінки. Чоловіки були включені до дослідження за умови, що вони мали сімейне відношення до будь-якої жінки, яка входила до бази даних. Це призводить до потенційного недооцінювання неодружених чоловіків, оскільки чоловіки, які не мали родинних стосунків із жінками, які проживають у Швеції, не були включені до чисельника захворюваності на кондиліоми. Однак, виходячи з підрахунків населення Статистичної служби Швеції у 2011 р., ми виявили, що 96% шведських чоловіків були включені у наше дослідження.

## ВИСНОВКИ

Як висновок можна констатувати, що спостерігалося зменшення захворюваності на кондиліоми як серед жінок, так і серед чоловіків, через шість років після запровадження опортуністичної вакцинації проти ВПЛ, під час періоду з низьким охопленням населення серед жінок і відсутністю охоплення серед чоловіків. Найбільше зменшення захворюваності спостерігалося у наймолодших когортах. Зменшення захворюваності у чоловіків спостерігалося із запізненням принаймні на рік порівняно з жінками.

**Фінансування.** Дослідження виконано за підтримки Шведського фонду стратегічних досліджень (Swedish Foundation for Strategic), грант No. KF10-0046.

**Конфлікт інтересів.** Відсутній.

## Додаток А. Додатковий матеріал

Додаткові дані, які пов'язані з цією статтею, можна знайти в он-лайн версії за доступом <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2018.02.097>.

*Цікавими є результати дослідження науковців М. Wemrell та L. Gunnarsson щодо відношення населення у Швеції до вакцинації проти ВПЛ [18]. Проте тільки 37% з 2000 респондентів надали відповіді щодо свого ставлення до щеплень. За результатами опитування встановлено, що 33,8% осіб мали певні вагання стосовно вакцинації, 7,6% – виражені вагання. Однак 55% опитаних у цілому мали позитивне ставлення. Невпевненість у доцільності вакцинації проти ВПЛ була пов'язана з низьким рівнем освіти та низьким доходом і тісно пов'язана з відсутністю довіри до охорони здоров'я та інших громадських інститутів. Це також корелювало з самооцінкою, відсутністю доступу до інформації про вакцину проти ВПЛ та можливості оцінити її походження, якість і надійність [18].*

*Разом з тим, інші дослідження, проведені серед населення Швеції, підтверджують позитивні тенденції вакцинації проти ВПЛ стосовно частоти захворювань, які спричинені цим вірусом, включаючи різні види раку, у даній когорті [19, 20].*

ПОСИЛАННЯ

- Centers for Disease Control and Prevention. Genital HPV Infection – Basic Fact Sheet [Internet]. 2022. Available from: <https://www.cdc.gov/std/hpv/stdfact-hpv.htm#:~:text=What%20is%20HPV%3F,inclu%20genital%20warts%20and%20cancers>.
- World Health Organization. Human Papillomavirus (HPV). Geneva: WHO; 2022 [Internet]. Available from: <https://www.who.int/teams/health-product-policy-and-standards/standards-and-specifications/vaccine-standardization/human-papillomavirus>.
- NHS services. Human papillomavirus (HPV) – NHS. [Internet]. 2022. Available from: <https://www.nhs.uk/conditions/human-papilloma-virus-hpv/>.
- Workowski KA, Bachmann LH, Chan PA, Johnston CM, Muzny CA, Park I, et al. Sexually Transmitted Infections Treatment Guidelines, 2021. MMWR Recomm Rep. 2021;70(4):1-187. doi: 10.15585/mmwr.r7004a1.
- Meites E, Szilagyi PG, Chesson HW, Unger ER, Romero JR, Markowitz LE. Human Papillomavirus Vaccination for Adults: Updated Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2019;68(32):698-702. doi: 10.15585/mmwr.mm6832a3.
- FUTURE II Study Group. Prophylactic efficacy of a quadrivalent human papillomavirus (HPV) vaccine in women with virological evidence of HPV infection. J Infect Dis. 2007;196(10):1438-46. doi: 10.1086/522864.
- Drolet M, Bénard É, Pérez N, Brisson M; HPV Vaccination Impact Study Group. Population-level impact and herd effects following the introduction of human papillomavirus vaccination programmes: updated systematic review and meta-analysis. Lancet. 2019;394(10197):497-509. doi: 10.1016/S0140-6736(19)30298-3.
- Garland SM, Steben M, Sings HL, James M, Lu S, Raikar R, Barr E, et al. Natural history of genital warts: analysis of the placebo arm of 2 randomized phase III trials of a quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) vaccine. J Infect Dis. 2009;199(6):805-14. doi: 10.1086/597071.
- Ali H, Donovan B, Wand H, Read TRH, Regan DG, Grulich AE, et al. Genital warts in young Australians five years into national human papillomavirus vaccination programme: national surveillance data. BMJ. 2013;346(1):2032-2032. doi: 10.1136/bmj.f2032.
- Baandrup L, Blomberg M, Dehlendorff C, Sand C, Andersen KK, Kjaer SK. Significant decrease in the incidence of genital warts in young Danish women after implementation of a national human papillomavirus vaccination program. Sex Transm Dis. 2013;40(2):130-5. doi: 10.1097/OLQ.0b013e31827bd66b.
- Leval A, Herweijer E, Arnheim-Dahlström L, Walum H, Frans E, Sparén P, Simard JF. Incidence of genital warts in Sweden before and after quadrivalent human papillomavirus vaccine availability. J Infect Dis. 2012;206(6):860-6. doi: 10.1093/infdis/jis405.
- Muggeo VM. Estimating regression models with unknown break-points. Stat Med. 2003;22(19):3055-71. doi: 10.1002/sim.1545.
- Swedish National Quality Register for Cervical Cancer Prevention. Prevention of Cervical Cancer in Sweden: Annual Report 2014. Sweden: Swedish National Quality Register for Cervical Cancer Prevention; 2014. 333 p.
- Folkhälsomyndigheten. Statistik för HPV-vaccinationer – andel vaccinerade flickor till och med 16-12-31 [Internet]. 2016. Available from: <https://www.folkhalsomyndigheten.se/folkhalsorapportering-statistik/statistikdatabaser-och-visualisering/vaccinationsstatistik/statistik-for-hpwvaccinationer/>.
- Weinberg GA, Szilagyi PG. Vaccine epidemiology: efficacy, effectiveness, and the translational research roadmap. J Infect Dis. 2010;201(11):1607-10. doi: 10.1086/652404.
- Blomberg M, Dehlendorff C, Munk C, Kjaer SK. Strongly decreased risk of genital warts after vaccination against human papillomavirus: nationwide follow-up of vaccinated and unvaccinated girls in Denmark. Clin Infect Dis. 2013;57(7):929-34. doi: 10.1093/cid/cit436.
- Leval A, Herweijer E, Ploner A, Ekoranta S, Fridman SJ, Dillner J, et al. Quadrivalent human papillomavirus vaccine effectiveness: a Swedish national cohort study. J Natl Cancer Inst. 2013;105(7):469-74. doi: 10.1093/jnci/djt032.
- Wemrell M, Gunnarsson L. Attitudes Toward HPV Vaccination in Sweden: A Survey Study. Front Public Health. 2022;10:729497. doi: 10.3389/fpubh.2022.729497.
- Åhrlund-Richter A, Cheng L, Hu YOO, Svensson M, Pennhag AAL, Ursu RG, et al. Changes in Cervical Human Papillomavirus (HPV) Prevalence at a Youth Clinic in Stockholm, Sweden, a Decade After the Introduction of the HPV Vaccine. Front Cell Infect Microbiol. 2019;9:59. doi: 10.3389/fcimb.2019.00059.
- Du J, Åhrlund-Richter A, Näsman A, Dalianis T. Human papilloma virus (HPV) prevalence upon HPV vaccination in Swedish youth: a review based on our findings 2008-2018, and perspectives on cancer prevention. Arch Gynecol Obstet. 2021;303(2):329-35. doi: 10.1007/s00404-020-05879-7.

Стаття надійшла до редакції 05.04.2023. – Дата першого рішення 10.04.2023. – Стаття подана до друку 15.05.2023

# Обґрунтування взаємозв'язку та «ефекту замкненого циклу» між посттравматичним стресовим розладом та звичним невиношуванням вагітності

А.В. Камінський, І. Л. Харун

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

**Мета дослідження:** виявлення та оцінювання змін імунного гомеостазу у жінок зі звичним невиношуванням вагітності (ЗНВ), що зазнали посттравматичного стресового розладу (ПТСР), та встановлення взаємозв'язку між психоемоційним статусом, імунною системою та роллю хронічного стресу у патогенезі виникнення аутоімунних порушень як причини ЗНВ.

**Матеріали та методи.** Проведено обстеження 150 жінок репродуктивного віку, яких розподілено на три групи: I група (основна) – 100 пацієнок із ЗНВ та ПТСР; II група (порівняння) – пацієнтки із ЗНВ без ПТСР (30 жінок) та III група (контрольна) – 20 пацієнок із ПТСР, які планують вагітність.

Досліджували показники клітинного імунітету та проводили діагностику антифосфоліпідного синдрому. Електронну базу первинних даних створювали за допомогою програми електронних таблиць Microsoft Excel 2016. Статистичний аналіз даних проводили з використанням пакета статистичного аналізу Statistica10.0.

**Результати.** За результатами скринінгу виявлено, що у деяких пацієнок основної групи було підтверджено наявність неспецифічних антитіл до аніонних фосфоліпідів, також відомих як антифосфоліпідні антитіла. За наявності антифосфоліпідних антитіл кількість НК-клітин (CD3-CD16/56+) зростає вдвічі, збільшуючи вірогідність переривання вагітності, що вже настала. Також спостерігалось збільшення кількості НК-клітин (CD3-CD16/56+) крові у пацієнок із ЗНВ порівняно із контрольною групою – пацієнок із ПТСР, які планують вагітність.

**Висновки.** Результати дослідження підтвердили зв'язок між ПТСР та ЗНВ і продемонстрували значущі порушення в імунному гомеостазі, а також структурні та морфологічні зміни у репродуктивній системі.

Жінки із ЗНВ можуть мати ПТСР, що впливає на патогенез виникнення аутоімунних порушень та ЗНВ. Ці результати поглиблюють розуміння ЗНВ та допоможуть у розробленні нових профілактичних та лікувальних заходів.

**Ключові слова:** звичне невиношування вагітності, посттравматичний стресовий розлад, імунний гомеостаз, антифосфоліпідний синдром.

## Substantiation for the relationship and «closed loop effect» between post-traumatic stress disorder and recurrent pregnancy loss

A.V. Kaminskiy, I. L. Kharun

**The objective:** to identify and evaluate the changes in immune homeostasis in women with recurrent pregnancy loss (RPL) who had posttraumatic stress disorder (PTSD), and to establish the relationship between psycho-emotional status, the immune system and the role of chronic stress in the pathogenesis of autoimmune disorders as a cause of RPL.

**Materials and methods.** An examination of 150 women of reproductive age was carried out, who were divided into three groups: I group (main group) – 100 patients with RPL and PTSD; II group (comparison one) – patients with RPL without PTSD (30 women) and the III group (control one) – 20 patients with PTSD who are planning pregnancy.

Indicators of cellular immunity were studied and antiphospholipid syndrome was diagnosed. The electronic database of primary data was created using the Microsoft Excel 2016 spreadsheet program. Statistical data analysis was performed using the Statistica10.0 statistical analysis package.

**Results.** Based on the results of the screening it was found that there are non-specific antibodies to anionic phospholipids, also known as antiphospholipid antibodies, in some patients of the main group. In the presence of antiphospholipid antibodies, the number of NK cells (CD3-CD16/56+) doubled, increasing the probability of the pregnancy interruption that had already occurred. There was also an increased number of NK cells (CD3-CD16/56+) in the blood of patients with PTSD compared to the control group – the patients with PTSD who are planning pregnancy.

**Conclusions.** The results of the study confirmed the connection between PTSD and RPL and demonstrated significant immune homeostasis disorders, as well as the structural and morphological changes in the reproductive system.

Women with RPL may have PTSD, which affects the pathogenesis of autoimmune disorders and RPL. These results lead to more deep understanding of RPL and will help in the development of new preventive and therapeutic measures.

**Keywords:** recurrent pregnancy loss, posttraumatic stress disorder, immune homeostasis, antiphospholipid syndrome.

Існує достатня кількість досліджень, що присвячені розгляду проблеми звичного невиношування вагітності (ЗНВ) та з'ясуванню його причин. В Україні, особливо сьогодні, проблема збереження здоров'я нації стоїть дуже гостро. Раніше пандемія COVID-19, а зараз через військові дії у нашій державі значно погіршилися медико-демографічні показники. Серед чинників, що визначають здоров'я нації, одним з найвпливовіших є невиношування вагітності [2]. Саме тому визначення факторів збільшення кількості випадків ЗНВ [25] та встановлення причин репродуктивних втрат з метою їхнього зменшення є актуальною темою, що потребує більш детальної дослідницької уваги.

Загально відомо, що близько 1–3% усіх пар репродуктивного віку стикаються із проблемою ЗНВ [21]. Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) трактує ЗНВ як «три і більше послідовних викиднів до 20-го тижня гестації» [28]. Експерти ASRM (Американське товариство репродуктивної медицини) вважають ЗНВ результатом двох послідовних викиднів, що своєю чергою підвищує поширеність патології серед сімейних пар репродуктивного віку до 5% [1]. Основою даної рекомендації є визначення ВООЗ (наявність  $\geq 3$  послідовних викиднів).

Окреслюючи коло даного дослідницького інтересу, слід відзначити, що більшість досліджень з теми ЗНВ присвячені виникненню посттравматичного стресового розладу (ПТСР) після переривання вагітності [7, 13, 15]. Зокрема, польські дослідники наголошують на виникненні низки типових психологічних реакцій після ЗНВ, таких, як смуток, гнів, плач, розчарування та почуття провини [9]. У цьому дослідженні ретельно проаналізовано особливості саме психологічних реакцій після ЗНВ, наголошено, що близько 90% жінок тою чи іншою мірою потерпають від різних негативних психологічних наслідків.

Ще одне з досліджень присвячене вивченню якості життя жінок, що зазнали репродуктивних втрат та із ЗНВ. Метою цього дослідження було визначення впливу повторних викиднів на якість життя та психологічний дистрес у жінок із повторними викиднями порівняно з жінками без викиднів в анамнезі. Результати засвідчили, що жінки з анамнезом повторних втрат вагітності відрізнялися від жінок без анамнезу повторних втрат вагітності за більшістю показників якості життя, пов'язаних зі здоров'ям [11, 16]. Автори переконливо довели «важливість урахування психологічних факторів та соціально-економічного статусу, що впливають на вагітність або опосередковують наслідки, що призводять до втрати вагітності, та недооцінюються в клінічних аспектах, особливо щодо повторних викиднів, незважаючи на дослідження, які екстраполюють їхнє значення» [24].

Як видно, у значній кількості досліджень науковці свідчать про існування причинно-наслідкового зв'язку між ЗНВ та виникненням після нього ПТСР [19]. Тобто зазвичай дослідники не оцінювали психологічний стан жінок, що мали попередні репродуктивні втрати перед плануванням наступної вагітності, увагу звертали переважно лише на певні клінічні показники. На нашу думку, такі дослідження можна вважати однобічними.

Інша позиція представлена доволі невеликою часткою дослідників [23], які зазначають вплив психологічного статусу (особливо ПТСР) жінки на перебіг та успішність вагітності. Результати цих досліджень продемонстрували, що сильний стрес під час вагітності може підвищити ризик її переривання. У вагітних фізіологічні симптоми та нейроендокринні наслідки тривожності, пов'язані з ПТСР, створюють неоптимальне середовище для плода, що розвивається, і є додатковою причиною лікарського втручання [10, 22].

Порушення психічного здоров'я жінки як наслідок травматичного досвіду або хронічного стресу призводить до погіршення стану здоров'я. Якщо жінка вже пережила ситуацію переривання вагітності, то нескладно припустити наявність у неї певного травматичного досвіду. Turton та Hughes з колегами зазначили, що наступні вагітності можуть бути реактивуючим стресом для жінок, що раніше мали досвід репродуктивних втрат. Автори виявили, що близько 21% жінок з попередньою втратою вагітності зазнають ПТСР при наступній вагітності [26].

Отже, дослідницька гіпотеза полягатиме у тому, що:

- існує взаємозв'язок не лише між виникненням ПТСР після ЗНВ, а й навпаки – причиною, що передуює ЗНВ, може стати тяжкий психологічний стан жінки та її попередній травматичний досвід (ПТСР);
- повторювані репродуктивні втрати, а саме – ЗНВ, спричиняють появу «ефекту замкнутого циклу» між ПТСР та ЗНВ;
- існує тісний взаємозв'язок між психоемоційним статусом та імунною системою жінки;
- ПТСР відіграє ключову роль у патогенезі виникнення аутоімунних порушень як причини ЗНВ.

Останнім часом все більший інтерес викликає імунна теорія невиношування вагітності [14, 17]. У жінок із ЗНВ, за даними імунологічного дослідження, наявні комбіновані порушення імунітету у формі підвищення активності хелперної ланки, зниження супресорної активності та підвищення вмісту активованих НК-клітин і концентрації ФНП- $\alpha$ .

Поряд з пригніченням Т-системи імунітету спостерігається порушення взаємовідносин між різними субпопуляціями імуннокомпетентних клітин, про що свідчить певне розгальмування В-клітинного ланцюга імунітету. Після цього виникає Th1-тип імунної відповіді вже на етапі імплантації зі зміщенням балансу сироваткових факторів у бік цитокінів з прозапальною активністю [18].

Отже, найбільш частим патогенетичним чинником порушення центральних механізмів регуляції більшості науковців називають хронічний психоемоційний стрес, який призводить до психологічних, нейротрансмітерних, гормональних та імунологічних змін в організмі. Набуті порушення несприятливо впливають на перебіг вагітності.

**Мета дослідження:** виявлення та оцінювання змін імунного гомеостазу у жінок із ЗНВ, що зазнали ПТСР; встановлення взаємозв'язку між психоемоційним статусом, імунною системою та роллю хронічного

стресу у патогенезі виникнення аутоімунних порушень як причини ЗНВ.

### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Дослідження проведено на кафедрі акушерства, гінекології та репродуктології Національного університету охорони здоров'я (НУОЗ) України імені П. Л. Шупика, у закладі, що є клінічною базою кафедри, – КНП «Київський міський центр репродуктивної та перинатальної медицини». За дизайном воно є проспективним (2021–2023 рр.). Дослідження було виконане відповідно до принципів Гельсінської декларації. Текст статті та дані, внесені до електронних таблиць Microsoft Excel 2016, були розглянуті та схвалені Комісією з питань етики НУОЗ України імені П. Л. Шупика (протокол № 3 від 03.04.2023 р.)

Було проведено комплексне клінічне, інструментальне та лабораторне обстеження 150 жінок репродуктивного віку, що відповідали таким критеріям:

- вік 18–40 років;
- ЗНВ в анамнезі;
- наявність інформованої згоди на участь у дослідженні;
- здорові пацієнтки з успішною вагітністю в анамнезі, що завершилася пологоми, віком 18–40 років, які планують наступну вагітність;
- вагітні з терміном гестації до 10-го тижня із ЗНВ в анамнезі.

До дослідження не були включені пацієнтки невідповідного віку, з аномаліями репродуктивних органів, з хронічними захворюваннями у стадії загострення. Пацієнток виключали з дослідження, якщо вони відмовлялися від подальшої участі у ньому; за умови відмови з'являтися на огляд лікаря; якщо у вагітних відбулося мимовільне чи медикаментозне переривання вагітності.

Діагноз «Звичне невиношування вагітності» встановлювали відповідно до критеріїв, зазначених у Клінічному протоколі «Невиношування вагітності» [4, 5].

Відповідно до дизайну дослідження учасниць було розподілено на три групи, середній вік обстежених становив  $27,87 \pm 2,13$  року.

*I група (основна)* – 100 пацієнток із ЗНВ та ПТСР. Ця група була розподілена на дві підгрупи:

*Ia підгрупа* – 60 пацієнток із ЗНВ в анамнезі та ПТСР, які планують вагітність;

*Iб підгрупа* – 40 пацієнток із ЗНВ в анамнезі та ПТСР, які уже вагітні (термін до 10 тиж).

*II група (порівняння)* – 30 пацієнток із ЗНВ без ПТСР (за результатами анкети-опитувальника).

*III група (контрольна)* – 20 пацієнток з ПТСР, які планують вагітність (з успішною вагітністю в анамнезі, що завершилася пологоми).

Усі пацієнтки отримали консультацію психолога КНП «Київський міський центр репродуктивної та перинатальної медицини», після чого жінки з підозрою на ПТСР були скеровані для додаткової консультації на кафедру психіатрії, психотерапії та медичної психології НУОЗ України імені П. Л. Шупика.

Установлення діагнозу здійснював психіатр відповідно до «Уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної

(високоспеціалізованої) медичної допомоги. «Реакція на важкий стрес та розлади адаптації. Посттравматичний стресовий розлад» [6]. Пацієнтки, залучені у дослідження, отримували анкету для самооцінювання наявності та рівня стресу. PCL – шкала самооцінки, яка базується на критеріях DSM-IV та містить 17 пунктів – ознак ПТСР [20, 27]. Для скринінгу щодо ПТСР було використано опитувальник PCL-C (версія для цивільного населення), отримані бали занесені у таблиці.

Після збору анамнезу та опрацювання результатів анкетування пацієнток було розподілено на групи. Усім пацієнткам виконано ультразвукове дослідження органів малого таза; соноскопію та доплерографію проведено за стандартною методикою із застосуванням трансабдомінального і трансвагінального конвексних датчиків з частотою 3,5 та 5 МГц за допомогою ультразвукових апаратів, забезпечених приладами з доплерівським блоком пульсуючої хвилі і функцією кольорового доплерівського каптажу та можливістю подальшого комп'ютерного оброблення доплерограм.

Було детально зібрано скарги, гінекологічний, акушерський, соматичний анамнез пацієнток-учасниць дослідження. Також оцінено стан зовнішніх і внутрішніх статевих органів під час гінекологічного бімануального обстеження та огляду шийки матки у дзеркалах.

Пацієнткам I (основної) групи окрім стандартних процедур, передбачених наказом МОЗ України [4], було також виконано додаткові лабораторні аналізи та запропоновано психологічний супровід відповідного працівника КНП «Київський міський центр репродуктивної та перинатальної медицини» та психіатра кафедри психіатрії, психотерапії та медичної психології НУОЗ України імені П. Л. Шупика. Ці лабораторні аналізи включали: комплексне імунологічне дослідження (Т-лімфоцити (CD3+), Т-хелпери (CD3+CD4+), Т-цитотоксичні лімфоцити (CD3+CD8+), В-лімфоцити (CD19+5+), NK-клітини (CD3-CD16/CD56+), визначення маркерів для діагностики антифосфоліпідного синдрому (антитіла до  $V_2$ -глікопротеїну IgG, антитіла до кардіоліпіну (АКА IgG і IgM), вовчаковий антикоагулянт у сироватці периферійної крові).

Комплексне імунологічне дослідження периферійної крові здійснювали за допомогою проточного цитометра Cytomics FC 500, виробник Beckman Coulter, США.

Електронну базу первинних даних створювали за допомогою програми електронних таблиць Microsoft Excel 2016. Статистичний аналіз даних проводили з використанням пакета статистичного аналізу Statistica10.0.

### РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Був зібраний попередній гінекологічний та репродуктивний анамнез, проаналізовані, систематизовані та узагальнені соматичні показники пацієнток відповідно до груп.

У Ia підгрупі основної групи середня тривалість безуспішних спроб завагітніти становила  $16,5 \pm 7,2$  міс; середній показник кількості безуспішних вагітностей, що не закінчилися пологоми, –  $3,2 \pm 1,5$ ; середній показник кількості абортів у минулому –  $1,5 \pm 1,2$ .

У пацієнток даної підгрупи був визначений середній індекс маси тіла –  $23,8 \pm 3,1$  кг/м<sup>2</sup>; також 38 (63,33%) пацієнток повідомили про проблеми зі сном, такі, як безсоння, нічні кошмари тощо. Супутні захворювання мала 31 (51,67%) пацієнтка, а саме: аутоімунні захворювання щитоподібної залози – 7 (11,66%) пацієнток; захворювання травного тракту: функціональна диспепсія (найбільш часто фіксували закрепи, діарею, хронічні гастрити) – 21 (35%) пацієнтка; цукровий діабет 2-го типу – 3 (5%) пацієнтки; гіпертонічна хвороба – 3 (5%) пацієнтки; хронічний тонзиліт та хронічний риніт – 4 (6,66%) пацієнтки. Був обрахований середній показник ПТСР, який у цій підгрупі становив 78,23 бала.

У І6 підгрупі основної групи середня тривалість безуспішних спроб завагітніти становила  $17,8 \pm 7,6$  міс; середній показник кількості безуспішних вагітностей, що не закінчилися пологами, –  $3,6 \pm 1,8$ ; тривалість поточної вагітності –  $7,6 \pm 1,8$  тиж; середній показник кількості попередніх викиднів –  $2,3 \pm 1,1$ ; середній показник кількості абортів у минулому –  $1,3 \pm 0,9$ .

У пацієнток даної підгрупи був визначений середній індекс маси тіла –  $22,9 \pm 2,6$  кг/м<sup>2</sup>. Супутні захворювання мали 16 (40%) пацієнток, а саме: аутоімунні захворювання щитоподібної залози – 4 (10%) пацієнтки; захворювання травного тракту: функціональна диспепсія (найбільш часто фіксували закрепи, діарею, хронічні гастрити) – 12 (30%) пацієнток; цукровий діабет 2-го типу – 1 (2,50%) пацієнтка; гіпертонічна хвороба – 2 (5%) пацієнтки; проблеми зі сном, такі, як безсоння, нічні кошмари тощо, – 21 (52,50%) пацієнтка. Середній показник ПТСР, обрахований у цій підгрупі, становив 78,60 бала.

У II групі (порівняння) середня тривалість безуспішних спроб завагітніти становила  $15,8 \pm 7,3$  міс; середня тривалість попередніх вагітностей –  $9,1 \pm 3,4$  тиж; кількість попередніх викиднів –  $3,1 \pm 1,3$ ; кількість абортів у минулому –  $1,6 \pm 1,4$ ; у 8 (26,66%) пацієнток було діагностовано неуточнену дисфункцію яєчників, у 3 (10%) пацієнток – синдром полікістозних яєчників, у 12 (40%) пацієнток – інфекції статевих шляхів.

У пацієнток даної групи був визначений середній індекс маси тіла –  $23,9 \pm 3,6$  кг/м<sup>2</sup>. Супутні захворювання мали 17 (56,66%) пацієнток, а саме: захворювання щитоподібної залози, такі, як гіпотиреоз, – 8 (26,66%) жінок; захворювання травного тракту: функціональна диспепсія (найбільш часто фіксували закрепи, діарею, хронічні гастрити) – 12 (40%) пацієнток, хвороба шлунка та дванадцятипалої кишки, неуточнена, – 3 (10%) пацієнтки; цукровий діабет 2-го типу – 2 (6,66%) пацієнтки. У цій групі середній показник ПТСР становив 40,50 бала.

У III (контрольній) групі середня тривалість попередніх вагітностей становила  $38,5 \pm 2,2$  тиж; кількість абортів у минулому –  $1,2 \pm 0,9$ ; у 6 (30%) пацієнток було діагностовано інфекції статевих шляхів. Супутні захворювання мали 11 (55%) пацієнток, а саме: аутоімунні захворювання щитоподібної залози – 1 (5%) пацієнтка, захворювання травного тракту: функціональна диспепсія (найбільш часто фіксували закрепи, діарею, хронічні гастрити) – 8 (40%) пацієнток; цукровий діабет 2-го

типу – 1 (5%) пацієнтка; гіпертонічна хвороба – 1 (5%) пацієнтка; проблеми зі сном, такі, як безсоння, нічні кошмари тощо, – 10 (50%) пацієнток. У цій групі середній показник ПТСР становив 74,15 бала.

Отримані результати дослідження продемонстрували, що у 46 пацієнток Іа підгрупи із ЗНВ в анамнезі та ПТСР, які планували вагітність, при комплексному імунологічному дослідженні було зафіксовано збільшення кількості НК-клітини (CD3-CD16/56+) у периферійній крові – середній показник становив 24,43%.

При цьому у II групі у 14 пацієнток із ЗНВ без ПТСР (за результатами анкети-опитувальника) теж було зафіксовано збільшення кількості НК-клітини (CD3-CD16/56+) у периферійній крові – середній показник становив 22,46%.

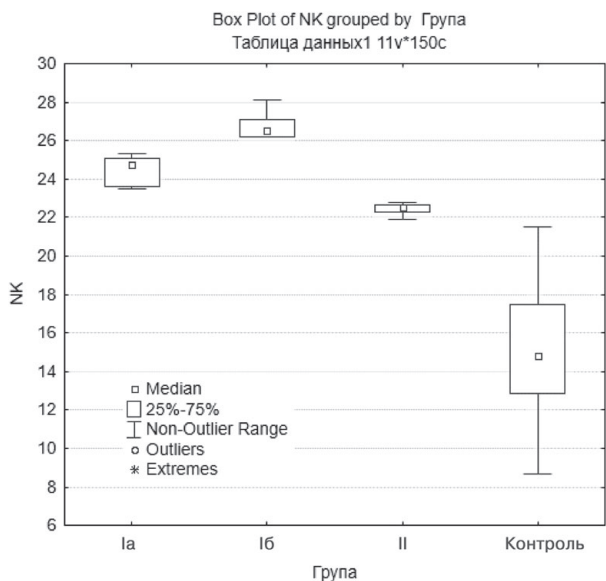
Показники наявності НК-клітин було досліджено і у пацієнток І6 підгрупи із ЗНВ в анамнезі та ПТСР, які вже були вагітні (у терміні до 10 тиж гестації). Кількість НК-клітин (CD3-CD16/56+) у крові пацієнток цієї підгрупи почала стрімко зростати (у нормі вона більша, ніж у невагітних жінок) – середній показник становив 26,65%.

За результатами скринінгу у 35 пацієнток Іа та І6 підгруп основної групи було підтверджено наявність неспецифічних антитіл до аніонних фосфоліпідів (кардіоліпіну та  $\beta_2$ -глікопротеїну), також відомих як антифосфоліпідні антитіла, – середній показник 11,03 од/мл. Антифосфоліпідний синдром підтверджено у 9 (22,5%) пацієнток основної групи. Для збереження вагітності цих пацієнток було поінформовано щодо симптомів та ознак тромбозу і тромбоемболії, їм було запропоновано спостереження у динаміці показників хоріонічного гонадотропіну людини (ХГЛ) у I триместрі та відповідний медикаментозний супровід.

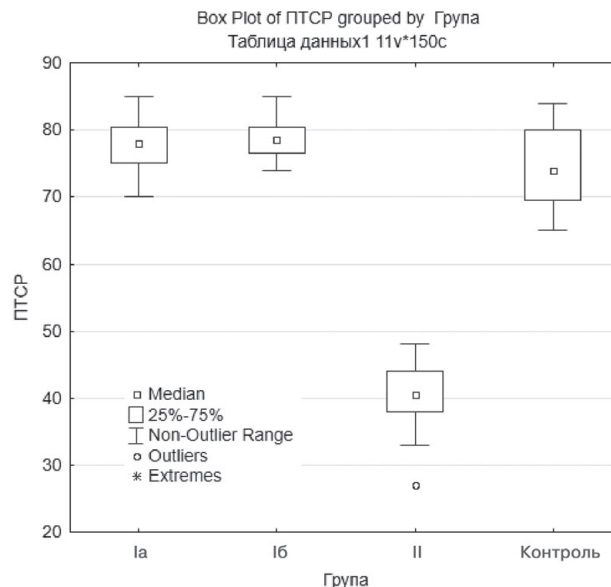
З'ясовано, що у ході спостереження у пацієнток, у яких були наявні антифосфоліпідні антитіла, кількість НК-клітин (CD3-CD16/56+) продовжила зростати у 14 жінок І6 підгрупи (середній показник становив 26,65%), збільшуючи вірогідність переривання вагітності, що вже настала. Також спостерігалось збільшення кількості НК-клітин (CD3-CD16/56+) крові у пацієнток із ЗНВ порівняно із показниками пацієнток із ПТСР контрольної групи, які планували завагітніти (з успішною вагітністю в анамнезі, що завершилася пологами). У периферійній крові жінок контрольної групи виявлено НК-клітини (CD3-CD16/56+) у незначній кількості, середній показник становив 14,88%.

Отримані результати свідчать про те, що існує взаємозв'язок між психоемоційним статусом та імунною системою і появою «ефекту замкненого циклу» між ПТСР та ЗНВ. Були побудовані діаграми розмаху для НК-клітин (CD3-CD16/56+) відповідно до показників, отриманих в усіх групах, та рівня ПТСР у балах (рис. 1, 2).

Отже, у жінок із ЗНВ імунна система може призводити до втрати плода через активацію НК-клітин і макрофагів. НК-клітини беруть безпосередню участь у лізисі трофобласта. Активация макрофагів сприяє посиленню продукування і секреції цитокінів. Цитокіновий каскад може бути запущений хронічним стресом, травматичною подією, що призводить до не-



**Рис. 1. Діаграма розмаху по фактору НК-клітин за групами, %**



**Рис. 2. Діаграма розмаху по фактору ПТСП за групами, бали**

йроендокринно-імунологічних порушень. Під впливом підвищення рівня цитокінів, а також росту вмісту простагландинів відбувається активація скоротливої активності й тонусу матки, що призводить до розвитку мимовільного викидня.

Дослідження встановило, що у жінок із ЗНВ та ПТСП, що планували вагітність, кількість НК-клітин (CD3-CD16/56+) у периферійній крові збільшилась на 18,25%, що може свідчити про збільшену вірогідність виникнення ускладнень. У жінок із ЗНВ антигени трофобласта активізують макрофаги і лімфоцити, що призводить до індукції клітинної імунної відповіді, регульованої цитокінами Th1(Т-хелпери 1-го типу) клітин – TNF, IL-1 $\alpha$  і IL- $\beta$ . Це спричинює зупинення розвитку ембріона та переривання вагітності.

У більшості жінок з фізіологічним перебігом вагітності виявляють Th2 (Т-хелпери 2-го типу) тип імунної відповіді на антигени трофобласта, на відміну від жінок із ЗНВ, у яких спостерігається Th1-тип. У разі активації клітин Th2 посилюється вироблення протизапальних цитокінів (IL-4, IL-5, IL-6, IL-9, IL-10 та IL-13), які стимулюють гуморальну імунну відповідь [17]. При цьому клітинно-опосередковані процеси мають слабкий перебіг, що сприяє нормальному розвитку вагітності.

Слід зазначити, що протягом вагітності спостерігаються зміни у вмісті Т-клітин і їхніх субпопуляціях вже починаючи з I триместра. Численні дослідження клітинної ланки імунітету встановили, що під час вагітності перш за все відбувається зміна у співвідношенні регуляторних субпопуляцій Т-лімфоцитів у бік супресії: спостерігається збільшення відсотка Т-лімфоцитів з фенотипом супресорів (CD8+) і зменшення кількості Т-лімфоцитів з фенотипом хелперів (CD4+). Суттєве зменшення кількості Т-лімфоцитів у їхньому відносному вмісті спостерігається у I триместрі вагітності, що свідчить про значну імносупресію жінки у ранній

період вагітності [18]. При цьому імунорегуляторний індекс CD4+/CD8+ має тенденцію до зниження у жінок із фізіологічним перебігом вагітності.

У 40 пацієток Ib підгрупи із ЗНВ в анамнезі та ПТСП на 6–7-у тижні вагітності виявлено такі концентрації: середнє значення IL-10 становило 7,53 $\pm$ 0,46 пг/мл; середнє значення  $\gamma$ -IFN – 11,99 $\pm$ 0,62 пг/мл та імунорегуляторного індексу CD4+/CD8+ – 1,69 $\pm$ 0,22%. Останній показник порівнювали лише з показниками співвідношення кількості Т-хелперів (CD4+) та Т-супресорів (CD8+) здорових вагітних, у яких цей показник зазвичай становить 1,15 $\pm$ 0,11%.

Зростання імунорегуляторного індексу у пацієток Ib підгрупи основної групи, у яких вже настала вагітність, свідчить про загрозу її переривання та необхідність лікарського втручання для можливості її збереження.

## ВИСНОВКИ

Аналіз результатів проведеного дослідження дозволив підтвердити гіпотезу про зв'язок посттравматичного стресового розладу (ПТСП) з розвитком звичного невиношування вагітності (ЗНВ). Констатовано значущість змін імунного гомеостазу, а саме – зростання кількості НК-клітин (CD3-CD16/56+), підвищення рівнів інтерлейкіну-10 (IL-10) та  $\gamma$ -інтерферону ( $\gamma$ -IFN). Виявлено та продемонстровано структурні та морфологічні зміни у репродуктивній системі жінки, окреслено роль ПТСП у патогенезі виникнення аутоімунних порушень як причини ЗНВ, доведено появу «ефекту замкненого циклу» між ПТСП та ЗНВ.

Отже, результати дослідження свідчать про важливість комплексного імунологічного дослідження для визначення можливих ризиків невиношування та розроблення стратегій для збереження вагітності у жінок із ЗНВ в анамнезі та ПТСП.

*Автори декларують відсутність конфлікту інтересів.*



## Відомості про авторів

**Камінський Анатолій В'ячеславович** – д-р мед. наук, проф., кафедра акушерства, гінекології і репродуктології, Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ

ORCID: 0000-0002-5369-5817

**Харун Ірина Леонідівна** – аспірантка, кафедра акушерства, гінекології і репродуктології, Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ. *E-mail: IrynaKharun@gmail.com*

ORCID: 0000-0002-8773-698X

## Information about the authors

**Kaminskiy Anatolii V.** – MD, PhD, DSc, Professor, Department of Obstetrics, Gynecology and Reproductology, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv

ORCID: 0000-0002-5369-5817

**Kharun Iryna L.** – MD, PhD-student, Department of Obstetrics, Gynecology and Reproductology, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv. *E-mail: IrynaKharun@gmail.com*

ORCID: 0000-0002-8773-698X

## ПОСИЛАННЯ

- Bettina T, Wuerfel V, Bolman M, Zshokke J, Rudnyk-Shenoborn S, Navrot F, et al. Usual miscarriage: diagnostic and treatment approaches. Clinical protocol of the German, Austrian and Swiss societies of gynecology and obstetrics (DGGG, OEGGG and SGGG) (level S2k, registry number AWMF 015/050). *Med Aspects Woman's Health*. 2020;130(1):14-26. doi: 10.1055/a-0586-4568.
- Zhabchenko IA. Habitual miscarriage: dos and don'ts (Review). *Women's Health*. 2018;(1):9-13.
- Maydannik OF. Forecasting the risk of premature birth in women with increased psycho-emotional stress [dissertation]. Kyiv: Nat Med Uni O. O. Bogomolets; 2014. 200 p.
- Ministry of Health of Ukraine. About the organization of ambulatory obstetric and gynecological care in Ukraine. 2011 [Internet]. Order No. 417. June 15, 2011. Available at: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0417282-11#Text>.
- Ministry of Health of Ukraine. On amendments to the order of the Ministry of Health of Ukraine dated December 15, 2003. Clinical protocol "Noncarriage of pregnancy" [Internet]. 2008. Order No. 624. 2008 November 03. Available at: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0624282-08#Text>.
- Ministry of Health of Ukraine. Unified clinical protocol of primary, secondary (specialized) and tertiary (highly specialized) medical care. «Reaction to severe stress and adaptation disorders. Post-traumatic stress disorder [Internet]. 2016. Order No. 121. 2016 February 23. Available at: [https://dec.gov.ua/wpcontent/uploads/images/dodatki/2016\\_121\\_PTSR/2016\\_121\\_YK-PMD\\_PTSR.pdf?fbclid=IwAR067yDcA17R Txc67qO3m5jk6gnQmaS5HAe49cyOWzB-ggE cVhnmhD\\_hTg7k](https://dec.gov.ua/wpcontent/uploads/images/dodatki/2016_121_PTSR/2016_121_YK-PMD_PTSR.pdf?fbclid=IwAR067yDcA17R Txc67qO3m5jk6gnQmaS5HAe49cyOWzB-ggE cVhnmhD_hTg7k).
- Skrypnikov AM, Gerasimenko LO, Isakov RI. *Perinatal psychology*. Kyiv: Medknyg Publishing House; 2017. 168 p.
- Shatkovska AM, Grigorenko AS, Horbatyuk AP, Binkovska OG. Stress-induced disorders of the hypothalamic-pituitary and peripheral endocrine systems in a woman's body. *Medical aspects of women's health*. 2021;139(4):23-7.
- Bialek KI, Malmur M. Risk of post-traumatic stress disorder in women after miscarriage. *Medical Studies*. 2020;36(2):134-41.
- Branch DW, Heuser C. Recurrent Miscarriage. In: Carrell D, Peterson C, editors. *Reprod Endocrinol Infertility*. New York, NY: Springer; 2010, p. 281-96.
- Chambers HM, Chan FY. Support for women/families after perinatal death. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000;(2):CD000452. doi: 10.1002/14651858.CD000452.
- Farren J, Jalmbrant M, Falconieri N, Mitchell-Jones N, Bobdiwala S, Al-Memar M, et al. Posttraumatic stress, anxiety and depression following miscarriage and ectopic pregnancy: a multicenter, prospective, cohort study. *Am J Obstet Gynecol*. 2020;222(4):367.e1-367.e22. doi: 10.1016/j.ajog.2019.10.102.
- Farren J, Mitchell-Jones N, Verbakel JY, Timmerman D, Jalmbrant M, Bourne T. The psychological impact of early pregnancy loss. *Hum Reprod Update*. 2018;24(6):731-49. doi: 10.1093/humupd/dmy025.
- Garcia D, Erkan D. Diagnosis and Management of the Antiphospholipid Syndrome. *N Engl J Med*. 2018;378(21):2010-21. doi: 10.1056/NEJMra1705454.
- Hunter A, Tussis L, MacBeth A. The presence of anxiety, depression and stress in women and their partners during pregnancies following perinatal loss: A meta-analysis. *J Affect Disord*. 2017;223:153-64. doi: 10.1016/j.jad.2017.07.004.
- Lachmi-Epstein A, Mazor M, Bashiri A. Psychological and mental aspects and «tender loving care» among women with recurrent pregnancy losses. *Harefuah*. 2012;151(11):633-7, 654.
- Li D, Zheng L, Zhao D, Xu Y, Wang Y. The Role of Immune Cells in Recurrent Spontaneous Abortion. *Reprod Sci*. 2021;28(12):3303-15. doi: 10.1007/s43032-021-00599-y.
- Morelli S, Mandal M, Goldsmith LT, Kashani BN, Ponzo NM. The maternal immune system during pregnancy and its influence on fetal development. *Res Rep Biol*. 2015;6:171-89.
- Neugebauer R, Kline J, O'Connor P, Shroot P, Johnson J, Skodol A, et al. Depressive symptoms in women in the six months after miscarriage. *Am J Obstet Gynecol*. 1992;166(1 Pt 1):104-9. doi: 10.1016/0002-9378(92)91839-3.
- PCL - PTSD self-assessment scale. Available at: [https://i-cbt.org.ua/wp-content/uploads/2017/11/PCL\\_PTCP.pdf](https://i-cbt.org.ua/wp-content/uploads/2017/11/PCL_PTCP.pdf).
- Quenby S, Gallos ID, Dhillon-Smith RK, Podesek M, Stephenson MD, et al. Miscarriage matters: the epidemiological, physical, psychological, and economic costs of early pregnancy loss. *Lancet*. 2021;397(10285):1658-67. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00682-6.
- Rondó PH, Ferreira RF, Nogueira F, Ribeiro MC, Lobert H, Artes R. Maternal psychological stress and distress as predictors of low birth weight, prematurity and intrauterine growth retardation. *Eur J Clin Nutr*. 2003;57(2):266-72. doi: 10.1038/sj.ejcn.1601526.
- Shaban Z, Dolatian M, Shams J, Alavi-Majid H, Mahmoodi Z, Sajjadi H. Post-Traumatic Stress Disorder (PTSD) Following Childbirth: Prevalence and Contributing Factors. *Iran Red Crescent Med J*. 2013;15(3):177-82. doi: 10.5812/ircmj.2312.
- Tavoli Z, Mohammadi M, Tavoli A, Moini A, Effatpanah M, Khedmat L, et al. Quality of life and psychological distress in women with recurrent miscarriage: a comparative study. *Health Qual Life Outcomes*. 2018;16(1):150. doi: 10.1186/s12955-018-0982-z.
- Toth B, Würfel W, Bohlmann M, Zschocke J, Rudnik-Schöneborn S, Nawroth F, et al. Recurrent Miscarriage: Diagnostic and Therapeutic Procedures. Guideline of the DGGG, OEGGG and SGGG (S2k-Level, AWMF Registry Number 015/050). *Geburtshilfe Frauenheilkd*. 2018;78(4):364-81. doi: 10.1055/a-0586-4568.
- Turton P, Hughes P, Evans CD, Fainman D. Incidence, correlates and predictors of post-traumatic stress disorder in the pregnancy after stillbirth. *Br J Psychiatry*. 2001;178:556-60. doi: 10.1192/bjp.178.6.556.
- Weathers FW, Litz BT, Keane TM, Palmieri PA, Marx BP, Schnurr PP. The PTSD Checklist for DSM-5 (PCL-5). National Center for PTSD. 2013. Available from: <https://www.ptsd.va.gov>.
- WHO: recommended definitions, terminology and format for statistical tables related to the perinatal period and use of a new certificate for cause of perinatal deaths. Modifications recommended by FIGO as amended October 14, 1976. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 1977;56(3):247-53.

Стаття надійшла до редакції 22.02.2023. – Дата першого рішення 01.03.2023. – Стаття подана до друку 05.04.2023

# Clinical and pathogenetic mechanisms of formation of fetal growth retardation

**O. V. Deinichenko, V. G. Siusiuka, Yu. Ya. Krut', M. I. Pavlyuchenko, V. A. Puchkov, A. O. Shevchenko, N. G. Kolokot**

Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University

Fetal growth retardation (FGR) is a major cause of child morbidity and mortality, and is also an important medical and social problem due to a wide range of pregnancy complications and negative outcomes in the postnatal period. The results of recent studies indicate that chronic arterial hypertension causes a number of pathological changes in a pregnant woman's organism, in particular, it increases the risk of FGR.

The wide knowledge about the pathogenesis of placental dysfunction and FGR allow to establish that the development of these pathologies is primarily caused by the changes in uterine and placental blood circulation, which leads to metabolic disorders. The important etiological reasons for FGR also include social and biological factors, the influence of narcotic substances, insufficient nutrition, alcohol abuse, tobacco smoking, as well as the use of coumarin or derivatives. The mother's older age is also a risk factor for the FGR development.

Over the past decades, both clinical and experimental studies have established that FGR, caused by the influence of the unfavorable environment of the uterus, is a risk factor for the development of hypertension, as well as various diseases in adults. There are a lot of evidences that support the association of FGR with an increased risk of hypertension in adults, but the mechanisms underlying these processes remain unclear. Both clinical and basic scientific studies have confirmed the theory of intrauterine programming of arterial hypertension in adults. That is why many countries have developed programs for the prevention of FGR. Scientific researches indicate a close relationship between social adaptation and the birth of children with low body weight.

The absence of indices decrease in perinatal morbidity and mortality by FGR shows the difficulties caused by polyetiological factors and certain pathogenetic mechanisms of the mentioned complication. Today, the search for an effective pathogenetically based therapy of this pathology continues, which indicates the need for further researches, and the development and implementation of approaches to the prevention of FGR will improve the perinatal outcomes.

**Keywords:** pregnancy, fetal growth retardation, risk factors, pathogenesis, obstetric and perinatal complications.

## Клініко-патогенетичні механізми формування затримки росту плода

**О. В. Дейніченко, В. Г. Сюсюка, Ю. Я. Круть, М. І. Павлюченко, В. А. Пучков, А. О. Шевченко, Н. Г. Колокот**

Затримка росту плода (ЗРП) посідає вагоме місце серед причин дитячої захворюваності і смертності, а також є важливою медико-соціальною проблемою через широкий спектр ускладнень вагітності та негативні наслідки у постнатальний період. Результати останніх досліджень свідчать, що саме хронічна артеріальна гіпертензія зумовлює цілу низку патологічних змін в організмі вагітної, зокрема підвищує ризик розвитку ЗРП.

Розширення знань про патогенез плацентарної дисфункції та ЗРП дозволило встановити, що їхнє формування передусім зумовлено зміною матково-плацентарного кровообігу, що призводить до метаболічних порушень. До важливих етіологічних причин виникнення ЗРП також належать соціально-біологічні фактори, вплив наркотичних речовин, недостатнє харчування, зловживання алкоголем, тютюнопаління, а також вживання кумарину або дериватів. Фактором ризику виникнення ЗРП також є немолодий вік матері.

За останні десятиліття як клінічні, так й експериментальні дослідження встановили, що ЗРП, спричинена впливом несприятливого середовища матки, є фактором ризику розвитку гіпертензії, а також різноманітних захворювань дорослих. Існує безліч доказів, що підтверджують зв'язок ЗРП із підвищеним ризиком розвитку гіпертензії у дорослих, однак механізми, що лежать в основі цих процесів, залишаються нез'ясованими. Як у клінічних, так і фундаментальних наукових дослідженнях підтверджено теорію внутрішньоутробного програмування артеріальної гіпертензії у дорослих. Тому у багатьох країнах розроблено програми профілактики ЗРП. Наукові дослідження свідчать про тісний взаємозв'язок між соціальною адаптацією і народженням дітей з низькою масою тіла.

Відсутність зниження перинатальної захворюваності та смертності при ЗРП свідчить про труднощі, що зумовлені поліетіологічними чинниками та певними патогенетичними механізмами зазначеного ускладнення. На сьогодні тривають пошуки ефективної патогенетично обґрунтованої терапії цієї патології, що свідчить про необхідність подальших досліджень, а розроблення та впровадження підходів до профілактики ЗРП дозволить покращити перинатальні наслідки розродження.

**Ключові слова:** вагітність, затримка росту плода, фактори ризику, патогенез, акушерські та перинатальні ускладнення.

Fetal growth retardation (FGR) takes a significant place among the causes of child morbidity and mortality, and is also an important medical and social problem due to a wide range of pregnancy complications and negative consequences

in the postnatal period [1–4, 8, 14]. FGR is manifested by a violation of the development of fetus in the mother's womb. In more than half of cases of neonatal mortality that occur in the world every year, there are cases of FGR, premature

birth and congenital malformations and are both a leading problem of perinatal medicine and an important medical and social problem [6, 10, 14, 15, 36, 42, 43].

FGR occurs in approximately 5–15% of pregnancies and is often seen in combination with other pregnancy complications such as preeclampsia (PE) [3, 5, 6, 9, 47]. Arbeille P. and co-authors noted a ten-fold increase in perinatal mortality in the group of newborns with FGR, and the frequency of fetal distress in this group was 50% [29]. Hypoglycemia, hypocalcemia, polycythemia, and hypothermia occur often in this contingent of newborns. After prematurity FGR ranks 2nd among the causes of death of infants [11, 13]. The frequency of FGR in antenatal fetal death reaches 20%, and in premature pregnancy – from 15% to 22% [1, 7, 11, 16].

The causes of FGR can be conditionally divided into several groups. First, these are conditions associated with pathology on the part of the mother (hypertension, preeclampsia, heart pathology, excessive weight gain, diabetes, obesity, diseases of the kidneys and lungs, connective tissue, hemoglobinopathy, a long period of infertility, miscarriages in the anamnesis, the birth of children with FGR in previous pregnancies, the mother's young age, the mother's intake of beta-blockers, antimetabolites of folic acid, anticonvulsants, indirect anticoagulants, tetracyclines and other drugs, insufficient nutrition during pregnancy, smoking and alcoholism of the mother, drug addiction, a short interval between pregnancies, the presence of negative production factors, such as overheating, hypothermia, mental stress, antiphospholipid syndrome in the mother due to the formation of placental thrombosis and platelet aggregation, in particular in women with arterial hypertension, multiple pregnancy, prenatal infections).

As it is known, cardiovascular pathology (CVP) takes the first place among extragenital diseases [1, 23], and arterial hypertension (AH) takes the leading place in the structure of causes of perinatal morbidity and mortality. Hypertension contributes to the development of long-term vascular and metabolic disorders and complications of pregnancy and childbirth in future [23, 40, 43, 44]. Hypertensive disorders of pregnancy, in turn, are associated with accelerated cardiovascular aging and more diverse cardiovascular conditions than previously appreciated [1, 44].

It is worth noting that an increase in blood pressure during pregnancy in most cases is accompanied by a normal course of pregnancy, and a moderate increase in pressure can be considered as a physiological mechanism for maintaining the necessary level of fetoplacental blood circulation and preparation for childbirth, as well as an element of the general process of adaptation of a woman's body to pregnancy [1, 23, 41, 44]. The frequency of hypertension in pregnant women ranges from 5 to 30% [1, 20].

Recent studies have established that it is chronic arterial hypertension (CAH) that causes a number of pathological changes in a pregnant woman's body, in particular, it increases the risk of developing FGR. Maternal prognosis in pregnant women with CAH in the absence of obstetric complications is quite favorable in most cases [1, 3, 21, 22, 24, 34]. However, the extremely large number of complications during pregnancy and childbirth against the background of the disease, the presence of which is noted by almost all researchers, determines the significant risk of pregnancy and childbirth for both the mother and the fetus.

Research results have established that even moderate CAH, which develops in the 1st trimester, represents an increased risk of developing cerebrovascular disorders and complications of the normal course of pregnancy [1, 43, 44]. To date, models for predicting placental dysfunction (PD) in pregnant women with a mild degree of chronic obstructive pulmonary disease have been proposed. Thus, to predict such complications in the first trimester of pregnancy, the degree of nocturnal decrease in blood pressure (BP), the mass of the myocardium of the left ventricle, the time index of daytime blood pressure and the level of malondialdehyde should be determined. To predict them in the II trimester, it is necessary to determine the degree of nocturnal decrease in BP and the level of malondialdehyde [11, 29].

The placental blood circulation decreases due to changes in the functioning of the cardiovascular system in pregnant women with chronic obstructive pulmonary disease. At the same time, a number of compensatory mechanisms aimed at restoring placental perfusion are included. The placenta begins to produce a number of pressor factors, which include vasoactive substances of the endothelium: nitric oxide and prostacyclins (vasodilators), and endothelin, thromboxane, fibronectin (vasoconstrictors). Violation of the normal ratio between these factors in CAH is accompanied by dysregulation of vascular tone and leads to PD [19–24, 31, 33, 37, 45].

In connection with the changes in the functioning of uteroplacental and fetoplacental vessels, adaptive mechanisms are shifted at all levels, which leads to the occurrence of PD. These shifts contribute to disruption of transport, trophic, endocrine, metabolic and antitoxic function of the placenta, and subsequently to the pathology of a fetus and newborn. In case of changes in the mother-placenta-fetus system and the occurrence of disorders of the uteroplacental blood circulation, a violation of the arterial blood flow and venous outflow from the intervillous space develops, the rheological and coagulation properties of the blood of the mother and fetus change (hypercoagulation, hyperaggregation and increased viscosity), occurs due to a decrease in capillary blood flow in the chorionic villi [32, 34, 37].

A decrease in blood pressure in the intervillous space in combination with an imbalance of prostanoids leads to thrombus formation, hypercoagulation, increased blood viscosity, fibrin deposition, decreased microcirculation and the development of ischemia [18, 20, 34, 35, 37]. Hypertension in pregnant women is also accompanied by pronounced changes in the immunological properties of blood, which underlie the pathogenesis of the development of hemolytic disease of a fetus and newborn [35, 38]. To date, a correlation has been established between blood pressure indicators and dopplerometry data. Thus, BP changes detected during daily monitoring are accompanied by corresponding blood flow velocity violations in the vessels of the uterus and umbilical cord [44, 45].

The variability of blood pressure also affects the formation of pregnancy complications. In pregnant women with PD, it was higher and showed the higher amplitude of oscillations. Long-term BP variability was also higher in patients with complicated pregnancy. Thus, high long-term variability of systolic blood pressure (SBP) at the end of the second trimester of pregnancy can be a predictor of the development of preeclampsia and disorders in the mother-placenta-fetus system in pregnant women with normal BP values [21, 24].

At the beginning of research, the concept of FGR was considered only as an extreme degree of disturbances in the mother-placenta-fetus system and the main clinical manifestation of which was considered to be a decrease in body weight of newborns below the 10th percentile relative to gestational age. Thus, the expansion of knowledge about the pathogenesis of PD and FGR made it possible to establish that the basis of its formation is primarily caused by changes in the uteroplacental blood circulation, which lead to metabolic disorders [2, 7, 8, 11, 16, 25–28, 37, 45].

The asymmetric form occurs mainly in the II and III trimesters of pregnancy against the background of secondary PD and is associated with insufficient nutritional substrate for the fetus. The etiology, pathogenesis, diagnosis, and approaches to the treatment of FGR continue to be studied actively, and many fundamental studies performed from different positions are dedicated to the study of this problem [7, 11, 12, 18]. It is known that physiological transformation with remodeling of the utero-placental spiral arteries is the key to successful placentation and normal function of the placenta. This is a complex process that includes, but is not limited to, a complex interaction between maternal decidual immune cells and invasive trophoblasts in the uterine wall. During normal pregnancy, the smooth muscle cells of the arterial sheath of the uteroplacental spiral arteries are replaced by the invasion of trophoblasts and fibrinoid and the diameter of the artery increases 5–10 times [2, 8, 21].

During the II and III trimesters of pregnancy the placenta is an organ that develops rapidly and has numerous changes in this structure, as well as in the fetus. Despite the relatively short stay of the placenta in a woman's body, it should be considered the most important organ of pregnancy. The main functions of the placenta include: exchange between mother and fetus, endocrine activity, barrier and protective activity as well as fetal programming [17, 21]. Placenta-related fetal growth retardation occurs mainly due to insufficient remodeling of the uterine spiral arteries that supply the placenta in early pregnancy. The result of improper perfusion is cellular stress in placental tissues, which leads to selective suppression of protein synthesis and decreased cell proliferation [18, 31].

Also, factors related to the placenta itself: insufficient mass of the placenta and its structural abnormalities (infarcts, fibrosis, calcinosis, vascular thrombosis, inflammatory changes), placental detachment, placental malformations, certain variants of placenta localization are no less important in the formation of FGR. An absolute or relative decrease in the mass of the placenta causes FGR. Therefore, vascular pathology of the placenta, partial premature detachment of the placenta, placenta previa, placenta accreta, placental infarctions and placental hemangiomas contribute to the development of fetal hypotrophy [2, 3, 8, 16, 18, 25–28].

A decrease in the area of placenta, determined by ultrasound examination, is a symptom of early diagnosis of FGR [12, 26, 30]. In late pregnancy, a relative decrease in the mass and function of placenta can inhibit the growth of a fetus [28, 33, 37]. Congenital anomalies of the placenta, such as a single umbilical artery, have been identified as the cause of some cases of FGR [11]. Several studies demonstrate less trophoblastic invasion of spiral arteries of the placental bed, which was accompanied by thinning and fibrinoid degeneration of the inner lining of these arteries, as well as acute atheroscle-

rosis [3, 11]. These processes lead to violation of contractile function of blood vessels, narrowing of their lumen, and, as a result, a decrease in the placental blood flow.

The localization of the placenta also affects the FGR. Placenta previa, even without bleeding, is already a risk factor, since low placentation is not optimal for ensuring uteroplacental blood circulation [25–27, 33]. In a twin pregnancy, the relative weight of the placenta to the weight of fetuses is lower than in a singleton pregnancy. That is why FGR occurs more often in multiple pregnancies [7, 11].

Socio-biological factors (low socio-economic and educational level of the mother, adolescence, living in a mountainous area, out-of-wedlock pregnancies) are also important etiological reasons for the occurrence of FGR. The consumption of narcotic substances can be accompanied by the occurrence of FGR due to insufficient nutrition. In mothers who smoke, symmetric hypotrophy of fetuses occurs due to a decrease in uteroplacental blood flow and impaired oxygenation of the fetus [18, 29, 47]. As is known, alcohol abuse, as well as the use of coumarin or hydantoin derivatives leads to specific dysmorphic changes in combination with fetal growth disorders. Some authors found a serious increase in the risk of FGR, which is associated with the consumption of one or two doses of alcohol per day [7, 11, 48].

The mother's advanced age is a risk factor for the occurrence of FGR [11]. According to the results of the study, it was established that the age of the mother has no correlation with the FGR, provided that the mothers' hypertension and other accompanying pathology were controlled and corrected [7]. It has also been proven that under the condition of correction of possible complications of pregnancy, the age of the mother is not related to the frequency of FGR [1, 7]. For a long time, low maternal weight was considered a risk factor for FGR. There is some controversy here; however, maternal malnutrition may play a role in the development of FGR. The study of the mass of newborns whose pregnancy lasted during starvation indicates a low impact of such food restriction on fetal development [7].

However, limiting protein consumption after 26 weeks of pregnancy does not affect fetal development. Decreased nutrition in pregnant women may be due to limited gastrointestinal absorption caused by such pathology as Crohn's disease or ulcerative colitis. In general, these cases do not affect the frequency of occurrence of FGR.

Over the past decades, both clinical and experimental studies have shown that fetal growth retardation caused by adverse effects of the uterine environment is a risk factor for hypertension as well as various diseases in adults. This observation shaped and informed the now widely accepted theory of the origins of health and disease (DOHaD). There is a large body of evidence supporting the association of FGR with an increased risk of hypertension in adults, but the mechanisms underlying this correlation remain unclear. Both clinical and fundamental scientific studies confirm the theory of intrauterine programming of arterial hypertension in adults [49]. Therefore, in many countries, programs for the prevention of FGR have been developed. Scientific studies confirm the close relationship between social adaptation and the birth of children with low birth weight [11, 27, 39, 47].

Based on modern literature data, it is possible to distinguish three main groups of factors that lead to the development of FGR. Maternal risk factors include the age of the pregnant woman, socio-economic status, obstetrical and gynecologi-

cal factors, racial and ethnic characteristics, as well as constitutional characteristics. Special attention is paid to somatic diseases of the mother, namely hypertension, autoimmune diseases, anemia, chronic cardiopulmonary diseases, chronic kidney diseases, diabetes with vascular changes, chronic and acute infections, etc., as well as complications of pregnancy.

Uteroplacental risk factors: placental infarcts, placental development abnormalities, placental abruption, placenta accreta, hemangiomas, low placentation, placenta previa, and placental mosaicism. Among fetal risk factors, the following are distinguished: constitutional (genetic features, gender), chromosomal anomalies, defects and anomalies of fetal development, intrauterine infections, multiple pregnancy. Thus, the range of reasons for the occurrence of FGR in pregnant women is quite wide, among which the presence of somatic diseases deserves special attention.

Scientific data on the influence of certain factors on fetal growth disorders do not provide a comprehensive answer to the aspects of this problem, however, there is a certain depen-

dence between the influence of these factors and the occurrence of FGR. During the analysis of international clinical guidelines and modern articles that consider the problem of FGR, it was noted that the diagnostic approaches coincide in most of them. That is why it is necessary to emphasize the need for careful anamnesis collection in the pre-gravid stage or in the 1st trimester of pregnancy in order to assess the risk factors of FGR and take timely preventive measures.

However, despite the progress achieved in recent years in the prevention of gestational pathology, the problem of optimal prevention of the occurrence of FGR is still far from being solved. The absence of a reduction in perinatal morbidity and mortality with FGR indicates difficulties caused by polyetiological factors and certain pathogenetic mechanisms of this complication. Today, the search for an effective pathogenetically justified therapy for this pathology continues, which indicates the need for further research. The development and implementation of approaches to the prevention of FGR will improve the perinatal consequences of childbirth.

### Information about the authors

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

ORCID: 0000-0002-8932-230X

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

ORCID: 0000-0002-3183-4556

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

ORCID: 0000-0002-0501-6752

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

ORCID: 0000-0002-9235-0205

**Puchkov Volodymyr A.** – MD, PhD, Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University. *E-mail: docpva1972@gmail.com*

ORCID: 0000-0003-4393-5079

**Shevchenko Anna O.** – MD, PhD, Assistant of Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University. *E-mail: shevchenkoa0202@gmail.com*

ORCID: 0000-0002-7883-2873

**Kolokot Natalia G.** – MD, Assistant of Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University. *E-mail: kissa1199@gmail.com*

ORCID: 0000-0001-7825-1801

### Відомості про авторів

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

ORCID: 0000-0002-8932-230X

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

ORCID: 0000-0002-3183-4556

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

ORCID: 0000-0002-0501-6752

**Павлоченко Михайло Іванович** – канд. мед. наук, доц., кафедра акушерства і гінекології, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет. *E-mail: dr\_pavol@ukr.net*

ORCID: 0000-0002-9235-0205

**Пучков Володимир Анатолійович** – канд. мед. наук, доц., кафедра акушерства і гінекології, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет. *E-mail: docpva1972@gmail.com*

ORCID: 0000-0003-4393-5079

**Шевченко Анна Олександрівна** – канд. мед. наук, асистентка, кафедра акушерства і гінекології, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет. *E-mail: shevchenkoa0202@gmail.com*

ORCID: 0000-0002-7883-2873

**Колокот Наталя Григорівна** – асистентка, кафедра акушерства і гінекології, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет. *E-mail: kissa1199@gmail.com*

ORCID: 0000-0001-7825-1801

## REFERENCES

- Krut YuYa, Deinichenko OV. Risk factors for fetal growth retardation in pregnant women with arterial hypertension. *Healthy women*. 2019;1(137):88-91. doi: 10.15574/HW.2019.137.88.
- Gaccioli F, Lager S. Placental Nutrient Transport and Intrauterine Growth Restriction. *Front Physiol*. 2016;7:40. doi: 10.3389/fphys.2016.00040.
- Levytska K, Higgins M, Keating S, Melamed N, Walker M, Sebire NJ, Kingdom JC. Placental Pathology in Relation to Uterine Artery Doppler Findings in Pregnancies with Severe Intrauterine Growth Restriction and Abnormal Umbilical Artery Doppler Changes. *Am J Perinatol*. 2017;34(5):451-7. doi: 10.1055/s-0036-1592347.
- Miller SL, Huppi PS, Mallard C. The consequences of fetal growth restriction on brain structure and neurodevelopmental outcome. *J Physiol*. 2016;594(4):807-23. doi: 10.1113/JP271402.
- Armengaud JB, Zydzorczyk C, Siddeek B, Peyter AC, Simeoni U. Intrauterine growth restriction: Clinical consequences on health and disease at adulthood. *Reprod Toxicol*. 2021;99:168-76. doi: 10.1016/j.reprotox.2020.10.005.
- Xiao C, Wang Y, Fan Y. Bioinformatics Analysis Identifies Potential Related Genes in the Pathogenesis of Intrauterine Fetal Growth Retardation. *Evol Bioinform Online*. 2022;18:11769343221112780. doi: 10.1177/11769343221112780.
- Unterscheider J, O'Donoghue K, Malone FD. Guidelines on fetal growth restriction: a comparison of recent national publications. *Am J Perinatol*. 2015;32(4):307-16. doi: 10.1055/s-0034-1387927.
- Mifsud W, Sebire NJ. Placental pathology in early-onset and late-onset fetal growth restriction. *Fetal Diagn Ther*. 2014;36(2):117-28. doi: 10.1159/000359969.
- Garcia-Manau P, Mendoza M, Bonacina E, Martin-Alonso R, Martin L, Palacios A, et al. The Fetal Growth Restriction at Term Managed by Angiogenic Factors Versus Feto-Maternal Doppler (GRAFD) Trial to Avoid Adverse Perinatal Outcomes: Protocol for a Multicenter, Open-Label, Randomized Controlled Trial. *JMIR Res Protoc*. 2022;11(10):e37452. doi: 10.2196/37452.
- Rabinovich A, Tsemach T, Novack L, Mazor M, Rafaelli-Yehudai T, Staretz-Chacham O, et al. Late preterm and early term: when to induce a growth restricted fetus? A population-based study. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2018;31(7):926-32. doi: 10.1080/14767058.2017.1302423.
- Vayssière C, Sentilhes L, Ego A, Bernard C, Cambourieu D, Flamant C, et al. Fetal growth restriction and intra-uterine growth restriction: guidelines for clinical practice from the French College of Gynaecologists and Obstetricians. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2015;193:10-8. doi: 10.1016/j.ejogrb.2015.06.021.
- Ganzevoort W, Mensing Van Charante N, Thilaganathan B, Pefumo F, Arabin B, Bilardo CM, et al. How to monitor pregnancies complicated by fetal growth restriction and delivery before 32 weeks: post-hoc analysis of TRUFFLE study. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2017;49(6):769-77. doi: 10.1002/uog.17433.
- Queensland Health. Queensland Clinical Guidelines. Term small for gestational age newborn baby. Guideline No. MN22.16-V6-R27. Queensland Health. 2022. Available from: <http://www.health.qld.gov.au/qcg>.
- Figueras F, Gratacos E. An integrated approach to fetal growth restriction. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2017;38:48-58. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2016.10.006.
- Nardoza LM, Caetano AC, Zamarian AC, Mazzola JB, Silva CP, Mar al VM, et al. Fetal growth restriction: current knowledge. *Arch Gynecol Obstet*. 2017;295(5):1061-77. doi: 10.1007/s00404-017-4341-9.
- Davydova IU, Limanskaya A, Dvulit M, Ogorodnyk A. Placental syndromes at high risk pregnancy considerably of endothelial dysfunction: modern concepts and methods of correction. *Health Woman*. 2015;5(101):83-6.
- Ortega MA, Fraile-Martínez O, García-Montero C, Sáez MA, Álvarez-Mon MA, Torres-Carranza D, et al. The Pivotal Role of the Placenta in Normal and Pathological Pregnancies: A Focus on Preeclampsia. *Fetal Growth Restriction, and Maternal Chronic Venous Disease*. *Cells*. 2022;11(3):568. doi: 10.3390/cells11030568.
- Cindrova-Davies T, Fogarty NME, Jones CJP, Kingdom J, Burton GJ. Evidence of oxidative stress-induced senescence in mature, post-mature and pathological human placentas. *Placenta*. 2018;68:15-22. doi: 10.1016/j.placenta.2018.06.307.
- Ovcharuk W. Clinical and pathogenetic aspects of diagnosis and prevention of placental dysfunction [dissertation]. Ternopil: Horbachevsky Ternopil National Medical University; 2017. 183 p.
- Makarenko MV. The role of the fetoplacental system in the development of fetal growth retardation syndrome [dissertation]. Kharkiv: Kharkiv National Medical University; 2015. 299 p.
- Staff AC, Fjeldstad HE, Fosheim IK, Moe K, Turowski G, Johnsen GM, et al. Failure of physiological transformation and spiral artery atherosclerosis: their roles in preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. 2022;226(2S):S895-906. doi: 10.1016/j.ajog.2020.09.026.
- Labarrere CA, DiCarlo HL, Bammerlin E, Hardin JW, Kim YM, Chaemsaitong P, et al. Failure of physiologic transformation of spiral arteries, endothelial and trophoblast cell activation, and acute atherosclerosis in the basal plate of the placenta. *Am J Obstet Gynecol*. 2017;216(3):287.e1-16. doi: 10.1016/j.ajog.2016.12.029.
- Bhavina K, Radhika J, Pandian SS. VEGF and eNOS expression in umbilical cord from pregnancy complicated by hypertensive disorder with different severity. *Biomed Res Int*. 2014;2014:982159. doi: 10.1155/2014/982159.
- Bian Z, Shixia C, Duan T. First-Trimester Maternal Serum Levels of sFLT1, PGF and ADMA Predict Preeclampsia. *PLoS One*. 2015;10(4):e0124684. doi: 10.1371/journal.pone.0124684.
- Melnik JM, Shlyahina AA. Early predictors of placental dysfunction. *Health Woman*. 2016;8(114):25-8.
- Miranda J, Rodriguez-Lopez M, Triunfo S, Sairanen M, Kouru H, Parra-Saavedra M, et al. Prediction of fetal growth restriction using estimated fetal weight vs a combined screening model in the third trimester. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2017;50(5):603-11. doi: 10.1002/uog.17393.
- Zhang S, Regnault TR, Barker PL, Botting KJ, McMillen IC, McMillan CM, et al. Placental adaptations in growth restriction. *Nutrients*. 2015;7(1):360-89. doi: 10.3390/nu7010360.
- Costa MA. The endocrine function of human placenta: an overview. *Reprod Biomed Online*. 2016;32(1):14-43. doi: 10.1016/j.rbmo.2015.10.005.
- Arbeille P, Perrotin F, Salihaigic A, Stahle H, Lancac J, Platt LD. Fetal Doppler Hypoxic index for the prediction of abnormal fetal heart rate at delivery in chronic fetal distress. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2005;121(2):171-7. doi: 10.1016/j.ejogrb.2004.11.032.
- Mure an D, Rotar IC, Stamatian F. The usefulness of fetal Doppler evaluation in early versus late onset intrauterine growth restriction. Review of the literature. *Med Ultrason*. 2016;18(1):103-9. doi: 10.11152/mu.2013.2066.181.dop.
- Burton GJ, Jauniaux E. Pathophysiology of placental-derived fetal growth restriction. *Am J Obstet Gynecol*. 2018;218(2S):S745-61. doi: 10.1016/j.ajog.2017.11.577.
- Konkov D. The expression of sPECAM-1 and sVCAM-1 in the genesis of gestational endotheliopathy. In: Abstract book of the 17th World Congress of the Academy of Human Reproduction [Internet]. 2017 March 15-18; Rome. Rome: The International Academy of Human Reproduction; 2017. Available from: <http://hr2017.humanreproducademy.org/abstractbook/pdf/abs5679.pdf>.
- Herman LV. Optymizatsiia diahnostryky ta likuvannia platsentarnoi dysfunktsii u vahitnykh z nevynoshuvanniam [dissertation]. Chernivtsi: Bukovinian State Medical University; 2015. 153 p.
- Konkov DG, Zaporozhan VM, Grinevich VN. Abnormal spiral artery remodelling in the decidual segment during gestational endotheliopathy. In: Proceedings of the 3rd European Conference on Biology and Medical Sciences. Vienna: Vienna: East West Association for Advanced Studies and Higher Education; 2014. p. 76-81.
- Bamfo JE, Odibo AO. Diagnosis and management of fetal growth restriction. *J Pregnancy*. 2011;2011:640715. doi: 10.1155/2011/640715.
- Sharma D, Shastri S, Sharma P. Intrauterine Growth Restriction: Antenatal and Postnatal Aspects. *Clin Med Insights Pediatr*. 2016;10:67-83. doi: 10.4137/CMPed.S40070.
- Basystyi OV. Morphofunctional changes in the placenta of pregnant with Intrauterine growth retardation. *Health Woman*. 2016;8(114):55-8. doi: 10.15574/HW.2016.114.55.
- Egorova JA, Zabolotnov VA, Rybalka AN. The intrauterine development of the fetus in perinatal medicine (review). *Health Woman*. 2015;4(100):48-51. doi: 10.15574/HW.2015.100.48.
- Kolokot NG. Improvement of fetus growth restriction diagnostics in pregnant women by means of biochemical markers that characterize the disorder of stress-adaptation. *Zaporozhye Med J*. 2018;20(2):231-5. doi: 10.14739/2310-1210.2018.02.125275.
- Korostil MO, Chorna OO. Fetal growth retardation in term and premature pregnancy. *Obstet Gynecol Gen*. 2016;(1):20-3.
- Kosilova SY. Obstetrical and perinatal complications as risk factors of fetal growth retardation. *Bukovinian Med Herald*. 2016;20(2):48-50.
- Khlibovska OI, Ovcharuk W, Dzyvchak VH. Pregnancy and delivery in women with fetal growth retardation. *Actual Probl Pediatr, Obstet Gynecol*. 2014;(1):168-70.
- Yanyuta GS, Savka TR, Basystyi OV. Intrauterine growth restriction: diagnosis and perinatal complications. *Health Woman*. 2016;9(115):99-102. doi: 10.15574/HW.2016.115.99.
- Deinichenko OV, Krut YY, Siusiuka VG, Kyryliuk OD, Boguslavskaya NY, Shevchenko AO. Peculiarities of blood flow in the uterine arteries, factors of angiogenesis, hormonal profile and their relationships in pregnant women with hypertension. *Reprod Health Woman*. 2021;(9-10):33-8. doi: 10.30841/2708-8731.9-10.2021.252586.
- Deinichenko O, Krut Y. Angiogenesis factors and placental hormones in the first trimester of pregnancy of women with arterial hypertension of stage 1 and 2 with further fetal growth retardation. *J Educ Health Sport*. 2019;9(9):1037-48. doi: 10.5281/zenodo.3463041.
- Korzeniewski SJ, Romero R, Chaiworapongsa T, Chaemsaitong P, Kim CJ, Kim YM, et al. Maternal plasma angiogenic index-1 (placental growth factor/soluble vascular endothelial growth factor receptor-1) is a biomarker for the burden of placental lesions consistent with uteroplacental underperfusion: a longitudinal case-cohort study. *Am J Obstet Gynecol*. 2016;214(5):629.e1-17. doi: 10.1016/j.ajog.2015.11.015.
- Colson A, Sonveaux P, Debiève F, Sterrucci-Perri AN. Adaptations of the human placenta to hypoxia: opportunities for interventions in fetal growth restriction. *Hum Reprod Update*. 2021;27(3):531-69. doi: 10.1093/humupd/dmaa053.
- Gramellini D, Folli MC, Raboni S, Vadora E, Meriardi A. Cerebral-umbilical Doppler ratio as a predictor of adverse perinatal outcome. *Obstet Gynecol*. 1992;79(3):416-20.
- Bhunu B, Riccio I, Intapad S. Insights into the Mechanisms of Fetal Growth Restriction-Induced Programming of Hypertension. *Integr Blood Press Control*. 2021;14:141-52. doi: 10.2147/IBPC.S312868.

Стаття надійшла до редакції 13.03.2023. – Дата першого рішення 16.03.2023. – Стаття подана до друку 10.04.2023

УДК 618.146-006.52-022-085.277.3

# Ефективність місцевого лікування ВПЛ-асоційованої патології шийки матки у жінок за допомогою вагінального гелю на основі *Coriolus versicolor*

*Джерело:* Serrano L, López AC, González SP, Palacios S, Dexeus D, Centeno-Mediavilla C, Coronado P, de la Fuente J, López JA, Vanrell C, Cortés J. Efficacy of a *Coriolus versicolor*-Based Vaginal Gel in Women With Human Papillomavirus-Dependent Cervical Lesions: The PALOMA Study. *J Low Genit Tract Dis.* 2021 Apr 1;25(2):130-136. doi: 10.1097/LGT.0000000000000596. PMID: 33746195; PMCID: PMC7984756.

*Матеріал адаптовано і підготовлено А. А. Сухановою*

Вірус папіломи людини (ВПЛ) є однією з найпоширеніших груп вірусів. До групи ризику інфікування ВПЛ можна віднести практично всіх людей, які живуть статевим життям. Численні дослідження свідчать про значну поширеність ВПЛ високого онкогенного ризику, особливо серед жінок віком до 30 років. Перебіг папіломавірусної інфекції залежить від стану імунної системи та може бути транзиторним, латентним або персистувальним. Значна роль належить стану місцевого імунітету і вагінальної мікробіоти. Тривала персистенція ВПЛ у тканинах органів нижнього відділу генітального тракту провокує розвиток передракових та ракових процесів.

**Мета дослідження:** оцінювання ефективності вагінального гелю на основі грибів *Coriolus versicolor* у лікуванні уражень шийки матки низького ступеня, спричинених ВПЛ.

**Матеріали та методи.** У даному дослідженні взяли участь 91 ВПЛ-позитивна жінка з ураженнями низького ступеня за результатами мазка за Папаніколау, що регулярно проходили кольпоскопію.

Жінок рандомізували (у співвідношенні 1:1:1) на три групи лікування: лікування за схемою А, лікування за схемою Б та контрольна група (підхід вичікувальної тактики).

**Результати.** Позаяк стан імунної системи багато в чому визначає характер перебігу ВПЛ-інфекції, сучасний підхід до лікування ВПЛ-асоційованих захворювань передбачає застосування місцевої інтравагінальної противірусної та імунomodulatory терапії, яка сприяє елімінації збудників та забезпечує повноцінну епітелізацію шийки матки, знижуючи частоту рецидивів, що зберігає репродуктивне здоров'я жінок.

Відсоток пацієнок із результатами мазка за Папаніколау та даними послідовної кольпоскопії у межах норми через 6 міс був значно вищий у групі лікування, ніж у контрольній групі (84,9% порівняно з 64,5% відповідно;  $p=0,031$ ), причому ця різниця була навіть більш помітною у підгрупі ВПЛ-інфікованих жінок з високим ризиком (87,8% порівняно з 56,0% для групи лікування та контрольної групи відповідно;  $p=0,003$ ).

Значні відмінності також спостерігалися через 3 міс у загальній вибірці (78,0% порівняно з 54,8% для групи лікування та контрольної групи відповідно;  $p=0,023$ ) і підгрупі ВПЛ-інфікованих жінок з високим ризиком (79,5% порівняно з 52,0% відповідно;  $p=0,017$ ).

**Висновки.** Лікування за допомогою вагінального гелю на основі грибів *Coriolus versicolor* продемонструвало більшу клінічну користь, ніж стандартний підхід з вичікувальною тактикою, що застосовується у клінічній практиці для пацієнок із сумарним та високим ризиком інфікування ВПЛ, з погляду його ефективності для лікування пов'язаних з ВПЛ уражень шийки матки та виведення всіх штамів ВПЛ з організму через один шестимісячний період.

**Ключові слова:** ефективність, вагінальний гель, *Coriolus versicolor*, вірус папіломи людини, ураження шийки матки, епітелізація, здоров'я піхви, кліренс.

## Effectiveness of local treatment of HPV-associated cervical pathology in women with vaginal gel based on *Coriolus versicolor*

Human papillomavirus (HPV) is one of the most common groups of viruses. Almost all sexually active people can be included in the risk group of HPV infection. Numerous studies indicate a significant prevalence of HPV with a high oncogenic risk, especially among women under 30 years of age. The course of HPV depends on the state of the immune system and can be transient, latent or persistent. A significant role belongs to the state of local immunity and vaginal microbiota. Long-term persistence of HPV in the tissues of the lower part of the genital tract organs provokes the development of precancer and cancer processes.

**The objective:** to evaluate the effectiveness of a vaginal gel based on *Coriolus versicolor* in the treatment of low-grade cervical lesions caused by HPV.

**Materials and methods.** This study involved 91 HPV-positive women with low-grade pap smear lesions who had regular colposcopy.

Women were randomized (in a 1:1:1 ratio) to three treatment groups: A treatment, B treatment, and a control group (expectant approach).

**Results.** Since the state of the immune system largely determines the course of HPV infection, the modern approach to the treatment of HPV-associated diseases involves the use of local intravaginal antiviral and immunomodulatory therapy, which promotes the elimination of pathogens and ensures full epithelization of the cervix, reducing the frequency of recurrence, which preserves women's reproductive health.

The percentage of patients with a normal Pap smear and serial colposcopy in 6 months was significantly higher in the treatment group than in the control group (84.9% vs. 64.5%, respectively;  $p=0.031$ ; this difference was even more prominent in the high-risk subgroup of HPV-infected women (87.8% vs. 56.0% for the treatment and control groups, respectively;  $p=0.003$ ). Significant differences were also observed at 3 months in the overall sample of patients (78.0% vs. 54.8% for the treatment and control groups, respectively;  $p=0.023$ ) and the subgroup of high-risk HPV-infected women (79.5% vs. 52.0%, respectively;  $p=0.017$ ).

**Conclusions.** Treatment with a *Coriolus versicolor* vaginal gel has demonstrated greater clinical benefit than a standard expectant approach in clinical practice for patients with total and high risk of HPV infection for the treatment efficacy of HPV-related cervical lesions and removal of all HPV strains from the organism after one six-month period.

**Keywords:** effectiveness, vaginal gel, *Coriolus versicolor*, human papilloma virus, cervical lesions, epithelization, vaginal health, clearance.

Сьогодні є актуальною проблема діагностики та лікування захворювань, спричинених вірусом папіломи людини (ВПЛ), у зв'язку зі збільшенням захворюваності та високим онкогенним потенціалом даного збудника.

Щорічно у світі, згідно з даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, діагностується близько 2,5–3 млн випадків папіломавірусної інфекції. Більше 600 млн людей на планеті інфіковані вірусом папіломи людини [1, 2].

Ризик інфікування ВПЛ існує у будь-якому віці. Протягом життя сексуально активної жінки ризик інфікування становить 50–80%. Більше 80% жінок інфікуються ВПЛ вже через два роки після початку статевого життя. Найчастіше ВПЛ виявляють у підлітків та молодих жінок, які ведуть активне статеве життя. У віці від 30 до 35 років небезпека персистенції ВПЛ збільшується у 10 разів [3]. Численні дослідження свідчать про значну поширеність ВПЛ високого онкогенного ризику серед жінок віком до 30 років [4]. Факторами ризику, які суттєво збільшують небезпеку інфікування ВПЛ, є ранній вік початку статевого життя, три або більше статевих партнерів, супутні генітальні інфекції, куріння, порушення імунітету та ін. [5, 6].

ВПЛ – це висококонтагіозний ДНК-вмісний вірус, який має низку особливостей: є епітеліальним типом вірусу – інфікує шкіру та слизові оболонки; асоційований з онкологічними захворюваннями – є причиною виникнення раку шийки матки, анального раку, папіломатозу гортані; спричинює невиношування вагітності [7, 8].

На сьогодні відомо про більше ніж 200 типів ВПЛ. Розрізняють ВПЛ високоонкогенного ризику – типи 16, 18, 26, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 53, 56, 58, 59, 66, 68, 73, 82 (зумовлюють неопластичні зміни та є причиною виникнення раку шийки матки); та ВПЛ низькоонкогенного ризику – типи 6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 72, 81 (які є причиною доброякісних змін та аногенітальних бородавок) [9, 10].

У більшості жінок, які інфіковані ВПЛ високоонкогенного ризику, серйозні ускладнення розвиваються вкрай рідко. Перебіг ВПЛ залежить від стану імунної системи та може бути транзиторним, латентним і персистувальним. У 70–80% спостережень перебіг може

бути транзиторним, у цьому випадку нерідко відбувається спонтанна елімінація збудника [2].

Латентний перебіг характеризується відсутністю клінічних та морфологічних змін при виявленні ДНК вірусу. У цій ситуації потрібне спостереження та постійний контроль стану епітелію шийки матки, піхви та вульви. ВПЛ здатний доволі довго персистувати у багат шаровому плоскому епітелії та за сприятливих умов, таких, як дефіцит імунітету, зумовлювати рецидив захворювання. У 20–30% випадків персистенції ВПЛ спостерігається прогресування захворювання [11].

ВПЛ має певні властивості, за допомогою яких він вводить в оману імунну систему людини, що дає йому змогу тривало персистувати, а саме: реплікаційний цикл обмежений епітелієм, немає віремії, цитолізу та запалення, наявна локальна імуносупресія за рахунок вірусних білків [12].

Доведено, що тривала персистенція ВПЛ призводить до розвитку передракових та ракових змін. Наявність високоонкогенних типів ВПЛ та їхня персистенція протягом 2 років різко підвищує ризик розвитку цервікальної інтраепітеліальної неоплазії (CIN) та раку шийки матки [13, 14].

При ВПЛ-асоційованих захворюваннях, як і при інших хронічних процесах з тривалою персистенцією вірусів, закономірно розвиваються імунodefіцитні стани, які можуть бути зумовлені недостатністю різних ланок імунної системи. Саме стан імунного захисту організму впливає на можливість реінфекції та результат тривалої персистенції ВПЛ [15].

За допомогою багаточисленних досліджень у пацієнтів, інфікованих ВПЛ, фіксують достовірні зміни у мікробіоценозі піхви та в імунній системі на системному та локальному рівнях, що дозволяє використовувати консервативні методи лікування, які пришвидшують регресування даної патології [16–18].

ВПЛ інфікує проліферувальні епітеліальні клітини базального шару епітелію. Інфікування епідермісу відбувається через мікропошкодження, глибина яких досягає базального шару. Для розвитку інфекційного процесу достатньо поодиноких вірусних частинок [19].

Реплікація вірусу відбувається лише у клітинах базального шару, а в клітинах інших шарів епідермісу



вірусні частини лише персистують [20]. Отже, клітини базального шару епідермісу є постійним джерелом інфікування інших епітеліальних клітин. Необхідність нормалізації біоценозу піхви не викликає сумнівів.

При інфікуванні ВПЛ та інтраепітеліальних цервікальних неоплазіях розвивається дисфункція, як Т-системи, так і В-системи імунітету, спостерігається дефект системи інтерферонів та зміна балансу як про-, так і протизапальних цитокінів.

Незважаючи на низький ризик прогресування до раку шийки матки, багато жінок відчувають негативні емоційні реакції та навіть тривалий психологічний дистрес, пов'язаний із ВПЛ-позитивним діагнозом та патологічними результатами цитологічного дослідження мазків [21, 22]. Якщо до цього додати те, що стандартною стратегією лікування цього стану, особливо у випадках уражень низького ступеня, є вичікувальна тактика, такий підхід може стати тривалим і складним як для жінок, так і для їхніх лікарів.

Отже, безпечний та нехірургічний спосіб лікування, який може сприяти загоєнню уражень низького ступеня та підвищити кліренс вірусу, може бути дуже корисним за цих обставин [23, 24].

Під час вибору консервативного лікування треба враховувати широкий терапевтичний спектр дії лікарського засобу на імунну систему, особливо на стан місцевого імунітету. Патогенетично обґрунтованим є використання імуномодуляторів з протівірусною та антипроліферативною дією.

Заслуговує на особливу увагу дослідження PALOMA, у якому визначали ефективність вагінального гелю на основі *Coriolus versicolor* у жінок із залежними від ВПЛ ураженнями шийки матки.

Rapiloscage (Procure Health, Валенсія, Іспанія) – це вагінальний гель на основі грибів *Coriolus versicolor*, який поєднує в собі інгредієнти з відомими властивостями, такими, як зволоження, регенерація тканин і збалансування мікрофлори піхви (гіалуронова кислота, центелла азійська, алое вера та олігосахарид  $\alpha$ -глюкан) [6, 24, 25] з іншими інгредієнтами з доведеним загоювальним ефектом щодо ВПЛ-залежних уражень шийки матки [8, 26–29].

Було висунуто гіпотезу, що інтеграція ВПЛ може бути зведена до мінімуму шляхом зменшення поверхні, на якій може відбуватися мітоз, шляхом повторної епітелізації [11, 12]. З іншого боку, стан мікробіому піхви відіграє вирішальну роль у персистенції або кліренсі вірусів, що спричинюють місцеві інфекції [21–23]. Поліпшення реепітелізації та відновлення мікрофлори піхви спостерігалось у попередніх пілотних дослідженнях із застосуванням вагінального гелю Rapiloscage як у безсимптомних здорових жінок, так і у ВПЛ-позитивних пацієнток без уражень шийки матки [24, 25, 30].

Крім того, було продемонстровано, що комбінація грибів *C. versicolor* і екстракту німу індукуює місцеву імунну відповідь як у дослідженнях *in vitro*, так і на тваринних моделях, перешкоджаючи онкогенному впливу ВПЛ [16, 17, 19, 34].

**Мета дослідження:** оцінювання ефективності вагінального гелю Rapiloscage у лікуванні уражень шийки матки низького ступеня, спричинених ВПЛ.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Було проведено багатоцентрове відкрите рандомізоване контрольоване дослідження з паралельними групами за участю жінок із ураженнями низького ступеня за результатами цитологічного дослідження, спричиненими інфекцією ВПЛ, які проходили послідовну кольпоскопію і зверталися до гінеколога у період з липня 2016 р. до січня 2018 р. (дослідження PALOMA, №NCT04002154). У дослідженні взяли участь дев'ять іспанських лікарень (4 державні і 5 приватних). Дослідження проводили відповідно до принципів Гельсінської декларації та рекомендацій належної клінічної практики.

У даному дослідженні взяли участь 91 ВПЛ-позитивна жінка з ураженнями низького ступеня за результатами мазка за Папаніколау, що регулярно проходили кольпоскопію.

Жінок рандомізували (у співвідношенні 1:1:1) на три групи лікування: лікування за схемою А, лікування за схемою Б та контрольна група (підхід вичікувальної тактики).

Лікування за схемою А включало використання вагінального гелю Rapiloscage один раз на день, бажано перед сном, протягом 21 дня поспіль з паузою у 7 днів протягом першого місяця; на наступному етапі лікування проводили через день (за винятком періоду менструації) протягом 6 міс.

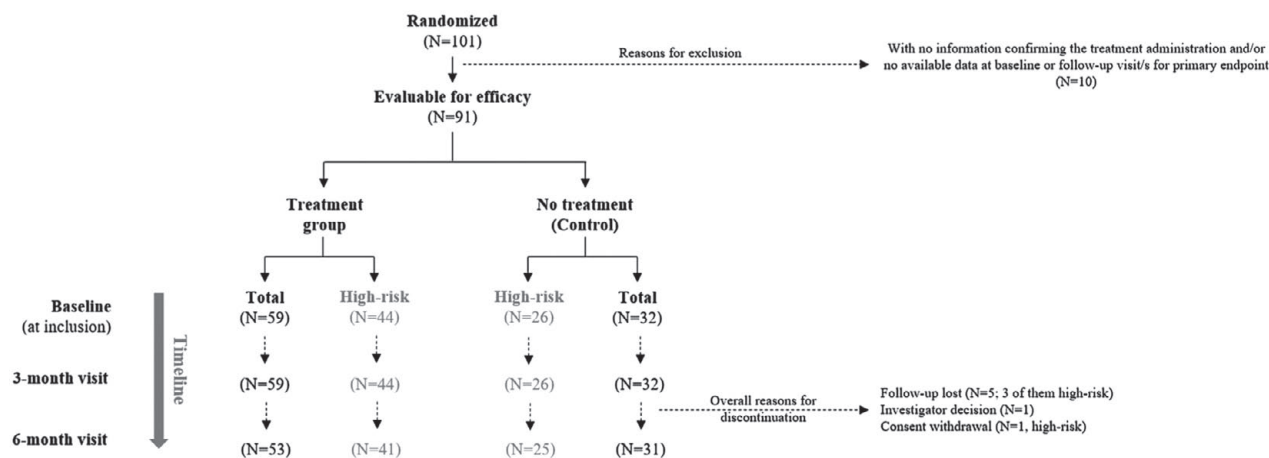
Схема Б була подібна до схеми А, за винятком того, що чергування циклів «лікування протягом 21 дня поспіль/пауза у 7 днів» тривало 3 міс (замість одного), а етап лікування через день тривав до 3 міс.

Рандомізацію проводили за допомогою централізованого, згенерованого комп'ютером рандомізаційного списку. Незважаючи на те що статеві стосунки не були заборонені, наполегливо рекомендувалося використання презервативів. Не допускалося проведення спринцювань і застосування вагінальних дезодорантів.

Клінічно значущі типи ВПЛ ідентифікували за допомогою технології полімеразної ланцюгової реакції. Як мазок за Папаніколау, так і скринінгові тести на ВПЛ проводились централізовано незалежним дослідником у лабораторії Інституту клітинних і молекулярних досліджень (Instituto de Estudios Celulares y Moleculares), Луго, Іспанія. На відміну від цих досліджень, кольпоскопію проводили у лікарні, до якої звернулася пацієнтка, за участю відповідного місцевого дослідника.

Ступінь реепітелізації слизової оболонки шийки матки оцінювали за допомогою кольпоскопії, а кількісне оцінювання проводили за п'ятибальною шкалою Лайкерта (де оцінку 1 прирівнювали до сильної ектопії та кровотечі, а оцінку 5 – до відсутності ектопії).

Ступінь задоволеності пацієнток вагінальним гелем Rapiloscage оцінювали за семибальною шкалою Лайкерта, а дані щодо задоволеності згрупували таким чином: задоволені (1–3 бали), ані задоволені, ані незадоволені (4 бали) і незадоволені (5–7 балів). Повний збір даних проводили на вихідному рівні та через 3 і 6 міс лікування.



**Рис. 1. Блок-схеми, що демонструють досліджувані групи, загальну кількість пацієток та частку ВПЛ-інфікованих жінок з високим ризиком, а також часову шкалу**

**РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ**

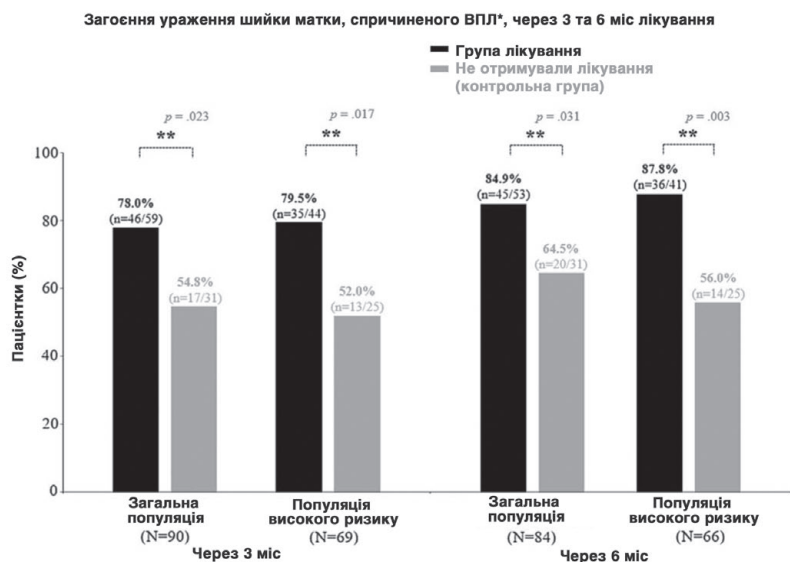
Дані 91 зі 101 пацієтки, рандомізованих для участі у дослідженні, були доступні для проведення оцінювання ефективності, а саме: дані 59 пацієток, що отримували лікування (44 з яких вважали пацієтками з ВПЛ високого ризику) та дані 32 пацієток контрольної групи (26 з яких вважали пацієтками з ВПЛ високого ризику) (рис. 1).

Характеристики пацієток групи лікування та контрольної групи були повністю зіставними на вихідному рівні: переважно жінки європеїдної раси (93,4% від загальної кількості) із середнім віком 40,5 року (СВ = 7,9 року) і середнім індексом маси тіла 22,8 кг/м<sup>2</sup> (СВ = 3,4 року; таблиця).

Використання вагінального гелю сприяє загоєнню ураження шийки матки, спричиненого ВПЛ. Відсоток пацієток із результатами мазка за Папаніколау

**Демографічні та клінічні характеристики пацієток**

Показник	Група лікування	Контрольна група (яка не отримувала лікування)	p
<i>Вік</i>			0,249
Кількість, доступна при проведенні оцінювання	59	32	
Середній (СВ) вік, роки	41,4 (8,2)	38,8 (7,0)	
<i>Раса</i>			0,679
Кількість, доступна при проведенні оцінювання	59	32	
Європеїдна, n (%)	56 (94,9)	29 (90,6)	
Латиноамериканське походження, n (%)	3 (5,1)	3 (9,4)	
<i>Індекс маси тіла</i>			0,179
Кількість, доступна при проведенні оцінювання	56	31	
Середнє (СВ), кг/м <sup>2</sup>	22,8 (3,6)	22,8 (3,3)	
<i>Попередні вагітності</i>			0,312
Кількість, доступна при проведенні оцінювання	20	10	
Середнє (СВ)	2,2 (1,2)	1,6 (1,0)	
<i>Попередні викидні</i>			0,921
Кількість, доступна при проведенні оцінювання	20	10	
Середнє (СВ)	0,5 (0,7)	0,4 (0,5)	
<i>Вагінальні пологи</i>			0,776
Кількість, доступна при проведенні оцінювання	20	8	
Середнє (СВ)	1,7 (0,9)	1,1 (0,6)	
<i>Пологи шляхом кесарева розтину</i>			0,778
Кількість, доступна при проведенні оцінювання	19	8	
Середнє (СВ)	0,4 (0,7)	0,4 (0,5)	
<i>Статеві стосунки протягом останнього місяця</i>			0,295
Кількість, доступна при проведенні оцінювання	59	32	
Середнє (СВ)	4,9 (5,8)	5,0 (5,5)	



**Рис. 2. Загосня ВПЛ-залежних уражень шийки матки через 3 та 6 міс лікування у загальній популяції пацієнток та у ВПЛ-інфікованих жінок з високим ризиком**

\* – Результати цитологічного дослідження і послідовної кольпоскопії у межах норми.  
 \*\* –  $\chi^2$ -тест. Дані для однієї ВПЛ-інфікованої пацієнтки з високим ризиком були відсутні.

та даними послідовної кольпоскопії у межах норми через 6 міс був значно вищий у групі лікування, ніж у контрольній групі, причому ця різниця була навіть більш помітною у підгрупі ВПЛ-інфікованих жінок з високим ризиком.

#### Лікування ураження шийки матки, спричиненого ВПЛ

Відсоток пацієнток із результатами мазка за Папаніколау та даними послідовної кольпоскопії у межах норми через 6 міс був значно вищий у групі лікування, ніж у контрольній групі (84,9% порівняно з 64,5% відповідно;  $p = 0,031$ ; рис. 2), причому ця різниця була навіть більш помітною у підгрупі ВПЛ-інфікованих жінок з високим ризиком (87,8% порівняно з 56,0% для групи лікування та контрольної групи відповідно;  $p = 0,003$ ).

Значні відмінності також спостерігалися через 3 міс у загальній вибірці (78,0% порівняно з 54,8% для групи лікування та контрольної групи відповідно;  $p = 0,023$ ) і підгрупі ВПЛ-інфікованих жінок з високим ризиком (79,5% порівняно з 52,0% відповідно;  $p = 0,017$ ).

#### Реепітелізація шийки матки

Показник реепітелізації шийки матки у пацієнток, які отримували лікування, через 6 міс (середнє значення = 4,5 [SD = 0,7];  $p = 0,001$ ) значно покращився порівняно з вихідним

рівнем (середнє значення = 4,2 [SD = 0,9]) (рис. 3).

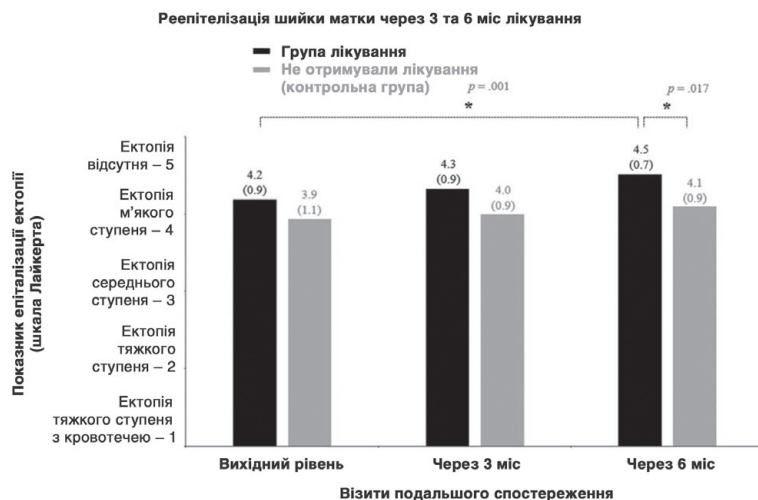
Під час візиту через 6 міс показник значно підвищився серед пацієнток групи лікування порівняно з пацієнтками контрольної групи (середнє = 4,1 [SD = 0,9];  $p=0,017$ ). Тенденція до більшого відсотка пацієнток без ектопії спостерігалася при застосуванні вагінального гелю Раріосаре (45,8% на вихідному рівні порівняно з 62,3% через 6 міс) порівняно з контрольною групою (37,5% на вихідному рівні порівняно з 35,5%).

Під час візиту через 3 міс спостерігалася значні відмінності між відсотком пацієнток без ектопії у групі лікування порівняно з контрольною групою (52,5% порівняно з 40,6%;  $p = 0,013$ ).

#### Вагінальне здоров'я

Порівняно з вихідним рівнем відсоткова відмінність показника вагінального здоров'я через 3 та 6 міс подальшого спостереження була чисельно вищою у групі лікування (середня відсоткова відмінність 2,5% [SD = 13,1] під час візиту через 3 міс та 3,7% [SD = 15,2] під час візиту через 6 міс) порівняно з контрольною групою (-0,1% [SD = 10,8],  $p = 0,249$  та -1,3% [SD = 12,3],  $p = 0,067$  відповідно). У групі лікування спостерігалася тенденція до покращення стану вагінального здоров'я порівняно з вихідним рівнем (у 41,4% та 42,3% жінок спостерігалось покращення під час візиту через 3 міс та 6 міс відповідно) порівняно з контрольною групою (31,3% та 29,0% відповідно).

Приблизно 30% жінок іспанського походження віком молодше 30 років – носії ВПЛ. ВПЛ є першочерговим фактором розвитку раку шийки матки.



**Рис. 3. Відмінності у показниках реепітелізації шийки матки (шкала Лайкерта) на вихідному рівні та під час візитів через 3 та 6 міс. Значення виражаються як середнє разом із СВ (у дужках)**

\* –  $\chi^2$ -тест.

Це дослідження мало на меті визначити, чи дає лікування за допомогою вагінального гелю Papilocare кращі результати, ніж стандартна вичікувальна тактика, для сприяння загоєнню уражень шийки матки низького ступеня, які є першим етапом у природній динаміці розвитку раку шийки матки. Крім того, лікування раку шийки матки ставить під серйозну загрозу репродуктивне здоров'я жінок.

У систематичному Кокранівському огляді продемонстрували, що ризик передчасних пологів вище у жінок з цервікальною внутрішньоепітеліальною неоплазією, який збільшувався при лікуванні методами ексцизії та абляції [7]. Отже, варіанти лікування у даному випадку є суперечливими, оскільки вибір ексцизійного або аблятивного підходу може призвести до негативного впливу на репродуктивну функцію, проте відсутність лікування та моніторинг захворювання без проведення будь-яких заходів призводить до прогресування ураження до високого ступеня у 12 зі 100 жінок.

Однак на підставі результатів цього дослідження було продемонстровано значну ефективність у лікуванні дисплазії епітелію шийки матки легкого ступеня за допомогою вагінального гелю Papilocare (у 8 із 10 жінок спостерігалась позитивна динаміка лікування, а саме – цитологія шийки матки у межах норми).

Що найбільш цікаво, так це те, що вагінальний гель Papilocare впливає на ВПЛ високого онкогенного ризику [31, 32].

Крім того, більшість учасниць були задоволені лікуванням, а прихильність до лікування перевищила 90%. Тим не менше, наше дослідження має певні обмеження:

1) відсутність інформації про фактори, що призводять до прогресування ВПЛ-інфекції шийки матки до

раку, такі, як куріння (у цьому дослідженні не брали участі пацієнтки зі статусом курця),

2) слід зазначити, що ми використовували цитологічне дослідження разом з послідовною кольпоскопією для оцінювання загоєння уражень.

Біопсію у рамках дослідження не проводили, оскільки у всіх жінок спостерігались цитологічні зміни низького ступеня при показниках кольпоскопії у межах норми або зміни 1-го ступеня, і лікування проводилось згідно з рекомендаціями настанов, а також через те, що проведення біопсії може впливати на природний перебіг ураження. Незважаючи на це, ризик розвитку майбутніх уражень і цервікальної інтраепітеліальної неоплазії залишається, якщо залишковим підтипом ВПЛ є підтип високого ризику онкогенності.

## ВИСНОВКИ

Лікування за допомогою вагінального гелю Papilocare продемонструвало більшу клінічну користь, ніж стандартний підхід з вичікувальною тактикою, що застосовується у клінічній практиці для пацієнток із сумарним та високим ризиком інфікування ВПЛ, з погляду його ефективності для лікування пов'язаних з ВПЛ уражень шийки матки та виведення всіх штамів ВПЛ з організму через один шестимісячний період. Було продемонстровано адекватну безпеку та переносимість і додаткові переваги, такі, як більш значна реепітелізація та відновлення мікрофлори піхви, зниження стресу та висока прихильність до лікування.

Використання інтравагінально препаратів з проти-вірусною та імуномодулювальною дією сприяє елімінації ВПЛ, знижує ймовірність його персистенції та виникнення рецидивів захворювання, зберігає репродуктивне здоров'я жінок.

## Відомості про автора

**Суханова Ауріка Альбертівна** – д-р мед. наук, проф., кафедра акушерства, гінекології і репродуктології, Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ; тел.: (044) 411-92-33. *E-mail: a.sukhanova@gmail.com*  
ORCID: 0000-0001-7387-3994

## Information about the author

**Sukhanova Aurika A.** – MD, PhD, DSc, Professor, Department of Obstetrics, Gynecology and Reproduction, P. L. Shupyk National University of Health Care of Ukraine, Kyiv; tel.: (044) 411-92-33. *E-mail: a.sukhanova@gmail.com*  
ORCID: 0000-0001-7387-3994

## ПОСИЛАННЯ

- World Health Organization. Human papillomavirus (HPV) and cervical cancer [Internet]. Geneva: WHO; 2020. Available from: [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/human-papillomavirus-\(hpv\)-and-cervical-cancer](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/human-papillomavirus-(hpv)-and-cervical-cancer).
- Bruni L, Diaz M, Castellsagué X, Ferrer E, Bosch FX, de Sanjosé S. Cervical human papillomavirus prevalence in 5 continents: meta-analysis of 1 million women with normal cytological findings. *J Infect Dis.* 2010;202(12):1789-99. doi: 10.1086/657321.
- Muñoz N, Bosch FX, de Sanjosé S, Herrero R, Castellsagué X, Shah KV, et al. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med.* 2003;348(6):518-27. doi: 10.1056/NEJMoa021641.
- Tang Y, Zheng L, Yang S, Li B, Su H, Zhang LP. Epidemiology and genotype distribution of human papillomavirus (HPV) in Southwest China: a cross-sectional five years study in non-vaccinated women. *Viol J.* 2017;14(1):84. doi: 10.1186/s12985-017-0751-3.
- Oakeshott P, Aghaizu A, Reid F, Howell-Jones R, Hay PE, Sadiq ST, et al. Frequency and risk factors for prevalent, incident, and persistent genital carcinogenic human papillomavirus infection in sexually active women: community based cohort study. *BMJ* 2012;344:e4168. doi: 10.1136/bmj.e4168.
- Riera M, Rupérez B, Lázaro I. Effect of a multi-ingredient vaginal gel on clearance and/or cytology normalization in high-risk HPV positive patients. *J Low Genit Tract Dis.* 2020;24:16.
- Kyrgiou M, Koliopoulos G, Martin-Hirsch P, Arbyn M, Prendiville W, Paraskevidis E. Obstetric outcomes after conservative treatment for intraepithelial or early invasive cervical lesions: systematic review and meta-analysis. *Lancet.* 2006;367(9509):489-98. doi: 10.1016/S0140-6736(06)68181-6.
- Cortés J, de Santiago J, Cos A. Efficacy of a multi-ingredient vaginal gel in repairing HPV-dependent cervical lesions in real-life: interim analysis. Poster presented at the ASCCP, Scientific Meeting on Anogenital & HPV-Related Diseases. 2020 March 31 - April 03; Orlando. Orlando; 2020.
- Wheeler CM, Hunt WC, Joste NE, Key CR, Quint WG, Castle PE. Human papillomavirus genotype distributions: implications for vaccination and cancer screening in the United States. *J Natl Cancer Inst.* 2009;101(7):475-87. doi: 10.1093/jnci/djn510.
- Muñoz N, Castellsagué X, Berrington de González A, Gissmann L. Chapter 1: HPV in the etiology of human cancer. *Vaccine.* 2006;24 Suppl 3:S3/1-10. doi: 10.1016/j.vaccine.2006.05.115.

11. Workowski KA, Berman SM. Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted diseases treatment guidelines. *MMWR Recomm Rep* 2006;55(RR-11):62-7.
12. Stanley M. Immune responses to human papillomavirus. *Vaccine*. 2006;24 Suppl 1:S16-22. doi: 10.1016/j.vaccine.2005.09.002.
13. Wheeler CM, Kjaer SK, Sigurdsson K, Iversen OE, Hernandez-Avila M, Perez G, et al. The impact of quadrivalent human papillomavirus (HPV; types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like particle vaccine on infection and disease due to oncogenic nonvaccine HPV types in sexually active women aged 16-26 years. *J Infect Dis*. 2009;199(7):936-44. doi: 10.1086/597309.
14. Matsumoto K, Oki A, Furuta R, Maeda H, Yasugi T, Takatsuka N, et al. Predicting the progression of cervical precursor lesions by human papillomavirus genotyping: a prospective cohort study. *Int J Cancer*. 2011;128(12):2898-910. doi: 10.1002/ijc.25630.
15. Kanodia S, Da Silva DM, Kast WM. Recent advances in strategies for immunotherapy of human papillomavirus-induced lesions. *Int J Cancer*. 2008;122(2):247-59. doi: 10.1002/ijc.23252.
16. Mitra A, MacIntyre DA, Lee YS, Smith A, Marchesi JR, Lehne B, et al. Cervical intraepithelial neoplasia disease progression is associated with increased vaginal microbiome diversity. *Sci Rep*. 2015;5:16865. doi: 10.1038/srep16865.
17. Audirac-Chalifour A, Torres-Poveda K, Bahena-Román M, Téllez-Sosa J, Martínez-Barnetche J, Cortina-Ceballos B, et al. Cervical Microbiome and Cytokine Profile at Various Stages of Cervical Cancer: A Pilot Study. *PLoS One*. 2016;11(4):e0153274. doi: 10.1371/journal.pone.0153274.
18. Kyrgiou M, Mitra A, Moscicki AB. Does the vaginal microbiota play a role in the development of cervical cancer? *Transl Res*. 2017;179:168-82. doi: 10.1016/j.trsl.2016.07.004.
19. Egawa N, Egawa K, Griffin H, Doorbar J. Human Papillomaviruses; Epithelial Tropisms, and the Development of Neoplasia. *Viruses*. 2015;7(7):3863-90. doi: 10.3390/v7072802.
20. Ho GY, Bierman R, Beardsley L, Chang CJ, Burk RD. Natural history of cervicovaginal papillomavirus infection in young women. *N Engl J Med*. 1998;338(7):423-8. doi: 10.1056/NEJM199802123380703.
21. McBride E, Tatar O, Rosberger Z, Rockcliffe L, Marlow LAV, Moss-Morris R, et al. Emotional response to testing positive for human papillomavirus at cervical cancer screening: a mixed method systematic review with meta-analysis. *Health Psychol Rev*. 2021;15(3):395-429. doi: 10.1080/17437199.2020.1762106.
22. Thangarajah F, Einzmann T, Bergauer F, Patzke J, Schmidt-Petruschkat S, Theune M, et al. Cervical screening program and the psychological impact of an abnormal Pap smear: a self-assessment questionnaire study of 590 patients. *Arch Gynecol Obstet*. 2016;293(2):391-8. doi: 10.1007/s00404-015-3821-z.
23. Need for safe, non-surgical treatment for clearing human papilloma virus (HPV). Available from: <https://livbio.co.uk/need-for-safe-non-surgical-treatment-for-clearing-human-papilloma-virus-hpv/>.
24. Lee JH, Kim HL, Lee MH, You KE, Kwon BJ, Seo HJ, Park JC. Asiaticoside enhances normal human skin cell migration, attachment and growth in vitro wound healing model. *Phytomedicine*. 2012;19(13):1223-7. doi: 10.1016/j.phymed.2012.08.002.
25. Møller MS, Goh YJ, Viborg AH, Andersen J, Klaenhammer T, Svensson B, Hachem MA. Recent insight in  $\alpha$ -glucan metabolism in probiotic bacteria. *Biologia* 2014;69:713-21. doi: 10.2478/s11756-014-0367-7.
26. Gaslain Y, Cortés J, Dexeus D. Effect of a multi-ingredient vaginal gel in high-risk HPV infected patients: results of different studies. *J Low Genit Tract Dis*. 2020;24:15-6.
27. Marín OE, Vázquez Caamaño MP, Porto QM. Efficacy of a Coriolus versicolor-based vaginal gel in high-risk HPV+ women. Preliminary results [Internet]. 2018 Oct 2-6; Sydney. Sydney: 32nd International Papillomavirus Conference, IPVC; 2018. Available from: [https://ipvc2018.org/PublishingImages/abstract-information/ipvc-2018-submitted-abstracts/IPVC18\\_-\\_All\\_abstracts\\_for\\_website.pdf](https://ipvc2018.org/PublishingImages/abstract-information/ipvc-2018-submitted-abstracts/IPVC18_-_All_abstracts_for_website.pdf).
28. Gajino SC. Use and results of a Coriolus versicolor-based vaginal gel in women HPV+ and/or abnormal pap smear attended in a regional Spanish hospital. Preliminary analysis [Internet]. 2018 Oct 2-6; Sydney. Sydney: 32nd International Papillomavirus Conference, IPVC; 2018. Available from: [https://ipvc2018.org/PublishingImages/abstract-information/ipvc-2018-submitted-abstracts/IPVC18\\_-\\_All\\_abstracts\\_for\\_website.pdf](https://ipvc2018.org/PublishingImages/abstract-information/ipvc-2018-submitted-abstracts/IPVC18_-_All_abstracts_for_website.pdf).
29. Rupérez RM, Lázaro BI. Coriolus versicolor vaginal gel in the treatment of high-risk positive HPV patients [Internet]. European Research Organization on Genital Infection and Neoplasia (EUROGIN); 2018 Dec 2-5; Lisbon. Lisbon; 2018. Available from: <https://www.eurogin.com/content/dam/Informa/eurogin/2018/pdf/Abstracts-Part3.pdf>.
30. Palacios S, Losa F, Dexeus D, Cortés J. Beneficial effects of a Coriolus versicolor-based vaginal gel on cervical epithelization, vaginal microbiota and vaginal health: a pilot study in asymptomatic women. *BMC Womens Health*. 2017;17(1):21. doi: 10.1186/s12905-017-0374-2.
31. Galvez J Rodríguez Nogales A Vezza T, et al. Effect of a non-hormonal Coriolus versicolor vaginal gel among positive-HPV women with no colposcopy cervical lesions. A pilot study [Internet]. Poster presentation. European Research Organization on Genital Infection and Neoplasia (EUROGIN). 2017 October 8-11; Amsterdam. Amsterdam; 2017. Available from: <https://secure.key4events.com/key4register/AbstractList.aspx?e=612&preview=1&aig=1&i=15955>.
32. Gaslain Y, Cortés J, Dexeus D. Evaluation of the immunomodulatory properties of a Coriolus versicolor-based vaginal gel in an in vitro human vaginal epithelium model test. Cape Town: Poster presentation at the 31st International Papillomavirus Society; 2017 Feb 28 -2017 March 4.
33. Gálvez J Vezza T Garrido-Mesa J. Evaluation of the immunomodulatory properties of a Coriolus versicolor-based gel after its topical administration in the vagina of mice. International Papillomavirus Society. 2015 Sept 17-21, Lisbon. Lisbon: Poster presented at the 30th International Papillomavirus Conference; 2015.
34. Gálvez J, Vezza T, Garrido-Mesa J, et al. Comparative study of the immunomodulatory properties of different Coriolus versicolor-based formulations administered orally or topically in the vagina in healthy mice [Internet]. European Research Organization on Genital Infection and Neoplasia (EUROGIN). 2016 June 15-18; Salzburg. Salzburg; 2016. Available from: <https://www.eurogin.com/content/dam/Informa/eurogin/previous/EUROGIN-2016.pdf>.

*Стаття надійшла до редакції 19.04.2023. – Дата першого рішення 24.04.2023. – Стаття подана до друку 24.05.2023*

# Зменшення акушерського травматизму за рахунок підвищення еластичності пологових шляхів

С. І. Жук<sup>1</sup>, С. М. Сальніков<sup>1</sup>, Л. Д. Захурдаєва<sup>3</sup>, Ю. М. Лакно<sup>1,2</sup>, К. І. Дерба<sup>1,2</sup>, Д. Дж. Андреїшина<sup>1,2</sup>

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

<sup>2</sup>КНП «Київський міський пологовий будинок № 2»

<sup>3</sup>БМЦ «Лелека», м. Київ

**Мета дослідження:** оцінювання терапевтичного ефекту вагінального гелю, який містить гіалуронову кислоту та декаметоксин, у профілактиці зменшення акушерських травм пологових шляхів під час пологів, а також для покращення перебігу післяпологового періоду.

**Матеріали та методи.** Проведено аналіз перебігу вагінальних пологів у головному передлежанні плода 500 роділей, які відбулись у комунальному некомерційному підприємстві «Київський міський пологовий будинок № 2» протягом 2021–2022 рр.

До основної групи увійшли 250 вагітних, яким під час пологів і у післяпологовий період застосовували вагінальний гель, що містить декаметоксин, гіалуронат натрію та молочну кислоту. До групи порівняння включено 250 вагітних, у яких під час пологів і у післяпологовий період зазначений гель не застосовували.

**Результати.** Середній вік пацієнток основної групи та групи порівняння становив відповідно  $28,92 \pm 1,32$  та  $27,17 \pm 1,56$  року. В обох групах переважали першороділлі – 157 (62,80%) жінок в основній групі, 158 (63,20%) – у групі порівняння; вдруге народили 93 (37,20%) та 92 (36,80%) особи відповідно. Відзначено тенденцію до зменшення часу другого періоду пологів у жінок основної групи щодо групи порівняння. Частота епізіотомій була в 1,63 раза більш низькою в основній групі, ніж у групі порівняння ( $p < 0,05$ ), травм м'яких тканин під час пологів – в 1,32 раза (109 (43,60%) та 144 (57,60%) жінок відповідно;  $p = 0,002$ ).

Протягом тижня у післяпологовий період кількість пацієнток, які відзначали дискомфорт у ділянці піхви та промежини, була у 2,49 раза менше в основній групі (59 (23,60%) осіб), ніж у групі порівняння (147 (58,80%) породілей;  $p < 0,001$ ), з больовими відчуттями – в 1,85 раза (88 (35,20%) та 163 (65,20%) жінок відповідно;  $p < 0,001$ ). Сто тридцять дві (52,80%) жінки групи порівняння повідомили про обмеження їхньої повсякденної діяльності через зазначені симптоми, що було в 2,16 раза більше, ніж в основній групі (61 (24,40%) породілей;  $p < 0,001$ ).

**Висновки.** Застосування вагінального гелю, який містить гіалуронову кислоту та декаметоксин, під час пологів та у післяпологовий період з метою профілактики акушерських травм та покращення перебігу післяпологового періоду є ефективним, що привело до зменшення в 1,32 раза частки жінок із розривами піхви та промежини ( $p < 0,05$ ) та в 1,63 раза зниження частоти проведення епізіотомій ( $p < 0,05$ ) та покращення перебігу післяпологового періоду.

**Ключові слова:** пологи, акушерський травматизм, післяпологовий період, ускладнення, розрив промежини, профілактика, гіалуронат натрію.

## Reduction of obstetric injuries by increasing of the birth canal elasticity

S. I. Zhuk, S. M. Salnikov, L. D. Zakhurdayeva, Yu. M. Lakhno, K. I. Derba, D. D. Andreishyna

**The objective:** to evaluate the therapeutic effect of a vaginal gel containing hyaluronic acid and decamethoxine for the prevention of obstetric injuries reduction of the birth canal during childbirth, as well as to improve the course of the postpartum period.

**Materials and methods.** An analysis of the course of vaginal births in the fetal head presentation of 500 births that took place in the communal non-commercial enterprise «Kyiv City Maternity Hospital No. 2» during 2021–2022 was carried out.

The main group included 250 pregnant women who were given a vaginal gel containing decamethoxine, sodium hyaluronate and lactic acid during childbirth and in the postpartum period. The comparison group consisted of 250 pregnant women who did not use the specified gel during childbirth and in the postpartum period.

**Results.** The average age of patients in the main and the comparison group was  $28.92 \pm 1.32$  and  $27.17 \pm 1.56$  years, respectively. In both groups, primiparous women prevailed – 157 (62.80%) persons in the main group, 158 (63.20%) – in the comparison group, 93 (37.20%) and 92 (36.80%) women had the second labor respectively. There was a tendency to decrease the time of the second period of labor in women of the main group compared to the comparison group. The frequency of episiotomy was 1.63 times lower in the main group than in the comparison group ( $p < 0.05$ ), the rate of soft tissue injuries in childbirth – 1.32 times lower (109 (43.60%) and 144 (57.60%) women respectively;  $p = 0.002$ ).

During the week of the postpartum period, the number of patients with discomfort in the vagina and perineum was 2.49 times less in the main group (59 (23.60%) persons) than in the comparison group (147 (58.80%) women;  $p < 0.001$ ), with pain – 1.85 times (88 (35.20%) and 163 (65.20%) individuals respectively;  $p < 0.001$ ). 132 (52.80%) women of the comparison group

complained on the limitations in their daily activities due to the mentioned symptoms, which was 2.16 times more than in the main group (61 (24.40%) persons;  $p < 0.001$ ).

**Conclusions.** The use of vaginal gel, which contains hyaluronic acid and decamethoxine, during childbirth and in the postpartum period for prevention of obstetric injuries and improvement the course of the postpartum period is effective, which led to a 1.32-fold decrease of women with vaginal and perineal tears ( $p < 0.05$ ) and 1.63 times – the frequency of episiotomy ( $p < 0.05$ ) and improvement of the course of the postpartum period.

**Keywords:** childbirth, obstetric trauma, postpartum period, complications, perineal rupture, prevention, sodium hyaluronate.

Пологовий травматизм є актуальною проблемою сучасного акушерства, вирішення якої вимагає нових комплексних підходів. Пологова травма промежини – це пошкодження шкіри, м'язів промежини, а також анального сфінктера та анального епітелію під час пологів [1]. Протягом останнього десятиліття спостерігається зростання частоти пошкоджень промежини під час пологів [2]. Поширеність таких травм становить 0,25–6%, серед першороділей – 1,4–16%, повторнороділей – 0,4–2,7% [3].

Відомо, що розриви пологових шляхів, особливо розриви промежини III та IV ступенів, асоціюються з болем, дискомфортом та значно впливають на якість життя [3]. У довготерміновій перспективі розриви пологових шляхів, особливо розриви промежини, призводять до розладів функції тазового дна [3], нетримання сечі, пролапсу статевих органів, нетримання калу, а також повторних травм під час наступних пологів [4]. У 35–60% пацієток з травмами анального сфінктера під час пологів виникає анальне або калове нетримання у майбутньому [3]. Разом з іншими симптомами, такими, як диспареунія та біль у промежині, це призводить до психосоціальних проблем [5].

Аналіз літературних джерел продемонстрував, що найбільш поширеними факторами ризику розривів промежини III та IV ступенів є перші пологи, етнічна приналежність матері, великий плід для гестаційного віку та певні втручання, що використовуються під час пологів, наприклад інструментальні пологи, та ін. [1, 3, 6]. За даними дослідження S. Mahgoub et al., основними незалежними факторами травми сфінктера є:

- перші пологи (скориговане відношення шансів (ORa) = 4,19, 95% довірчий інтервал (CI): 3,03–5,84;  $p < 0,001$ ),
- попередній кесарів розтин (ORa=5,59, 95% CI: 3,68–8,44;  $p < 0,001$ ),
- висота дна матки більше 32 см (ORa=1,35, 95% CI: 1,03–1,77;  $p = 0,03$ ),
- гестаційний діабет або цукровий діабет (ORa=1,76, 95% CI: 1,22–2,46;  $p = 0,002$ ),
- маса тіла дитини при народженні більше 3500 г (ORa=1,48, 95% CI: 1,17–1,87;  $p = 0,001$ ),
- оперативні вагінальні пологи (ORa=1,81, 95% CI: 1,18–2,86;  $p = 0,007$ ),
- використання додаткових інструментів під час пологів або акушерського повороту (ORa=1,93, 95% CI: 1,05–3,30;  $p = 0,02$ ) [7].

За результатами наукового пошуку стосовно запобігання травмам пологових шляхів у Кохранівській базі наукової літератури, MEDLINE та ін., який охопив 50 досліджень із загальною кількістю 17 221 пацієнтка, встановлено, що жодне втручання під час пологів не було ефективним щодо попередження травм промежини. Проте деякі методики під час вагітності,

наприклад масаж промежини, може запобігти її розривам порівняно із відсутністю будь-якого втручання (RR = 0,69, 95% CI: 0,54–0,87;  $p < 0,01$ ) [8].

Саме комплекс заходів може бути спрямований на зниження частоти травм пологових шляхів. Серед них – психологічний контакт та спілкування з пацієнткою, доступність візуального оцінювання стану промежини, рука на голові плода, захист промежини. Два останні фактори, за результатами досліджень О. В. Rasmussen et al., є значущими у запобіганні травм анального сфінктера [9].

Дослідження V. Aasheim et al. свідчать, що профілактичні методи з різним ступенем ефективності та часто залежні від паритету включали: допологовий масаж промежини, різні положення матері під час пологів, пологи у воді, теплі компреси, використання олій, захист промежини та епізіотомію під час інструментальних пологів [10].

Кохранівський огляд, який присвячений аналізу публікацій щодо методик зниження ризику травм промежини, які можуть бути застосовані у другий період пологів, засвідчив, що до доказів середньої якості зниження частоти травм промежини III–IV ступеня належать теплі компреси та масаж промежини, низької якості – використання методики «hands off» (без рук), проте вона може знизити частоту епізіотомій [10].

Аналіз даних 7238 роділей, у яких під час пологів відбувся спонтанний розрив промежини будь-якого ступеня, та 7879 роділей без пологових травм встановив, що чинниками, які знижують ризик спонтанних травм промежини є повторні пологи та пологи у домашніх умовах [1]. Однак інші науковці під час вивчення положення жінки під час другого періоду пологів виявили, що при вертикальних пологах відсутня достовірна різниця у частоті травм промежини III та IV ступенів, можливим є підвищення частоти розривів промежини II ступеня [11].

З жінками груп високого ризику травм пологових шляхів слід обговорити наперед спосіб розродження [12–14]. Для зменшення травм промежини слід застосовувати техніку «руки вгору» (охорона промежини та згинання голови дитини) або «руки в стані» (руки, відведені від промежини та голови дитини, але у готовності) [12].

Слід зазначити, що ризик тяжкої повторної травми промежини в осіб із травмою промежини в анамнезі не збільшується порівняно з першороділлями [12–14]. Проте дослідження T. Thubert et al. свідчать, що у жінок з анамнезом акушерських травм сфінктера ризик виникнення більш високий і коливається від 5,1 до 10,7% після пологів [3].

Суперечливими є дані щодо переваг епізіотомії. Аналіз 170 пологів засвідчив, що у 92% першороділей була виконана епізіотомія [15]. Фактори, пов'язані з виконанням епізіотомії, включали першонародження (aOR=62,3), тривалість другого періоду понад 30 хв (aOR=4,6) та оперативні вагінальні пологи (aOR=15,0). Опитування медичних працівників свідчить, що, на їхню

думку, епізіотомія може запобігти розривам промежини. Проте частота акушерських пошкоджень анального сфінктера серед цих першороділей, яким проведено епізіотомію, становила 17%. З акушерськими травмами анального сфінктера пов'язували допоміжні пологи (aOR=6,0), масу тіла дитини понад 3,5 кг (aOR=7,8), епізіотомію (aOR=26,4) і тиск на дно матки (aOR=6,2) [15].

Рутинна епізіотомія під час спонтанних вагінальних пологів не рекомендована [12]. А результати Кохранівського огляду щодо застосування селективної та рутинної епізіотомії при вагінальних пологах свідчать про суперечливі висновки [16]. Відсутні докази щодо користі рутинної епізіотомії стосовно зменшення травм промежини та піхви. При вагінальних пологах селективна епізіотомія приводить до зменшення значних травм промежини та піхви [16].

Отже, епізіотомія не є статистично значущим захисним фактором для прогнозу пошкоджень промежини у жінок, які народжують [7]. Тому необхідним є більше розуміння факторів.

У 1950–1960-х роках для зменшення травм, болю та необхідності в епізіотомії в акушерській практиці використовували ін'єкції гіалуронідази у тканини промежини. Це вважалося простим, доступним, ефективним методом зниження частоти травм промежини, який володіє низькими ризиками [17].

Гіалуронова кислота належить до групи глікозаміногліканів та є аніонною, несольфатованою речовиною, що виконує відповідну функцію у позаклітинному матриксі, дифузує у шкірі, слизовій оболонці та деяких інших епітеліальних тканинах. Гіалуронова кислота володіє зволожувальними властивостями і, отже, значно сприяє формуванню в'язкопружної структури тканини [18]. Установлено, що вона бере участь у кількох механізмах загоєння ран, індукуює проліферацію клітин і сприяє ангиогенезу [19, 20]. Було припущено, що гіалуронова кислота може брати участь у відповіді епітелію на пошкодження тканин після пологів, стимулюючи швидку модифікацію цервікального та вагінального матриксу назад до невагітного стану [21].

Попередні результати продемонстрували, що використання гіалуронової кислоти справляє ефекти, подібні до вагінальних естрогенів, полегшує симптоми, пов'язані з атрофією піхви, у жінок у постменопаузі [22].

Сьогодні гіалуронову кислоту застосовують не тільки в естетичній гінекології, але і при різних акушерських та гінекологічних патологіях. Доведеним є регенеративний ефект гідрогелю гіалуронової кислоти на децидуальні стромальні клітини при ураженні ендометрія при маткових формах безпліддя (синехії) *in vitro* на тваринах [23, 24].

Дослідженнями встановлено, що гіалуронова кислота є ефективною для лікування тканин, пошкоджених радіотерапією, і відіграє ключову роль на всіх етапах процесу загоєння [25, 26]. Високомолекулярну гіалуронову кислоту вводять у сечовий міхур при рецидивних інфекціях сечовивідних шляхів, які пов'язані з уропатогенною *E. coli* [27].

Пологи зумовлюють виникнення гіпоестрогенії, яка триває і у післяпологовий період на фоні лактації та може призвести до сухості слизової оболонки піхви, від-

чуття печіння, свербіжу [28]. За результатами рандомізованого контрольованого дослідження встановлено, що застосування гелю на основі гіалуронової кислоти у післяпологовий період оздоровлює мікросередовище піхви, забезпечуючи кращу міграцію та проліферацію клітин, які беруть участь у місцевому відновленні тканин, значно покращує статеву функцію, включаючи бажання, збудження та зволоження піхви, порівняно з вичікувальною тактикою. Крім того, це приводить до зниження рН піхви та підвищення трофіки її епітелію [28].

**Мета дослідження:** оцінювання терапевтичного ефекту вагінального гелю, який містить гіалуронову кислоту та декаметоксин, у профілактиці зменшення акушерських травм пологових шляхів під час пологів, а також для покращення перебігу післяпологового періоду.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

У дослідження включено 500 жінок, які народжували на базі комунального некомерційного підприємства «Київський міський пологовий будинок №2» протягом 2021–2022 рр.

До основної групи увійшли 250 вагітних, з якими перед пологами обговорено спосіб розродження та узгоджено застосування під час пологів та у післяпологовий період вагінального гелю Гінодек. До складу вагінального гелю Гінодек входять декаметоксин, гіалуронат натрію та молочна кислота у формі лактатного буфера.

До групи порівняння включено 250 вагітних, дані яких було оцінено ретроспективно і пологи яких відбувались без застосування зазначеного гелю.

Тактику ведення фізіологічних пологів у всіх пацієнток визначали за Наказом № 170 МОЗ України «Фізіологічні пологи» від 26.01.2022 р. [12].

Критерії включення: вік 18–40 років, живий плід, доношена одноплідна вагітність, головне передлежання плода, 2-й ступінь чистоти піхви до пологів, вагінальні пологи, інформована згода пацієнтки.

Критерії виключення: багатоплідна вагітність, тазове передлежання плода, вік вагітних понад 40 років, запальні процеси нижніх відділів статевого тракту перед пологами, вади розвитку плода, пологи, які завершилися кесаревим розтином, тяжка екстрагенітальна патологія, треті і більше пологи.

Дані про пацієнток, які включали соціально-демографічні показники, репродуктивний анамнез, перебіг вагітності, пологів та післяпологового періоду, заносили у спеціально розроблену карту. Оцінювання цілісності пологових шляхів та ушивання розривів проводили у третій період пологів згідно з рекомендаціями Наказу № 170 МОЗ України «Фізіологічні пологи» від 26.01.2022 р. [12].

Ступені розриву промежини встановлювали на підставі зазначеного наказу, де:

- I ступінь – травмування лише шкіри,
- II ступінь – пошкодження м'язів промежини, але не анального сфінктера,
- III ступінь – пошкодження промежини із залученням анального сфінктерного комплексу,
- IV ступінь – пошкодження промежини із залученням комплексу анального сфінктера (зовнішнього та внутрішнього анального сфінктера) та анального епітелію.



Гель Гінодек жінкам основної групи вводили вагінально у дозі 5 мл, починаючи від першого вагінального огляду з початком пологової діяльності, середня кількість гелю на одні пологи становила 10–30 мл. У післяпологовий період гель вводили у дозі 5 мл двічі на добу протягом 7 днів. Завдяки вмісту високомолекулярної гіалуронової кислоти (2000 кДа) забезпечується щільність речовини, що приводить до покриття та насичення вологою клітин слизової оболонки піхви. Це покращує еластичність тканин, сприяє зменшенню запалення, пришвидшує процеси репарації, усуває сухість тканин.

Крім того, декаметоксин як антисептичний компонент гелю, що чинить антибактеріальну дію, запобігає мікробній та грибовій контамінації слизових оболонок нижніх відділів генітального тракту під час пологів. Це – поверхнево активна речовина, яка не проникає через слизову оболонку у кров, що є перевагою застосування гелю Гінодек під час пологів та лактації. За рахунок лактофлорозберігальної дії антисептичний компонент декаметоксин запобігає зменшенню власної лактофлори та ризиків бактеріально-грибкових вульвовагінітів у пізній післяпологовий період.

Протипоказання до застосування гелю Гінодек під час вагітності, пологів та лактації відсутні.

Дослідження затверджено комісією з етики Національного університету охорони здоров'я імені П. Л. Шупика (протокол № 1 від 24.01.2022 р).

Для статистичного аналізу використовували програму Statistica 6.0. Вираховували середню арифметичну величину, стандартну похибку середнього, Хі-квадрат ( $\chi^2$ ) з поправкою Єтса, вірогідність різниць результатів дослідження (р). Усі розрахунки проводили з достовірною вірогідністю (1-Р) 0,95. Різницю між величинами, які порівнювались, вважали достовірною при  $p \leq 0,05$ .

### РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Основні характеристики жінок основної групи та групи порівняння наведені у табл. 1.

Середній вік пацієнток основної групи та групи порівняння становив відповідно  $28,92 \pm 1,32$  та  $27,17 \pm 1,56$  року. В обох групах переважали першородиллі.

З анамнезу відомо, що 9 (3,60%) жінок основної групи та 25 (10,00%) пацієнток групи порівняння мали артифіціальний або мимовільний аборт. Соматичний анамнез був обтяжений хронічним пієлонефритом у 37 (14,80%) та 29 (11,60%) осіб відповідно, хронічним панкреатитом – у 14 (5,60%) та 18 (7,20%), хронічним гастритом – у 13 (5,20%) та 9 (3,60%), некалькульоз-

ним холециститом – у 18 (7,20%) та 23 (9,20%), варикозною хворобою вен нижніх кінцівок I–II ст. – у 27 (10,80%) та 20 (8,00%) жінок відповідно.

Ожиріння I–II ст. діагностовано у 67 (26,80%) пацієнток основної групи та 54 (21,60%) – групи порівняння. Серед ускладнень перебігу даної вагітності у 147 (58,80%) та 109 (43,60%) жінок відповідно відзначено загрозу переривання вагітності, плацентарну дисфункцію – у 101 (40,40%) та 78 (31,20%), затримку росту плода I ст. – у 17 (6,80%) та 9 (3,60%), малота багатоводдя – у 67 (26,80%) та 58 (23,20%), гестаційний цукровий діабет – у 8 (3,20%) та 7 (2,80%) пацієнток.

В анамнезі повторнороділей обох груп розривів промежини III–IV ступеня при попередніх пологах не відзначено, всі пологи відбулись вагінальним шляхом.

Перебіг пологів жінок обох груп мав певні особливості (табл. 2). Хоча достовірної різниці у тривалості другого періоду пологів між роділлями обох груп не встановлено, відзначено тенденцію до зменшення часу другого періоду у жінок основної групи щодо групи порівняння. Дані пологи завершилися накладанням акушерських щипців або вакуум-екстракцією плода у 4 (1,60%) та 9 (3,60%) жінок відповідно, усі ці пацієнтки були першороділлями.

Серед відмінних параметрів перебігу пологів між жінками обох груп слід відзначити кількість виконання епізіотомій та частоту травм пологових шляхів. Так, в основній групі епізіотомію проведено в 1,63 рази рідше, ніж у групі порівняння ( $\chi^2=4,20$ ,  $p=0,04$ ). Крім того, загальна кількість пацієнток із травмами м'яких тканин під час пологів була в 1,32 рази меншою в основній групі (109 – 43,60%) порівняно з групою порівняння (144 (57,60%);  $\chi^2=9,25$ ,  $p=0,002$ ), зокрема частка жінок із розривами промежини – в 1,26 рази (68 (27,20%) та 86 (34,40%) роділей відповідно; рисунок).

Таблиця 2

#### Характеристика пологів в обстежених жінок, абс. число (%)

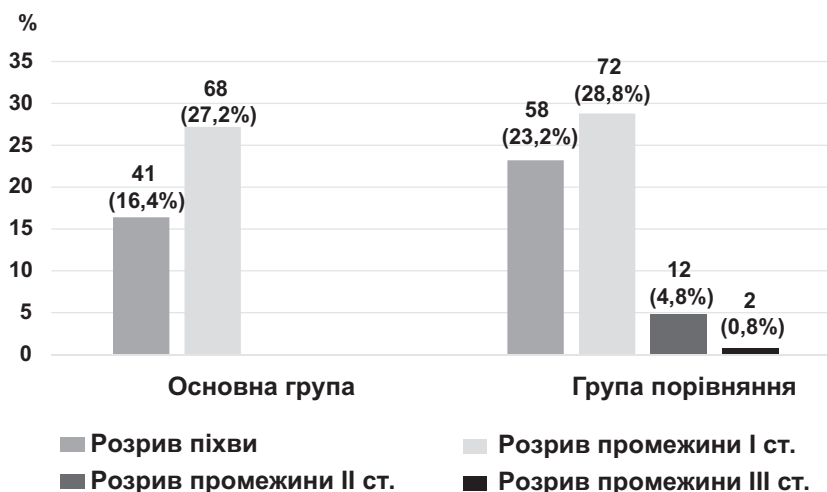
Показник	Основна група, n=250	Група порівняння, n=250
Індукція пологів	18 (7,20)	24 (9,60)
Застосування регіональної анестезії	41 (16,40)	37 (14,80)
Тривалість другого періоду пологів:		
- менше 30 хв	160 (64,00)	137 (54,80)
- 30–60 хв	85 (34,00)	95 (38,00)
- більше 60 хв	5 (2,00)	18 (7,20)
Застосування окситоцину	41 (16,40)	32 (12,80)
Оперативні вагінальні пологи	4 (1,60)	9 (3,60)
Дистопія плечиків	1 (0,40)	3 (1,20)
Епізіотомія	27 (10,80)*	44 (17,60)
Розрив пологових шляхів	109 (43,60)*	144 (57,60)
Маса тіла дитини при народженні більше 3500 г	167 (66,80)	154 (61,60)

Примітка. \* – Достовірність різниці показника між групами ( $p < 0,05$ ).

Таблиця 1

#### Основні характеристики жінок, абс. число (%)

Показник	Основна група, n=250	Група порівняння, n=250
Вік, роки	$28,92 \pm 1,32$	$27,17 \pm 1,56$
Вагітність:		
- перша	138 (55,20)	128 (51,20)
- повторна	112 (44,80)	122 (48,80)
Пологи:		
- перші	157 (62,80)	158 (63,20)
- другі	93 (37,20)	92 (36,80)



**Характеристика травм пологових шляхів в обстежених жінок, n (%)**

Слід зазначити, що в основній групі спостерігалися розриви промежини тільки I ступеня, тоді як у групі порівняння діагностовано розриви промежини I, II та III ступенів.

З оцінкою 8–10 балів за шкалою Апгар на 1-й хвилині народилось 198 (79,20%) дітей в основній групі та 183 (73,20%) – у групі порівняння, на 5-й хвилині – 237 (94,80%) та 219 (87,60%) відповідно. Дітей, які потребували госпіталізації у відділення інтенсивної терапії новонароджених для подальшого лікування, в обох групах не було.

Протягом тижня у післяпологовий період кількість пацієнток, які відзначали дискомфорт у ділянці піхви та промежини, була у 2,49 раза меншою в основній групі (59 (23,60%) осіб), ніж у групі порівняння (147 (58,80%) породіль;  $\chi^2=13,45$ ;  $p<0,001$ ), з більшими відчуттями – в 1,85 раза (88 (35,20%) та 163 (65,20%) жінок;  $p<0,001$ ). На печіння та свербіж скаржились 39 (15,60%) осіб основної групи та 73 (29,20%;  $\chi^2=12,53$ ,  $p<0,001$ ) – групи порівняння, на сухість у піхві – 18 (7,20%) та 31 (12,40%) відповідно.

Сто тридцять дві (52,80%) жінки групи порівняння повідомили про обмеження їхньої повсякденної діяльності через наведені симптоми, що було у 2,16 раза більше, ніж в основній групі (61 (24,40%) породіль;  $\chi^2=41,35$ ,  $p<0,001$ ). У всіх пацієнток основної групи під час виписки зі стаціонару відзначено 2-й ступінь чистоти піхви. Серед породілей групи порівняння тільки 197 (78,80%) жінок мали 2-й ступінь чистоти піхви ( $p<0,001$  щодо основної групи), 53 (21,20%) – 3-й ступінь.

Пологовий травматизм є одним із серйозних акушерських ускладнень. Перші пологи, індукція пологів, епізіотомія, інструментальні пологи за допомогою щипців або вакуум-екстрактора та маса тіла дитини при народженні 3500 г або більше значною мірою пов'язані з підвищеним ризиком розривів промежини III та IV ступенів [29]. Акушерське пошкодження анального сфінктера пов'язане зі значною материнською захворюваністю. Найбільш серйозним наслідком є анальне нетримання [30].

За даними аналізу 5569 доношених вагінальних пологів у 3382 пацієнток відзначено травми промежини та

у 249 (4,5%) – анального сфінктера [6]. Під час вивчення питання запобігання травмам анального сфінктера у медичних установах Швеції виявлено певні стримуючі моменти, серед яких самостійність кожного регіону країни у розробленні рекомендацій та лікування стосовно попередження акушерського травматизму, що вимагає розроблення національних настанов [31]. Серед заходів, які попереджують материнський травматизм, – акцент на навчання медичного персоналу, спілкування між пацієнтом та персоналом та командну роботу [31].

Одним із методів профілактики травм м'яких тканин генітального тракту під час пологів є застосування гіалуронової кислоти. Існують окремі повідомлення про оцінку її ефективності при використанні у післяпологовий період [28]. Обґрунтуванням місцевого застосування гіалуронової кислоти під час післяпологового періоду є покращення мікросередовища піхви, що сприяє кращій міграції та проліферації клітин, які беруть участь у місцевому відновленні тканин. Це може сприяти тривалій зволожувальній дії завдяки стійкій адгезії до слизової оболонки, сприяючи спонтанному загоєнню мікропошкоджень, спричинених тертям через сухість піхви [28].

**ВИСНОВКИ**

Отже, результати проведеного дослідження свідчать про доцільність та ефективність застосування вагінального гелю, який містить гіалуронову кислоту та декаметоксин, під час пологів та у післяпологовий період з метою профілактики акушерських травм та покращення перебігу післяпологового періоду. Про це свідчить зменшення в 1,32 раза кількості пацієнток із розривами піхви та промежини ( $p<0,05$ ) та в 1,63 раза – зниження частоти проведення епізіотомій.

Застосування гелю Гінодек, який містить гіалуронову кислоту та декаметоксин, привело до усунення неприємних відчуттів у ділянці піхви та промежини у достовірно більшій кількості жінок у післяпологовий період: більових відчуттів – в 1,85 раза, дискомфорту – у 2,49 раза, а також сприяло швидкому відновленню повсякденної активності.

# ПРОФІЛАКТИКА ТРАВМАТИЗАЦІЇ ТА ІНФЕКЦІЙНИХ УСКЛАДНЕНЬ В ПОЛОГАХ



## ГІНОДЕК

0,02% декаметоксин

0,5% гіалуронова кислота, молочна кислота

- Широкий спектр антисептичної дії - бактерії, гриби, найпростіші, віруси<sup>1</sup>
- Зменшує травматизацію м'яких тканин в пологах на 16%<sup>2</sup>
- Протизапальні та репаративні властивості<sup>4</sup>

## ДЕКАСАН

0,02% декаметоксин

- Зменшує ризик інфекційних ускладнень на 30%<sup>3</sup>
- Не всмоктується слизовою оболонкою
- Дозволений під час вагітності та лактації



Доповідь проф. Жук Світлани Іванівни:

« Пологовий травматизм і його профілактика »

**ЮРІЯ ФАРМ**  
www.uf.ua

**Декасан.** Склад: діюча речовина: декаметоксин; 1 мл розчину містить 0,2 мг декаметоксину. Фірматерапевтична група. Антисептичні та дезінфекційні засоби. Код АТХ D08A. Показання. Для лікування кандидозу слизової оболонки піхви, запальних захворювань геніталій мікробного походження, передпологової саніації пологових шляхів, лікування післяпологового ендометриу. Побічні реакції. У поодиноких випадках у деяких пацієнтів можлива підвищена індивідуальна чутливість та ін. Категорія відпуску. Без рецепта. РП. UA/5364/01/01, термін дії РП. необмежений з 22.12.2016.

**Вагінальний гель на основі гіалуронової кислоти Гінодек 0,5%** 5мл у контейнері містить: гіалуронат натрію 25мг, декаметоксину 1мг, лактатного буфера 3,8-4,5 мл. Показання. Інфекційно-запальні захворювання статевих органів, профілактика інфекційно-запальних захворювань в акушерстві і гінекології, стани, що супроводжуються сухістю слизової оболонки піхви. Побічні реакції. У разі виникнення подразнення піхви припинити використання і звернутися о лікаря. РС 13657/2014. Повний перелік показань, протипоказань, способів застосування міститься в інструкції для медичного застосування. **Інформація для професійної діяльності медичних і фармацевтичних працівників.** ЛІТЕРАТУРА: 1. Інструкція для медичного застосування виробу медичного призначення Гінодек. 2. Доповідь проф. Жук С.І. "Теорія і практика об'єднались" на симпозіумі "Репродуктивне здоров'я жінки: від теорії до практики" 15.02.2022. З. Ю.В. Давидова, А.О. Огородник, О.М. Наумчик. (2020) Профілактика інфекції ділянки хірургічного втручання у породіль групи високого ризику з коморбідністю. Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 2(82). 4. Сучасні погляди на лікування неспецифічного вульвовагініту змішаної етіології, Кравченко О.В., Збірник наукових праць асоціації акушерів-гінекологів, Випуск 1 (45), 2020.

## Відомості про авторів

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

ORCID: 0000-0003-1565-8166

**Сальніков Сергій Миколайович** – канд. мед. наук, директор, КНП «Київський міський пологовий будинок № 2»; тел.: (044) 432-85-71

**Захурдаєва Лариса Дем'янівна** – канд. мед. наук, завідувачка, акушерське відділення, БМЦ «Лелека», м. Київ; тел.: (067) 934-24-38. *E-mail*: zahurdaevald@gmail.com

ORCID: 0000-0002-5279-8283

**Лакно Юлія Михайлівна** – лікар-інтерн, кафедра акушерства, гінекології та медицини плода, Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ; тел.: (097) 090-69-69. *E-mail*: brakova.yuliya@gmail.com

ORCID: 0000-0002-7401-5841

**Дерба Каріна Ігорівна** – лікар-інтерн, кафедра акушерства, гінекології та медицини плода, Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ; тел.: (093) 229-00-99. *E-mail*: derba.karina@gmail.com

ORCID: 0000-0003-1773-2147

**Андреїшина Дарія Джимшерівна** – лікар-інтерн, кафедра акушерства, гінекології та медицини плода Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ; тел.: (093) 622-65-57. *E-mail*: 37nazar37.dn@gmail.com

ORCID: 0000-0002-9783-5498

## Information about the authors

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

ORCID: 0000-0003-1565-8166

**Salnikov Serhii M.** – MD, PhD, director, MNE «Kyiv city maternity hospital № 2»; tel.: (044) 432-85-71

**Zakhurdayeva Larisa D.** – MD, PhD, Head of the Obstetrics Department of LELEKA Maternity Hospital, Kyiv; tel.: (067) 934-24-38. *E-mail*: zahurdaevald@gmail.com

ORCID: 0000-0002-5279-8283

**Lakhno Yuliya M.** – Clinical Resident, Department of Obstetrics, Gynecology and Fetal Medicine, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv; tel.: (097) 090-69-69. *E-mail*: brakova.yuliya@gmail.com

ORCID: 0000-0002-7401-5841

**Derba Karina I.** – Clinical Resident, Department of Obstetrics, Gynecology and Fetal Medicine, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv; tel.: (093) 229-00-99. *E-mail*: derba.karina@gmail.com

ORCID: 0000-0003-1773-2147

**Andreishyna Dariia D.** – Clinical Resident, Department of Obstetrics, Gynecology and Fetal Medicine, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv; tel.: (093) 622-65-57. *E-mail*: 37nazar37.dn@gmail.com

ORCID: 0000-0002-9783-5498

## ПОСИЛАННЯ

- Bączek G, Rzońca E, Sys D, Rychlewicz S, Durka A, Rzońca P, Bień A. Spontaneous Perineal Trauma during Non-Operative Childbirth-Retrospective Analysis of Perineal Laceration Risk Factors. *Int J Environ Res Public Health*. 2022;19(13):7653. doi: 10.3390/ijerph19137653.
- Luxford E, Bates L, King J. Please Squeeze: A novel approach to perineal guarding at the time of delivery reduced rates of obstetric anal sphincter injury in an Australian tertiary hospital. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 2020;60(6):914-8. doi: 10.1111/ajo.13181.
- Thubert T, Cardaillac C, Fritel X, Winer N, Dochez V. Definition, epidemiology and risk factors of obstetric anal sphincter injuries: CNGOF Perineal Prevention and Protection in Obstetrics Guidelines. *Gynecol Obstet Fertil Senol*. 2018;46(12):913-21. doi: 10.1016/j.gofs.2018.10.028.
- Wilson AN, Homer CSE. Third- and fourth-degree tears: A review of the current evidence for prevention and management. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 2020;60(2):175-82. doi: 10.1111/ajo.13127.
- Lincova M, Neumannova H, Mikyskova I, Zikan M. Obstetric anal sphincter injuries – review of our data between 2015-2017. *Ceska Gynekol*. 2019;84(1):18-22.
- Meister MR, Cahill AG, Conner SN, Woolfolk CL, Lowder JL. Predicting obstetric anal sphincter injuries in a modern obstetric population. *Am J Obstet Gynecol*. 2016;215(3):310.e1-7. doi: 10.1016/j.ajog.2016.02.041.
- Mahgoub S, Piant H, Gaudineau A, Lefebvre F, Langer B, Koch A. Risk factors for obstetric anal sphincter injuries (OASIS) and the role of episiotomy: A retrospective series of 496 cases. *J Gynecol Obstet Hum Reprod*. 2019;48(8):657-62. doi: 10.1016/j.jogoh.2019.07.004.
- Lucena da Silva M, Andressa Bastos Primo de Sousa Santos T, Wane Carvalho Leite L, Emanuel Chaves da Silva C, Oliveira do Nascimento A, Teixeira Alves A, Driusso P, da Costa Cunha K. The effectiveness of interventions in the prevention of perineal trauma in parturients: A systematic review with meta-analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2023;283:100-11. doi: 10.1016/j.ejogrb.2023.02.008.
- Rasmussen OB, Yding A, Andersen CS, Boris J, Lauszus FF. Which elements were significant in reducing obstetric anal sphincter injury? A prospective follow-up study. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2021;21(1):781. doi: 10.1186/s12884-021-04260-z.
- Aasheim V, Nilsen ABV, Reinar LM, Lukasse M. Perineal techniques during the second stage of labour for reducing perineal trauma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;6(6):CD006672. doi: 10.1002/14651858.CD006672.pub3.
- Gupta JK, Sood A, Hofmeyr GJ, Vogel JP. Position in the second stage of labour for women without epidural anaesthesia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;5(5):CD002006. doi: 10.1002/14651858.
- Ministry of Health of Ukraine. On the approval of the Unified clinical protocol of primary, secondary (specialized), tertiary (highly specialized) medical care «Physiological childbirth» [Internet]. 2022. Order No. 170. 2022 Jan 26. Available from: <https://www.dec.gov.ua/mtd/fiziologichni-pology/>.
- Abou-Dakn M, Schäfers R, Peterwerth N, Asmushen K, Bässler-Weber S, Boes U, Bosch A, et al. Vaginal Birth at Term – Part 2. Guideline of the DGGG, OEGGG and SGGG (S3-Level, AWMF Registry No.015/083, December 2020). *Geburtshilfe Frauenheilkd*. 2022;82(11):1194-248. doi: 10.1055/a-1904-6769.
- Delgado Nunes V, Gholitabar M, Sims JM, Bewley S; Guideline Development Group. Intrapartum care of healthy women and their babies: summary of updated NICE guidance. *BMJ*. 2014;349:g6886. doi: 10.1136/bmj.g6886.
- Masuda C, Ferolin SK, Masuda K, Smith C, Matsui M. Evidence-based intrapartum practice and its associated factors at a tertiary teaching hospital in the Philippines, a descriptive mixed-methods study. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2020;20(1):78. doi: 10.1186/s12884-020-2778-5.
- Jiang H, Qian X, Carroli G, Garner P. Selective versus routine use of episiotomy for vaginal birth. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;2(2):CD000081. doi: 10.1002/14651858.
- Zhou F, Wang XD, Li J, Huang GQ, Gao BX. Hyaluronidase for reducing perineal trauma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;(2):CD010441. doi: 10.1002/14651858.

18. Garantziotis S, Savani RC. Hyaluronic biology: A complex balancing act of structure, function, location and context. *Matrix Biol.* 2019;78-79:1-10. doi: 10.1016/j.matbio.2019.02.002.
19. Neuman MG, Nanau RM, Oruñia-Sanchez L, Coto G. Hyaluronic acid and wound healing. *J Pharm Pharm Sci.* 2015;18(1):53-60. doi: 10.18433/j3k89d.
20. Litwiniuk M, Krejner A, Speyrer MS, Gauto AR, Grzela T. Hyaluronic Acid in Inflammation and Tissue Regeneration. *Wounds.* 2016;28(3):78-88.
21. Ruschinsky M, De la Motte C, Mahendroo M. Hyaluronan and its binding proteins during cervical ripening and parturition: dynamic changes in size, distribution and temporal sequence. *Matrix Biol.* 2008;27(5):487-97. doi: 10.1016/j.matbio.2008.01.010.
22. Dos Santos CCM, Uggioni MLR, Colonetti T, Colonetti L, Grande AJ, Da Rosa MI. Hyaluronic Acid in Postmenopausal Vaginal Atrophy: A Systematic Review. *J Sex Med.* 2021;18(1):156-66. doi: 10.1016/j.jsxm.2020.10.016.
23. Kim YY, Park KH, Kim YJ, Kim MS, Liu HC, Rosenwaks Z, et al. Synergistic regenerative effects of functionalized endometrial stromal cells with hyaluronic acid hydrogel in a murine model of uterine damage. *Acta Biomater.* 2019;89:139-51. doi: 10.1016/j.actbio.2019.03.032.
24. Liu F, Hu S, Yang H, Li Z, Huang K, Su T, Wang S, et al. Hyaluronic Acid Hydrogel Integrated with Mesenchymal Stem Cell-Secretome to Treat Endometrial Injury in a Rat Model of Asherman's Syndrome. *Adv Healthc Mater.* 2019;8(14):e1900411. doi: 10.1002/adhm.201900411.
25. Dinicola S, Pasta V, Costantino D, Guaraldi C, Bizzarri M. Hyaluronic acid and vitamins are effective in reducing vaginal atrophy in women receiving radiotherapy. *Minerva Ginecol.* 2015;67(6):523-31.
26. Delia P, Sansotta G, Pontoriero A, Iati G, De Salvo S, Pisana M, et al. Clinical Evaluation of Low-Molecular-Weight Hyaluronic Acid-Based Treatment on Onset of Acute Side Effects in Women Receiving Adjuvant Radiotherapy after Cervical Surgery: A Randomized Clinical Trial. *Oncol Res Treat.* 2019;42(4):217-23. doi: 10.1159/000496036.
27. Mowbray CA, Shams S, Chung G, Stanton A, Aldridge P, Suchenko A, et al. High molecular weight hyaluronic acid: a two-pronged protectant against infection of the urogenital tract? *Clin Transl Immunology.* 2018;7(6):e1021. doi: 10.1002/cti2.1021.
28. Gustavino C, Sala P, Cusini N, Gravina B, Ronzini C, Marcolin D, et al. Efficacy and safety of prolonged-release hyaluronic acid derivative vaginal application in the postpartum period: a prospective randomised clinical trial. *Ann Med.* 2021;53(1):1589-97. doi: 10.1080/07853890.2021.1974083.
29. Barca JA, Bravo C, Pintado-Recarte MP, Cueto-Hernández I, Ruiz-Labarta J, Cuñarro Y, et al. Risk Factors in Third and Fourth Degree Perineal Tears in Women in a Tertiary Centre: An Observational Ambispective Cohort Study. *J Pers Med.* 2021;11(8):685. doi: 10.3390/jpm11080685.
30. Jangö H, Langhoff-Roos J, Rosthøj S, Sasse A. Long-term anal incontinence after obstetric anal sphincter injury—does grade of tear matter? *Am J Obstet Gynecol.* 2018;218(2):232.e1-232.e10. doi: 10.1016/j.ajog.2017.11.569.
31. Persson M, Lindberg I, Öhman A. Regional and clinical guidelines for prevention and care of obstetric anal sphincter injuries – A critical frame analysis. *Midwifery.* 2023;119:103608. doi: 10.1016/j.midw.2023.103608.

*Стаття надійшла до редакції 22.03.2023. – Дата першого рішення 29.03.2023. – Стаття подана до друку 26.04.2023*

# Патоморфологічні зміни плаценти при антенатальній асфіксії плода, асоційовані з коронавірусною хворобою (COVID-19) у вагітних

**Т. В. Савчук**

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

**Мета дослідження:** визначення патоморфологічних змін плаценти при антенатальній асфіксії плода, асоційованих з коронавірусною хворобою (COVID-19) у вагітних.

**Матеріали та методи.** Досліджена 21 плацента при антенатальній асфіксії плода у різні терміни вагітності жінок, які перехворіли на COVID-19, підтверджений позитивним ПЛР-тестом – виявлення РНК SARS-CoV-2. Групи дослідження були визначені залежно від тривалості постковідного інтервалу (проміжок часу від діагностування COVID-19 до пологів). До I групи (n=12) увійшли плаценти жінок з антенатальною асфіксією плода, у яких постковідний інтервал становив 1–4 тиж; до II групи (n=9) – плаценти жінок із загибеллю плода, у яких постковідний інтервал становив 5–14 тиж.

У I групі антенатальна асфіксія плода сталася у терміни від 13 до 36 тиж гестації, у II групі – у період з 29-го до 41-го тижня. Було застосовано макроскопічний, органометричний, мікроскопічний методи дослідження плацент і статистичний метод. Обраховано плодово-плацентарний індекс (ППІ).

**Результати.** У досліджуваних випадках антенатальна загибель плодів сталася у різні періоди вагітності, а саме – з 14-го до 41-го тижня гестації (медіана 32). Вагітні хворіли на COVID-19 у терміни з 13-го до 35-го тижня гестації (медіана 25); при діагностуванні COVID-19 у жінки після 35-го тижня не було жодного випадку антенатальної загибелі плода. Тяжкість перебігу коронавірусної хвороби була оцінена у 7 вагітних як легка, у 12 – середньої тяжкості, тяжкий стан з пневмонією діагностовано у 2 жінок. Вираженість морфологічних змін у плаценті не залежала від тяжкості перебігу COVID-19 у вагітної (хоріоамніоніт,  $p=1,0$ ; інтервілузит,  $p=0,63$ ; облітерація артеріол,  $p=0,32$ ).

У I групі відзначали незначне підвищення ППІ до 0,19 [0,12; 0,34], у II групі – аналогічний показник становив 0,16 [0,13; 0,24]. Проте абсолютні показники маси плода та плаценти в обох групах були нижчими за аналогічні для даного віку гестації.

Плаценти I групи характеризувалися вираженими запальними змінами – плацентитом: хоріоамніоніт – 100% (95%ДІ: 85,4–100) та базальний децидуїт – 91,7% (95%ДІ: 67,1–100). У II групі запальні зміни хоріоамніотичних оболонок та базальної пластинки були вогнищевими та виявлені у 6 плацентах – 66,7% (95%ДІ: 29,2–94,8). Інтервілузит виявляли в 11 плацентах – 91,7% (95%ДІ: 67,1–100) у I групі проти 2 – 22,2% (95%ДІ: 1,1–58,9;  $p=0,006$ ) – у II групі. Вілузит у I групі фіксували у 8 випадках – 66,7% (95%ДІ: 35,4–91,4) і лише в одній плаценті у II групі – 11,1% (95%ДІ: 0,0–43,91;  $p=0,034$ ). У плацентах обох груп виявляли фібриноїдні некрози стінки артеріол, проліферативні зміни у стінці судин та некроз ендотелію – 100% (95%ДІ: 85,4–100), дисциркуляторні розлади (стази, тромбози, крововиливи) встановлено у 75% (95%ДІ: 44,4–95,8) випадків у I групі та у 66,7% (95%ДІ: 29,2–94,8) – у II групі. Спостерігалось збільшення кількості синцитіальних вузликів як прояв компенсаторних механізмів: у I групі – 83,3% (95%ДІ: 54,7–98,9), у II групі – 88,9% (95%ДІ: 56,1–100).

Усі досліджувані випадки у II групі супроводжувались облітерацією просвіту артеріол стовбурових та напівстовбурових ворсин – 100% (95%ДІ: 80,9–100;  $p=0,0006$ ), на відміну від I групи – 16,7% (95%ДІ: 1,1–45,3). При цьому у 6 випадках у II групі виявляли морфологічні прояви відновлення просвіту (реваскуляризації) – формування внутрішньосудинних септ – 66,7% (95%ДІ: 29,2–94,8), які не було зафіксовано у I групі ( $p=0,0093$ ). У 100% (95%ДІ: 80,9–100) плацент II групи та у 66,7% (95%ДІ: 35,4–91,4) – I групи виявляли фіброзування строми стовбурових та напівстовбурових ворсин, облітерацію міжворсинчастого простору, гіпоплазію термінальних ворсин.

**Висновки.** Статистично значущі відмінності плацент при антенатальній асфіксії плода залежали від тривалості постковідного інтервалу: при постковідному інтервалі в 1–4 тиж (I група) переважали запальні зміни – плацентит: хоріоамніоніт – 100% (95%ДІ: 85,4–100), інтервілузит – 91,7% (95%ДІ: 67,1–100),  $p=0,006$ ; вілузит – 66,7% (95%ДІ: 35,4–91,4),  $p=0,034$ . При збільшенні тривалості постковідного інтервалу до 5–14 тиж (II група) переважав артеріосклероз – 100% (95%ДІ: 80,9–100);  $p=0,0006$ .

Причиною антенатальної загибелі плодів при COVID-19 у жінок у I групі є гостра плацентарна недостатність, що пов'язана з ексудативною фазою запалення (хоріоамніоніт, вілузит, інтервілузит). У II групі причиною антенатальної асфіксії плода є формування хронічної плацентарної дисфункції, зумовленої фазою проліферації, що проявлялося проліферативними змінами у м'язовому шарі артеріол та подальшим їх фіброзом з облітерацією просвіту артеріол (артеріосклероз).

**Ключові слова:** плацента, коронавірусна хвороба (COVID-19), плацентарна недостатність, постковідний інтервал, антенатальна асфіксія.

## Pathomorphological changes of the placenta in antenatal asphyxia of the fetus associated with the coronavirus disease (COVID-19) in pregnant women

T. V. Savchuk

**The objective:** to determine the pathomorphological changes in the placenta by antenatal asphyxia of the fetus associated with the coronavirus disease (COVID-19) in pregnant women.

**Materials and methods.** 21 placentas by fetal antenatal asphyxia which occurred at different terms of pregnancy in women with COVID-19 were examined. COVID-19 was diagnosed by a positive PCR test – detection of SARS-CoV-2 RNA. The study groups were defined depending on the duration of the post-covid interval (time from the diagnosis of COVID-19 to delivery). I group (n=12) included placentas of women with antenatal fetal asphyxia, in whom the postpartum interval was 1–4 weeks; II group (n=9) – placentas of women with fetal death, in whom the postpartum interval was 5–14 weeks.

In the I group, antenatal asphyxia of the fetus occurred in the term from the 13th to 36th weeks of gestation, in the II group – in period from the 29th to the 41st week. Macroscopic, organometric, microscopic methods of placenta research and a statistical method were applied. Fetal-placental index (FPI) was calculated

**Results.** In the studied cases, antenatal fetal death occurred in different terms of pregnancy, namely, from the 14th to the 41st week of gestation (median is 32 weeks). Pregnant women had COVID-19 from the 13th to the 35th week of gestation (median is 25 weeks); when the mother was diagnosed with COVID-19 after the 35th week, there was no case of antenatal fetal death. The severity of the course of the coronavirus disease was mild in 7 pregnant women, moderate – 12 persons, and a severe course with pneumonia was diagnosed in 2 women. The severity of morphological changes in the placenta did not depend on the severity of the course of COVID-19 in the pregnant woman (chorioamnionitis,  $p=1.0$ ; intervillitis,  $p=0.63$ ; obliteration of arterioles,  $p=0.32$ ).

In the I group, a slight increase in FPI was found up to 0.19 [0.12; 0.34], in the II group – a similar indicator was 0.16 [0.13; 0.24]. However, the absolute values of the weight of the fetus and placenta in both groups were lower than those for the given gestational age. The I group of placentas there were the pronounced inflammatory changes – placentitis: chorioamnionitis – 100% (95%CI: 85.4–100) and basal deciduitis – 91.7% (95%CI: 67.1–100). In the II group the inflammatory changes of the chorioamniotic membranes and basal plate were focal and were found in 6 placentas – 66.7% (95% CI: 29.2–94.8). Intervillitis was detected in 11 placentas – 91.7% (95%CI: 67.1–100) in the I group versus 2 placentas – 22.2% (95%CI: 1.1–58.9;  $p=0.006$ ) in the II group.

Villositis in the I group was determined in 8 cases – 66.7% (95%CI: 35.4–91.4) and in only one placenta in the II group – 11.1% (95%CI: 0.0–43.91;  $p=0.034$ ). In the placentas of both groups the fibrinoid necrosis of the arteriole wall, proliferative changes in the vessel wall and necrosis of the endothelium were detected – 100% (95%CI: 85.4–100), dyscirculatory disorders (stasis, thrombosis, hemorrhages) were found in 75% (95% CI: 44.4–95.8) of cases in the I group and in 66.7% (95% CI: 29.2–94.8) – in the II group. An increased number of syncytial nodules was observed as a manifestation of compensatory mechanisms: in the I group – 83.3% (95%CI: 54.7–98.9), in the II group – 88.9% (95%CI: 56.1–100).

All studied cases in the II group were accompanied by obliteration of the lumen of the arterioles of trunk and semi-trunk villi – 100% (95%CI: 80.9–100;  $p=0.0006$ ), versus the I group – 16.7% (95%CI: 1.1–45.3). At the same time, in 6 cases in the II group the morphological manifestations of restoration of the lumen (revascularization) were detected – the formation of intravascular septa – 66.7% (95% CI: 29.2–94.8), which were not found in the I group ( $p=0.0093$ ). In 100% (95%CI: 80.9–100) of placentas of the II group and in 66.7% (95%CI: 35.4–91.4) of the I group the stroma fibrosis of stem and semi-stem villi, obliteration intervillous space, and hypoplasia of terminal villi were determined.

**Conclusions.** Statistically significant differences of placentas in antenatal asphyxia of the fetus depended on the length of the postcovid interval: in the postcovid interval of 1–4 weeks (I group) the inflammatory changes prevailed – placentitis: chorioamnionitis – 100% (95%CI: 85.4–100), intervillitis – 91.7% (95% CI: 67.1–100),  $p=0.006$ ; villitis – 66.7% (95%CI: 35.4–91.4),  $p=0.034$ . When the duration of the postcovid interval increased to 5–14 weeks (II group), arteriosclerosis prevailed – 100% (95% CI: 80.9–100);  $p=0.0006$ .

The cause of antenatal fetal death in the women with COVID-19 in the I group is acute placental insufficiency associated with the exudative phase of inflammation (chorioamnionitis, villitis, intervillitis). In the II group, the cause of antenatal fetal asphyxia is the formation of chronic placental dysfunction caused by the proliferation phase, which was manifested by proliferative changes in the muscular layer of arterioles and their subsequent fibrosis with obliteration of the lumen of arterioles (arteriosclerosis).

**Keywords:** placenta, coronavirus disease (COVID-19), placental insufficiency, postpartum interval, antenatal asphyxia.

Коронавірус (SARS-CoV-2) є збудником нової вірусної хвороби – COVID-19 з переважним аспіраційним механізмом поширення [22, 24]. Рецептором клітин, з яким зв'язується S-білок (Spike Protein) оболонки SARS-CoV-2, є ангіотензинперетворювальний фермент 2-го типу (angiotensin-converting enzyme-2, ACE2), виявлений на клітинах різних органів (легені, серце, нирки, тонка кишка, ендотелій артеріальних та венозних судин) [22]. Альвеолоцити та епітеліальні клітини тонкого кишечника відрізняються високим рівнем експресії ACE2, що є причиною вибіркового пошкодження саме нижніх дихальних шляхів та диспепсичних проявів [1].

У літературі описано перебіг коронавірусної пневмонії з послідовною зміною клініко-морфологічних фаз: ексудативна стадія з розвитком фульмінантної

фази COVID-19 інтерстиціальної пневмонії, проліферативної стадії з розвитком персистувальної фази та фібротичної. Особливістю останньої є розвиток загального внутрішньоальвеолярного та інтерстиціального фіброзу, що призводить до дихальної недостатності [25].

У відповідь на некроз клітин (піроптоз) [1], спричинений дією вірусу, активуються макрофаги та нейтрофільні гранулоцити, пошкоджуючи ендотелій судин із погіршенням реологічних властивостей крові, активацією тромбоцитів з подальшим порушенням мікроциркуляції та, як наслідок, активацією фіброblastів, продукуванням колагену та розвитком фіброзу. Клінічно та морфологічно це проявляється генералізованим мікротромбозом та поліорганною недостатністю [2, 10, 16, 25, 26].

Плацента є тимчасовим органом зі зниженим рівнем активності (коекспресії) та концентрації протеїну ACE2 та трансмембранної сериної протеази типу 2 (TMPRSS2), що активує S-білок [1, 6, 12]. Саме з цим пов'язана бар'єрна функція плаценти, що підтверджується народженням ПЛР-негативних дітей від ПЛР-позитивних жінок [5, 7, 14, 15, 17]. Проте, незважаючи на це, відзначали вірогідність мальперфузії материнських судин у плаценті [8, 12]. Також описані випадки внутрішньоутробного інфікування та внутрішньоутробної загибелі плода, передчасного відшарування плаценти та передчасних пологів, зумовлених COVID-19 [2, 9, 13, 18, 20, 21, 23, 24].

**Мета дослідження:** визначення патоморфологічних змін плаценти при антенатальній асфіксії плода, асоційованих з коронавірусною хворобою (COVID-19) у вагітних.

### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Дослідження було виконано відповідно до стандартів належної клінічної практики та принципів Гельсінської декларації. Матеріал був набраний у відділенні патологічної анатомії НДСЛ «ОХМАТДИТ» МОЗ України у період з вересня 2020 р. до лютого 2022 р. Матеріалом дослідження була 21 плацента, отримана після поінформованої згоди на дослідження, жінок з проявами коронавірусної хвороби (COVID-19) та позитивним ПЛР-тестом (визначення РНК SARS-CoV-2) за даної вагітності. Плаценти жінок з гестозами вагітних у дослідження не включали.

Матеріал було розділено на групи залежно від тривалості постковідного інтервалу (проміжок часу від діагностування COVID-19 до пологів) [18].

I група (n=12) – плаценти жінок із антенатальною асфіксією плода, у яких постковідний інтервал був 1–4 тиж;

II група (n=9) – плаценти жінок із загибеллю плода, у яких постковідний інтервал становив 5–14 тиж.

Термін гестації на час антенатальної асфіксії плода у I групі становив від 13 до 36 тиж; у II групі – 29–41 тиж. У зв'язку з різним терміном гестації для можливості порівняння мас плода та плаценти використали плодово-плацентарний індекс (ППІ): відношення маси плаценти до маси плода (у нормі – 0,14–0,16); останній корелював із несприятливими наслідками вагітності, а також дозволяє виявити затримку розвитку плода [3].

Застосовували макроскопічний, органометричний, мікроскопічний та статистичний методи дослідження. Після огляду та вимірювання маси плаценти брали 10–15 шматочків для проведення мікроскопічного дослідження. Матеріал фіксували у 10% розчині нейтрального формаліну, проводили по спиртах наростаючої концентрації за загальноприйнятою методикою та виготовляли парафінові блоки. З парафінових блоків на мікромомі Leica SM 2000 R робили серійні зрізи товщиною 5 мкм. Зрізи фарбували гістологічними барвниками: гематоксиліном та еозином (ГЕ), MSB у модифікації Д. Д. Зербіно, Л. Л. Лукасевич (ПЧБ) для виявлення фібрину і колагенових волокон та імуногістохімічно – з використанням моноклональних антитіл

до CD34 для визначення стану ендотелію артеріол.

Статистичний аналіз результатів та графічне представлення результатів виконували з використанням пакета програм STATISTICA 8.0 (StatSoft, USA), серійний номер STA862D175437Q, та MedStat, серійний номер 85684586. Для статистичного оброблення даних застосовували методи варіаційної статистики.

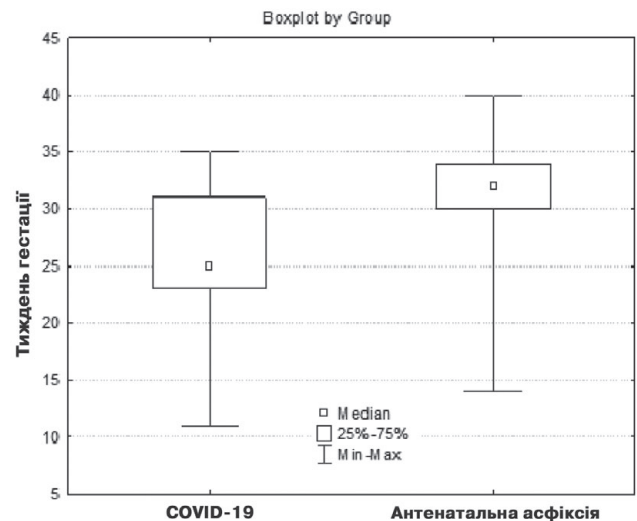
Нормальність розподілу даних перевіряли за критерієм Шапіро–Уїлка. Для множинного порівняння між групами середніх значень використовували непараметричний ранговий аналіз Краскела–Волліса з подальшим застосуванням парних порівнянь груп у діалозі тесту Краскела–Волліса. Для оцінювання різниці між порівнюваними середніми значеннями двох незалежних сукупностей при малих вибірках застосовували непараметричний U-критерій Манна–Уїтні (Mann–Whitney U-test).

Кількісні дані наведені у форматі середнє арифметичне  $\pm$  помилка середнього арифметичного ( $M \pm m$ ), а рангові – у форматі медіана з нижнім та верхнім квантилями ( $Me [Q1; Q3]$ ). Відмінності вважали статистично значущими, якщо значення ймовірності було більше або рівне 95% ( $p \leq 0,05$ ).

### РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Досліджували плаценти при антенатальній загибелі плода жінок, що переохворіли на COVID-19 у термінах гестації з 13-го до 36-й тиждень. При цьому внутрішньоутробна загибель плода сталася у термінах з 14-го по 41-й тиждень. Перебіг коронавірусної хвороби у 7 вагітних визначали як легкий, у 12 випадках стан оцінювали як середньотяжкий, у 2 жінок було діагностовано пневмонію (табл. 1).

У досліджуваних випадках (рис. 1) антенатальна загибель плодів сталася у різні періоди вагітності, а саме – з 14-го по 41-й тиждень гестації (медіана 32). Вагітні хворіли на COVID-19 у термінах з 13-го по 35-й тиждень гестації (медіана 25).



**Рис. 1.** Співставлення термінів діагностування COVID-19 у вагітних і термінів антенатальної асфіксії плода



Дані щодо досліджуваних груп

Випадок	Вік жінок	Діагностований COVID-19 у вагітних (термін гестації, тиж)	Термін пологів, тиж	Тривалість постковідного інтервалу, тиж	Перебіг COVID-19 у вагітних	Маса плаценти, г	Маса плода, г	ППІ
1	34	32–33	36–37	3,5	ГРВІ*, середньотяжкий	500	3400	0,147
2	34	20–21	34–35	13,5	ГРВІ, легкий	300	1840	0,163
3	32	13–14	14–15	1	ГРВІ, середньотяжкий	10	50	0,200
4	30	25–26	26–27	2	ГРВІ, середньотяжкий	240	800	0,300
5	31	27–28	39–40	12,5	ГРВІ, тяжкий, пневмонія	490	3600	0,136
6	34	18–19	22–23	3	ГРВІ, легкий	160	460	0,347
7	28	27–28	40–41	13,5	ГРВІ, середньотяжкий	580	3060	0,189
8	22	29–30	30–31	1	ГРВІ, легкий	250	1130	0,221
9	29	33–34	34–35	1,5	ГРВІ, середньотяжкий	380	2660	0,142
10	38	31–32	33–34	2	ГРВІ, легкий	290	1140	0,254
11	35	25–26	30–31	5	ГРВІ, легкий	280	1130	0,247
12	22	11–12	34–35	23	ГРВІ, легкий	380	2300	0,165
13	31	29–30	23–25	4	ГРВІ, середньотяжкий	250	1380	0,181
14	29	35–36	37–38	2	ГРВІ, середньотяжкий	360	2850	0,126
15	35	35–36	37–38	2	ГРВІ, середньотяжкий	370	2800	0,132
16	28	31–32	32–33	1	ГРВІ, тяжкий, пневмонія	260	1540	0,168
17	37	31–32	32–33	1,5	ГРВІ, середньотяжкий	290	1170	0,247
18	22	23–24	30–31	6	ГРВІ, середньотяжкий	220	1050	0,209
19	30	25–26	32–33	7	ГРВІ, середньотяжкий	360	1900	0,189
20	24	24–25	33–34	9	ГРВІ, легкий	380	2800	0,135
21	28	22–23	29–30	7	ГРВІ, середньотяжкий	310	2200	0,140

Примітка. ГРВІ\* – клінічні прояви гострої респіраторної вірусної інфекції.

У I групі спостерігалось незначне підвищення ППІ до 0,19 [0,12; 0,34]. Проте між групами не було виявлено достовірної різниці ( $p=0,38$ ); у II групі аналогічний показник становив 0,16 [0,13; 0,24].

Під час макроскопічного дослідження плацент I групи відзначали їхню в'ялу консистенцію, блідість (рис. 2 А, Б, В); плаценти II групи характеризувалися щільною консистенцією, строкатістю (блідорозові та темночервоні вогнища), численними кістами, що виповнені темними згустками крові; інфарктами (рис. 2 Г, Д, Е).

Під час мікроскопічного дослідження плацент I групи (табл. 2; рис. 3) у всіх випадках спостерігався хоріоамніоніт, фібриноїдні некрози стінки артеріол, проліферативні зміни у стінці судин та некроз ендотелію – 100% (95%ДІ: 85,4–100). Про останній свідчило зниження експресії CD34 в ендотелії судин (рис. 3Д) порівняно з експресією CD34 в ендотелії плацент при фізіологічних пологах – випадок, зафіксований до 2019 р. (рис. 3Е).

У II групі запальні зміни хоріоамніотичних оболонок та базальної пластинки виявлено у 6 плацентах, вогнищевими були 66,7% (95%ДІ: 29,2–94,8), за цими показниками достовірної різниці виявлено не було.

Інтервілузит (рис. 3Г) виявили в 11 плацентах – 91,7% (95%ДІ: 67,1–100) I групи проти 2 – 22,2% (95%ДІ: 1,1–58,9) у II групі;  $p_{1,2}=0,006$ . Вілузит у I групі фіксували у 8 випадках – 66,7% (95%ДІ: 35,4–91,4) і лише в одній плаценті II групи – 11,1% (95%ДІ: 0,0–43,91);  $p_{1,2}=0,034$ .

Також плаценти обох груп характеризувалися дисциркуляторними розладами: стази, тромбози, крововиливи були виявлені у 75% (95%ДІ: 44,4–95,8) I групи та у 66,7% (95%ДІ: 29,2–94,8) II групи;  $p_{1,2}=0,21$ . Спостерігалось збільшення кількості синцитіальних вузликів – 83,3% у I (95%ДІ: 54,7–98,9) групі та 88,9% (95%ДІ: 56,1–100) у II групі;  $p_{1,2}=0,86$ .

Усі випадки у II групі супроводжувалися облітерацією просвіту артеріол стовбурових та напівстовбурових ворсин – 100% (95%ДІ: 80,9–100),  $p_{1,2}=0,0006$ , на відміну від I групи – 16,7% (95%ДІ: 1,1–45,3). При цьому у 6 випадках у II групі виявляли морфологічні прояви відновлення просвіту – формування внутрішньосудинних септ (рис. 3А, Б) – 66,7% (95%ДІ: 29,2–94,8), які не були виявлені у I групі ( $p_{1,2}=0,0093$ ).

Також у 100% плацент (95%ДІ: 80,9–100) у II групі та у 66,7% (95%ДІ: 35,4–91,4) у I групі виявляли фіброзування стромы стовбурових та напівстовбурових ворсин, облітерацію міжворсинчастого простору (рис. 3В), гіпоплазію термінальних ворсин. Вираженість морфологічних змін у плаценті не залежала від тяжкості перебігу COVID-19 у вагітної (хоріоамніоніт,  $p=1,0$ ; інтервілузит,  $p=0,63$ ; облітерація артеріол,  $p=0,32$ ).

Плаценти I групи (постковідний інтервал становив 1–4 тиж) характеризували виражені запальні ексудативні зміни – плацентит: хоріоамніоніт та інтервілузит – 12 (100%) випадків, базальний децидуїт – 11 (91,7%) плацент, вілузит – 8 (66,7%) спостережень. Також відзначали морфологічні зміни в артеріолах стовбурових

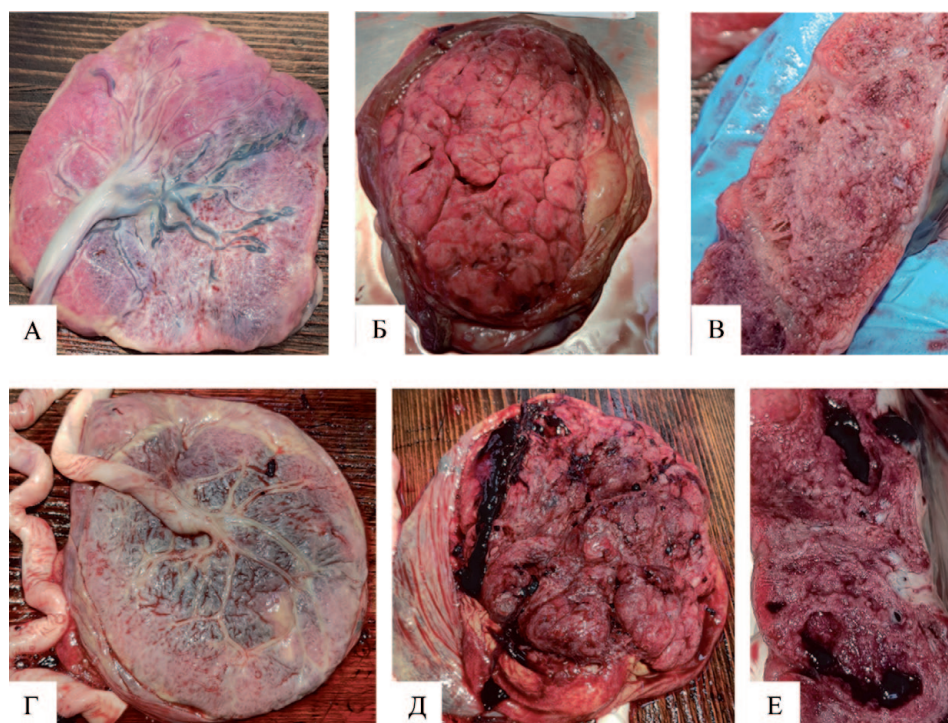


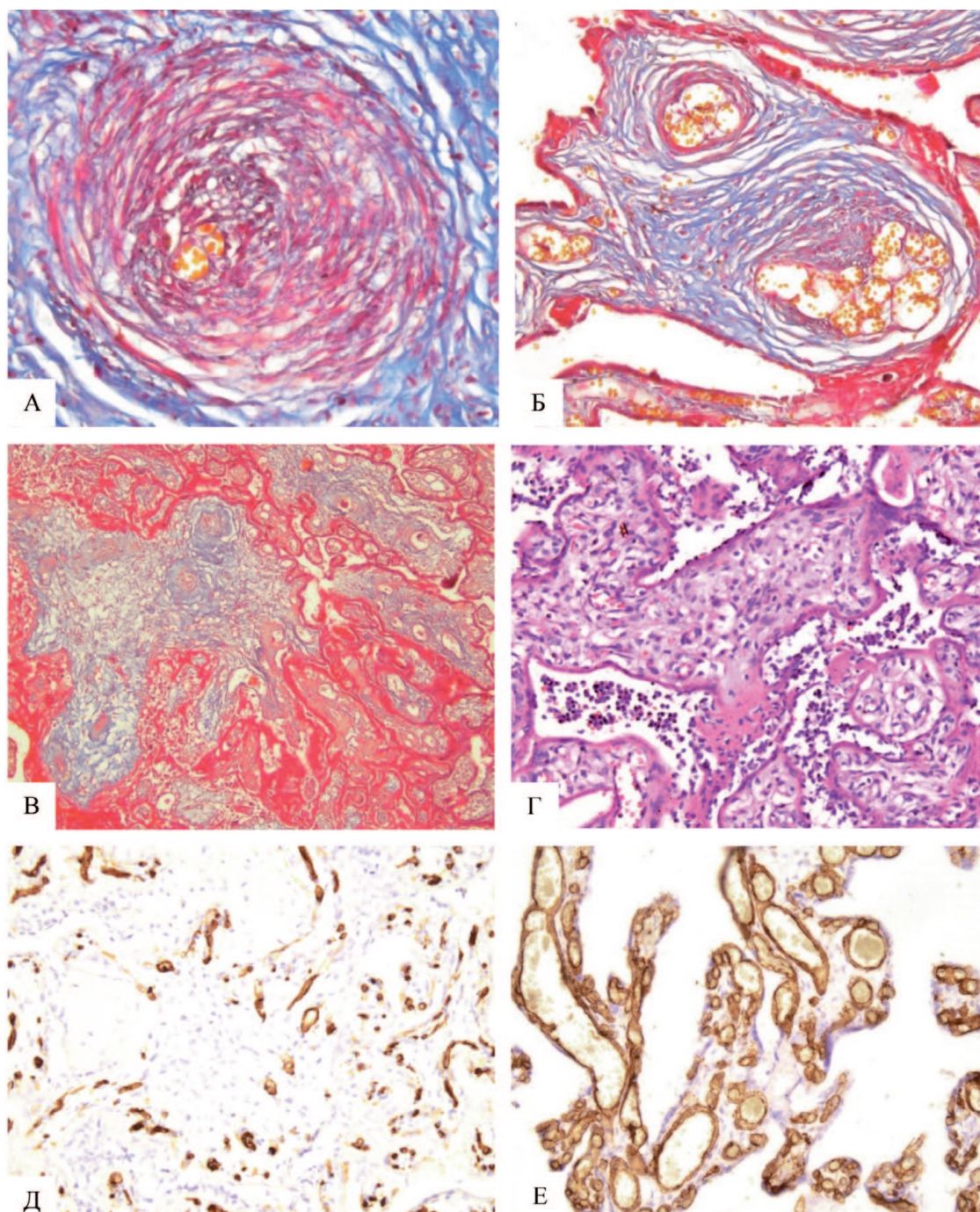
Рис. 2. Плаценти при антенатальній загибелі плодів через 1 тиждень після захворювання на COVID-19 – А, Б, В та через 6 тиж – Г, Д, Е (А, Г – плодова поверхня; Б, Д – материнська поверхня; В, Е – вигляд на розрізі)

Таблиця 2

Патоморфологічні зміни у плацентах досліджуваних груп при COVID-19, n (%)

Показник	I група, n=12	II група, n=9	p (Mann-Whitney U-test)
Хоріоамніоніт	12 (100) (95%ДІ: 85,4–100)	6 (66,7) (95%ДІ: 29,2–94,8)	$p_{1-2}=0,21$
Інтервілузит	11 (91,7) (95%ДІ: 67,1–100)	2 (22,2) (95%ДІ: 1,1–58,9)	$p_{1-2}=0,006^{**}$
Вілузит	8 (66,7) (95%ДІ: 35,4–91,4)	1 (11,1) (95%ДІ: 0,0–43,91)	$p_{1-2}=0,034^*$
Базальний децидуїт	11 (91,7) (95%ДІ: 67,1–100)	6 (66,7) (95%ДІ: 29,2–94,8)	$p_{1-2}=0,34$
Облітерація просвіту артеріол	2 (16,7) (95%ДІ: 1,1–45,3)	9 (100) (95%ДІ: 80,9–100)	$p_{1-2}=0,0006^{**}$
Проліферативні зміни у стінці артеріол	12 (100) (95%ДІ: 85,4–100,0)	9 (100) (95%ДІ: 80,9–100)	
Фібриноїдні некрози стінки артеріол	12 (100) (95%ДІ: 85,4–100,0)	7 (77,8) (95%ДІ: 41,1–98,9)	$p_{1-2}=0,42$
Стази, тромбози, крововиливи	9 (75) (95%ДІ: 44,4–95,8)	6 (66,7) (95%ДІ: 29,2–94,8)	$p_{1-2}=0,21$
Збільшення кількості синцитіальних вузликів	10 (83,3) (95%ДІ: 54,7–98,9)	8 (88,9) (95%ДІ: 56,1–100)	$p_{1-2}=0,86$
Некроз ендотелію судин	12 (100) (95%ДІ: 85,4–100,0)	7 (77,8) (95%ДІ: 41,1–98,9)	$p_{1-2}=0,86$
Ангіоматоз термінальних ворсин	4 (33,3) (95%ДІ: 8,6–64,6)	3 (33,3) (95%ДІ: 5,2–70,8)	$p_{1-2}=1,0$
Інфаркти, облітерація міжворсинчастого простору, гіоплазія термінальних ворсин	8 (66,7) (95%ДІ: 35,4–91,4)	9 (100) (95%ДІ: 80,9–100)	$p_{1-2}=0,21$
Внутрішньосудинні септи	0 (0,0) (95%ДІ: 0,0–14,6)	6 (66,7) (95%ДІ: 29,2–94,8)	$P_{1-2}=0,0093^{**}$

Примітки: \* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,01$  (Mann-Whitney U-test) – статистична значущість відмінностей між групами:  $p_{1-2}=0,006$  (інтервілузит);  $p_{1-2}=0,0006$  (облітерація просвіту артеріол),  $p_{1-2}=0,0093$  (внутрішньосудинні септи).



**Рис. 3. Структурні зміни плацент при антенатальній асфіксії плода під час COVID-19 у вагітних.**

А, Б – ревазуляризація облітерованого просвіту артеріоли,  $\times 200$ ; В – фібриноід у міжворсинчастому просторі (фібрин, що є складовою фібриноїду, зафарбований у червоний колір),  $\times 100$ ; Г – лейкоцитарна інфільтрація у міжворсинчастому просторі, ворсини облямовані фібриноїдом,  $\times 200$ ; Д – експресія моноклональних антитіл до CD34 в епітелії артеріол ворсин хоріона при COVID-19,  $\times 200$ ; Е – експресія моноклональних антитіл до CD34 в епітелії артеріол ворсин хоріона у ендотелії плацент при фізіологічних пологах,  $\times 200$  (А, Б, В – фарбування MSB у модифікації Д. Д. Зербіно, Л. Л. Лукасевич (ПЧБ); Г – фарбування гематоксином та еозином; Д, Е – CD34).

та напівстовбурових ворсин: некроз ендотелію, фібриноїдний некроз стінки, проліферація гладком'язових клітин – 12 (100%) випадків зі звуженням просвіту – 2 (16,7%) плаценти.

У плацент II групи (постковідний інтервал – 5–14 тиж), на відміну від плацент I групи, переважали фіброзні зміни: облітерація просвіту артеріол, інфарк-

ти ворсин, облітерація міжворсинчастого простору – 9 (100%) випадків. Ймовірно, фіброзні зміни стромы стовбурових та напівстовбурових ворсин, облітерація міжворсинчастого простору перешкождали просторовому росту хоріона, що проявлялося морфологічно гіпоплазією термінальних ворсин (затримкою дозрівання плаценти).

Також у 100% відзначали проліферативні зміни у гладком'язовому шарі артеріол, але лише у II групі формувалися внутрішньосудинні септи (6 плацент – 66,7%) у формі новостворених судин як механізм компенсації для відновлення просвіту облітерованої, фіброзно зміненої артеріоли. Подібні зміни спостерігали у плаценті лише у випадках внутрішньоутробної асфіксії або асфіксії новонароджених. Вірогідно, така реваскуляризація не забезпечує адекватного плацентарно-плодового кровообігу, особливо у поєднанні з гіпоплазією термінальних ворсин, як наслідок фіброзних змін, описаних вище.

Інший прояв компенсаторних механізмів – збільшення кількості синцитіальних вузликів [4]. Виявлена ознака спостерігалася у 10 (83,3%) випадках у I групі та у 8 (88,9%) плацентах у II групі. Запальні зміни у II групі мали менший ступінь вираженості та характеризувалися вогнищевим хоріоамніонітом та базальним децидуїтом (6 випадків – 66,7%).

У плацентах ПЛР-негативних дітей, що народилися живими від ПЛР-позитивних матерів, автори спостерігали морфологічні прояви, що відповідали послідовній зміні фаз запалення: альтерації, ексудації та проліферації. Морфологічна картина плаценти при антенатальній асфіксії плода залежала від тривалості постковідного інтервалу [18].

Переважаючи у I групі явища плацентиту свідчило про наявність фази ексудації при постковідному інтервалі 1–4 тиж. Саме запальні зміни у плаценті є причиною порушення кровообігу у ній та загибелі плода. При збільшенні постковідного інтервалу проліферативна фаза змінювала ексудативну, прогресували проліферативні зміни у стінках судин з наступним фіброзуванням [11] – облітерація просвіту артеріол (артеріосклероз) та міжворсинчастого простору.

Отже, саме фіброзні зміни є причиною внутрішньоутробної загибелі плода при збільшенні тривалості постковідного інтервалу (II група). Цікавим є факт, що не було жодного випадку антенатальної загибелі плода при діагностуванні COVID-19 у вагітної після 35-го тиж гестації (див. рис. 1). Це пояснюється сформованою структурою зрілого хоріона з наявними термінальними ворсинами, що у змозі компенсувати порушення кровообігу.

Причиною двох випадків внутрішньоутробної асфіксії плода на 37–38-у тижнях, коли коронавірусну хворобу діагностовано у вагітних на 35–36-у тижнях гестації, став плацентит на фоні вже сформованих термінальних ворсин (I група). Випадку антенатальної загибелі плода на 40–41-у тижнях передував COVID-19

на 27–28-у тижнях гестації (II група); причиною порушення кровообігу у плаценті став артеріосклероз стовбурових та напівстовбурових ворсин. Фіброзні зміни в артеріолах у стовбурових та напівстовбурових ворсинах у поєднанні з облітерацією міжворсинчастого простору перешкоджають дозріванню плаценти, що і стає причиною формування хронічної плацентарної недостатності зі збільшенням постковідного проміжку.

Отже, захворюваність на COVID-19 у вагітної до 35 тиж гестації є фактором ризику антенатальної асфіксії плода. Жінки, які хворіли після цього терміну, народжували живих немовлят з негативним ПЛР-тестом [18], що пояснюється бар'єрною функцією плаценти та компенсаторними реакціями у відповідь на пошкодження [5, 7, 14, 15, 17].

При визначенні ППІ – показника, що корелює з несприятливими наслідками вагітності, – не було виявлено достовірної різниці ( $p=0,38$ ) між групами дослідження та нормою [3]. У I групі ППІ становив  $0,19\pm 0,07$  та  $0,16\pm 0,037$  – у II групі. Проте абсолютні показники маси плода та плаценти були нижчими за аналогічні для даного віку гестації. У II групі це пов'язано з фіброзними змінами та затримкою дозрівання хоріона. У I групі (антенатальна загибель відбулася на стадії ексудативних змін) абсолютні показники маси плода були не достовірно, але нижчі, ніж у II групі. Це може свідчити про дисфункцію плаценти ще до захворювання на COVID-19 і потребує подальшого вивчення [19].

## ВИСНОВКИ

1. Статистично значущі відмінності плацент при антенатальній асфіксії плода залежали від тривалості постковідного інтервалу: при постковідному інтервалі 1–4 тиж (I група) переважали запальні зміни – плацентит: інтервілузит – 91,7% (95%ДІ: 67,1–100),  $p_{1-2}=0,006$ ; вілузит – 66,7% (95%ДІ: 35,4–91,4),  $p_{1-2}=0,034$ . При збільшенні тривалості постковідного інтервалу до 5–14 тиж (II група) переважав артеріосклероз – 100% (95%ДІ: 80,9–100);  $p_{1-2}=0,0006$ .

2. Причиною антенатальної загибелі плодів при COVID-19 у I групі є гостра плацентарна недостатність, що пов'язана з ексудативною фазою запалення (хоріоамніоніт, вілузит, інтервілузит). У II групі причиною антенатальної асфіксії плода є формування хронічної плацентарної дисфункції, зумовленої фазою проліферації, що проявлялося проліферативними змінами у м'язовому шарі артеріол та подальшим їхнім фіброзом з облітерацією просвіту (артеріосклероз).

## Відомості про автора

**Савчук Тетяна Василівна** – канд. мед. наук, доц., кафедра патологічної анатомії, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ; тел.: (044) 236-99-98; (099) 429-24-55. E-mail: [t.savchuk@nmu.ua](mailto:t.savchuk@nmu.ua); [aritagloriosa@gmail.com](mailto:aritagloriosa@gmail.com)

ORCID: 0000-0002-7218-0253

## Information about author

**Savchuck Tetiana V.** – MD, PhD, Associate Professor, Department of Pathological Anatomy, Bogomolets National Medical University, Kyiv; tel.: (044) 236-99-98; (099) 429-24-55. E-mail: [t.savchuk@nmu.ua](mailto:t.savchuk@nmu.ua); [aritagloriosa@gmail.com](mailto:aritagloriosa@gmail.com)

ORCID: 0000-0002-7218-0253

## ПОСИЛАННЯ

1. Abaturov AE, Agafonova EA, Krivusha EL, Nikulina AA. Pathogenesis of COVID-19. *Child Health*. 2020;15(2):133-44. doi: 10.22141/2224-0551.15.2.2020.200598.
2. Baergen RN, Heller DS. Placental Pathology in Covid-19 Positive Mothers: Preliminary Findings. *Pediatr Dev Pathol*. 2020;23(3):177-80. doi: 10.1177/1093526620925569.
3. Begum T, Ahmed S, Khatun S, Arman R, Nahar L, Zisa RS, et al. Measurement of Placental Index in Different Gestational Age Groups in Bangladeshi Women. *Myensingh Med J*. 2021;30(1):143-7.
4. Bondarenko YuM, Zadorozhna TD. Morphological features of stress markers in placenta. *Neonatology*. 2022;3(45):60-4. doi: 10.24061/2413-4260.XII.3.45.2022.9.
5. Chen S, Huang B, Luo DJ, Li X, Yang F, Zhao Y, et al. Pregnancy with new coronavirus infection: clinical characteristics and placental pathological analysis of three cases. 2020;49(5):418-23. doi: 10.3760/cma.j.cn112151-20200225-00138.
6. Edlow AG, Li JZ, Collier AY, Atyeo C, James KE, Boatman AA, et al. Assessment of Maternal and Neonatal SARS-CoV-2 Viral Load, Transplacental Antibody Transfer, and Placental Pathology in Pregnancies During the COVID-19 Pandemic. *JAMA Netw Open*. 2020;3(12):e2030455. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.30455.
7. Facchetti F, Bugatti M, Drera E, Tripodo C, Sartori E, Cancila V, et al. SARS-CoV2 vertical transmission with adverse effects on the newborn revealed through integrated immunohistochemical, electron microscopy and molecular analyses of Placenta. *EBioMedicine*. 2020;59:102951. doi: 10.1016/j.ebiom.2020.102951.
8. Foroozanfar E, Forouzanfar M, Farkhondeh T, Samarghandian S, Forouzanfar F. ACE2 as a Potential Target for Management of Novel Coronavirus (nCoV-2019). *Curr Drug Discov Technol*. 2021;18(6):e130921189567. doi: 10.2174/1570163817999201228215911.
9. Gao L, Ren J, Xu L, Ke X, Xiong L, Tian X, et al. Placental pathology of the third trimester pregnant women from COVID-19. *Diagn Pathol*. 2021;16(1):8. doi: 10.1186/s13000-021-01067-6.
10. Galang RR, Chang K, Strid P, Snead MC, Woodworth KR, House LD, et al. Severe Coronavirus Infections in Pregnancy: A Systematic Review. *Obstet Gynecol*. 2020;136(2):262-72. doi: 10.1097/AOG.0000000000004011.
11. Gychka SG, Brelidze TI, Kuchyn IL, Savchuk TV, Nikolaienko SI, Zhezhera VM, Chermak II. Placental vascular remodeling in pregnant women with COVID-19. *PLOS One*. 2022;(7):e0268591. doi: 10.1371/journal.pone.0268591.
12. Heurich A, Hofmann-Winkler H, Gierer S, Liepold T, Jahn O, Pöhlmann S. TMPRSS2 and ADAM17 cleave ACE2 differentially and only proteolysis by TMPRSS2 augments entry driven by the severe acute respiratory syndrome coronavirus spike protein. *J Virol*. 2014;88(2):1293-307. doi: 10.1128/JVI.02202-13.
13. Jackson-Gibson M, Diseko M, Caniglia EC, Mayondi GK, Mabuta J, Luckett R, et al. Association of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Infection With Maternal Mortality and Neonatal Birth Outcomes in Botswana by Human Immunodeficiency Virus Status. *Obstet Gynecol*. 2023;141(1):135-43. doi: 10.1097/AOG.0000000000005020.
14. Kirtsman M, Diambomba Y, Poutanen SM, Malinowski AK, Vlachodimitropoulou E, Parks WT, et al. Probable congenital SARS-CoV-2 infection in a neonate born to a woman with active SARS-CoV-2 infection. *CMAJ*. 2020;192:E647-50. doi: 10.1503/cmaj.200821.
15. 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.
16. Menter T, Tzankov A, Bruder E. Impact of SARS-CoV-2/COVID-19 on the placenta. *Pathol*. 2021;42(6):591-7. doi: 10.1007/s00292-021-00952-7.
17. Pulinx B, Kieffer D, Michiels I, Petermans S, Strybol D, Delvaux S, et al. Vertical transmission of SARS-CoV-2 infection and preterm birth. *Clin Microbiol Infect Dis*. 2020;39(12):2441-5. doi: 10.1007/s10096-020-03964-y.
18. Savchuk TV, Gychka SH, Leshchenko IV. Pathomorphological changes of the placenta in coronavirus disease (COVID-19). *Pathol*. 2021;18(2):128-35. doi: 10.14739/2310-1237.2021.2.231461.
19. Savchuk T, Kurkevych A, Leshchenko I. Clinical and pathological analysis of the hypoplastic left heart syndrome in one of the twins in pregnancy which occurred using in vitro fertilization. Own observation. *Georg Med News*. 2020;(307):62-8.
20. Sharps MC, Hayes DJL, Lee S, Zou Z, Brady CA, Almoghrabi Y, et al. A structured review of placental morphology and histopathological lesions associated with SARS-CoV-2 infection. *Placenta*. 2020;101:13-29. doi: 10.1016/j.placenta.2020.08.018.
21. Smithgall MC, Liu-Jarin X, Hamele-Bena D, Cimic A, Mourad M, Debelenko L, et al. Third-trimester placentas of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2)-positive women: histomorphology, including viral immunohistochemistry and in-situ hybridization. *Histopathol*. 2020;77(6):994-9. doi: 10.1111/his.14215.
22. Tian X, Li C, Huang A, Xia S, Lu S, Shi Z, et al. Potent binding of 2019 novel coronavirus spike protein by a SARS coronavirus-specific human monoclonal antibody. *Emerg Microbes Infect*. 2020;9(1):382-5. doi: 10.1080/22221751.2020.1729069.
23. Turyanytsya SM, Korzhinska OO, Sabova AV, Baloga OA, Petrov VO. Influence of SARS-CoV-2 acute respiratory viral disease on pregnancy and childbirth. *Reprod Health Woman*. 2021;2(47):15-8. doi: 10.30841/2708-8731.2.2021.232515.
24. Wu Wu F, Zhao S, Yu B, Chen YM, Wang W, Song ZG, et al. A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. *Nature*. 2020;579(7798):265-9. doi: 10.1038/s41586-020-2008-3.
25. Zabolzaev FG, Kravchenko EV, Galiamova AR, Letunovskiy NN. Pulmonary Pathology of the New Coronavirus Disease (COVID-19). The Preliminary Analysis of Post-Mortem Findings. *J Clin Pract*. 2020;11(2):21-37. doi: 10.17816/clinpract34849.
26. Zaigham M, Gisselsson D, Sand A, Wikström AK, von Wowern E, Schwartz DA, et al. Clinical-pathological features in placentas of pregnancies with SARS-CoV-2 infection and adverse outcome: case series with and without congenital transmission. *BJOG*. 2022;129(8):1361-74. doi: 10.1111/1471-0528.17132.

*Стаття надійшла до редакції 02.03.2023. – Дата першого рішення 10.03.2023. – Стаття подана до друку 14.04.2023*

УДК:618.3-06:616.8-009.24:577.112.37

# Гіпергомоцистеїнемія як маркер акушерської патології

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

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

У статті наведено останні наукові дані щодо внутрішньоклітинного метаболізму гомоцистеїну (ГЦ), причин підвищення його рівня і залучення до ініціації тромбозу. Крім того, гіпергомоцистеїнемія (ГГЦЕ) розглядається як етіологічний фактор репродуктивних порушень та акушерських ускладнень з необхідністю проведення своєчасної діагностики і терапії.

ГЦ утворюється у результаті трансметиловання метіоніну. Його метаболізм залежить насамперед від трьох ферментів і кількох вітамінних кофакторів. Генетична аномалія цих ферментів або дефіцит цих вітамінів призводять до ГГЦЕ. Її зазвичай біологічно визначають показником натще  $>15$  мкмоль/л, ГГЦЕ належить до вроджених гіперкоагуляційних станів та є відомим фактором ризику розвитку судинних захворювань. Досліджень у цій галузі все ще мало, і повідомляють про обмежену кількість пацієнтів.

Стосовно ускладнень в акушерській практиці, ГГЦЕ пов'язана із повторними викиднями, прееклампсією, відшаруванням плаценти, тромбоемболічними подіями, дефектами нервової трубки із внутрішньоутробною загибеллю плода, а також затримкою росту плода. У разі визначення у крові високого рівня ГЦ необхідно провести аналізи для виявлення інших факторів ризику розвитку судинних і акушерських ускладнень. Гомоцистеїновий тест можна проводити як скринінг у практично здорових осіб для виявлення групи підвищеного ризику розвитку серцево-судинних захворювань і проведення профілактичних заходів щодо зниження цього ризику.

Добавки метилфолату і вітамінів (В<sub>1</sub>, В<sub>6</sub>, В<sub>12</sub>) можуть знизити рівень ГЦ у плазмі крові, тому рекомендовані жінкам із ГГЦЕ прекоцепційно (до настання вагітності). У цих пацієнток також бажано запобігати тромбоемболічним подіям під час вагітності шляхом лікування антикоагулянтами.

На фармацевтичному ринку України представлений нутрицевтичний препарат, який містить міо-інозитолу 500 мг, L-метилфолату 208 мкг, вітаміну D<sub>3</sub> 12,5 мкг (500 МО) і в якому L-метилфолат достовірно коригує рівні ГЦ у пацієнток з будь-яким рівнем засвоєності фолатів, а міо-інозитол позитивно впливає на вуглеводний обмін та знижує ризик виникнення цукрового діабету вагітних. Даний засіб рекомендовано вживати по 1–2 капсули на добу. Оригінальний комбінований склад дозволяє досягти можливості розширення терапевтичного спектра та показань до амбулаторного використання. Курс – від 3 до 6 міс.

**Ключові слова:** гіпергомоцистеїнемія, гомоцистеїн, метіонін, вагітність, прееклампсія.

## Hyperhomocysteinemia as a marker of obstetric pathology

O. V. Golyanovsky, O. V. Morozova, S. V. Frolov

The article presents the latest scientific data about the intracellular metabolism of homocysteine (HC), the reasons for its increased level and involvement in the initiation of thrombosis. In addition, hyperhomocysteinemia (HHC) is considered as an etiological factor of reproductive disorders and obstetric complications with the necessity for timely diagnosis and therapy. HC is formed as a result of transmethylation of methionine. Its metabolism depends primarily on three enzymes and several vitamin cofactors. A genetic abnormality of these enzymes or a deficiency of these vitamins leads to HHC. It is usually biologically determined by a fasting index  $>15$   $\mu\text{mol/l}$ , HHC is a congenital hypercoagulable condition and is a known risk factor for the vascular diseases development. Studies in this area are still scarce and report on a limited number of patients.

Regarding complications in obstetric practice, HHC is associated with recurrent miscarriages, preeclampsia, placental abruption, thromboembolic events, neural tube defects with intrauterine fetal death, and fetal growth retardation. If a high level of HC is detected in the blood, it is necessary to carry out analyzes to identify other risk factors for the development of vascular and obstetric complications. A homocysteine test can be performed as a screening in practically healthy individuals to identify a group at increased risk for the cardiovascular diseases development and to carry out preventive measures to reduce this risk.

Supplements of methylfolate and vitamins (B<sub>1</sub>, B<sub>6</sub>, B<sub>12</sub>) can reduce the HC concentration in the blood plasma, so they are recommended for women with HHC preconceptually (before pregnancy). In these patients, it is also desirable to prevent thromboembolic events during pregnancy by treatment with anticoagulants.

The pharmaceutical market of Ukraine presents a nutraceutical preparation that contains myo-inositol 500 mg, L-methylfolate 208  $\mu\text{g}$ , vitamin D<sub>3</sub> 12.5  $\mu\text{g}$  (500 IU) and in which L-methylfolate reliably corrects HC levels in patients with any level of digestibility folates, and myo-inositol has a positive effect on carbohydrate metabolism and reduces the risk of diabetes in pregnant women. This product is recommended to use 1-2 capsules per day. The original combined composition makes it possible to expand the therapeutic spectrum and indications for outpatient use. The duration of course is from 3 to 6 months.

**Keywords:** hyperhomocysteinemia, homocysteine, methionine, pregnancy, preeclampsia.

Гіпергомоцистеїнемія (ГГЦЕ) – патологічний стан, своєчасна діагностика якого у переважній більшості випадків дозволяє призначити просте, дешеве, ефективне і безпечне лікування, що знижує ризик виникнення багатьох небезпечних для життя захворювань і ускладнень [1].

Гомоцистеїн (ГЦ) – сірковмісна амінокислота, що синтезується в організмі з незамінної амінокислоти метіоніну за допомогою реакції трансметилування, – при цьому метіонін спочатку переходить в «активний» метіонін. Далі метильна група з метіоніну переноситься у з'єднання, яке піддається метилуванню з утворенням S-аденозилгомоцистеїну. Отриманий ГЦ здатний перетворюватися назад у метіонін – шляхом реметилування або шляхом транссульфурації до цистеїну [2, 8, 13].

ГЦ не є структурним елементом білків, а тому не надходить в організм з їжею. Єдиним його джерелом є метіонін. Шляхи метаболізму ГЦ вимагають участі вітамінів (фолатів, вітамінів B<sub>6</sub> і B<sub>12</sub>, флавінаденіндинуклеотидів) у якості кофакторів або ферментних субстратів. Для перетворення надлишку ГЦ в метіонін необхідні високі концентрації активної форми фолієвої кислоти – 5-метилтетрагідрофолату. Основним ферментом, що забезпечує перетворення фолієвої кислоти в її активну форму, є 5,10-метилентетрагідрофолатредуктаза. Фермент цистатіонінсинтази необхідний для перетворення ГЦ у цистеїн шляхом реакції транссульфурації. Кофактором цього ферменту є піридоксальфосфат (вітамін B<sub>6</sub>) [2, 8, 17].

ГЦ чинить токсичну дію на клітинному рівні. Спеціальні механізми виведення ГЦ захищають клітини від його руйнівного впливу [4, 18]. У разі розвитку ГГЦЕ він накопичується у крові, а основним місцем пошкоджувальної дії стає внутрішня поверхня судин. ГГЦЕ призводить до пошкодження ендотеліальних клітин кровоносних судин, що створює передумови до розвитку тромбоемболії, особливо на тлі існуючої гіпертензії. Механізм токсичної дії підвищеного рівня ГЦ у плазмі крові призводить до посилення агрегації тромбоцитів, гіперкоагуляції та порушення ендотелію судин [5–7].

Отже, ГГЦЕ несприятливо впливає на механізми регуляції судинного тону, ліпідного обміну і каскаду згортання крові з розвитком різних судинних захворювань з високим ризиком тромботичних ускладнень. Крім того, ГЦ може негативно впливати на репродуктивну систему жінки і вільно проходить через плаценту і може чинити *тератогенну і фетотоксичну дію*.

#### **Внутрішньоклітинний метаболізм гомоцистеїну і причини підвищення його рівня**

ГЦ є перехрестям у метаболічному циклі сірковмісної незамінної амінокислоти метіоніну і результатом перетворення метіоніну за допомогою реакції трансметилування. Реметилування у метіонін, якому піддається близько 50% ГЦ, каталізується метіонінсинтазою (MS) за допомогою вітаміну B<sub>12</sub> як кофактора. Метильний залишок, необхідний для цієї реакції, майже повністю утворюється у результаті метаболізму тетрагідрофолієвої кислоти (ТНФ). Тому

так важливо надходження в організм достатньої кількості фолієвої кислоти з харчовими продуктами або вітамінних комплексів у формі харчових добавок.

За неможливості повного реметилування ГЦ або перетворення його у цистеїн розвивається стан ГГЦЕ. ГГЦЕ сама по собі є багатофакторним процесом, що включає генетичні та негенетичні аспекти метаболізму ГЦ. Механізми зміни кровоносних судин, пов'язані з ГГЦЕ, все ще недостатньо відомі, хоча дослідження на тваринах з'ясували деякі деталі.

ГГЦЕ діє безпосередньо на стінки кровоносних судин, зокрема спричиняючи зміни в ендотелії [49]. Спостережувані ураження утворюються фіброзом судин і функціональними змінами ендотеліальних клітин. Ендотеліальні клітини вакуолізовані та мають тенденцію до десквамації, тим самим оголюючи субендотеліальний шар і активуючи тромбоемболію. Ці ураження відрізняються від тих, що спостерігаються внаслідок гіперхолестеринемії. Існує також гладком'язова клітинна гіперплазія з потовщенням позаклітинного матриксу та фрагментацією внутрішньої еластичної мембрани.

Ураження можуть бути результатом безпосередньої дії ГЦ: автоокиснення тіолових залишків молекули ГЦ вивільняє перекисні іони (вільні радикали), здатні змінювати клітинну структуру та метаболізм [35]. Ці шкідливі ефекти, пов'язані з вільними радикалами, що діють проти ендотеліальних клітин кровоносних судин, називаються окиснювальним стресом [36].

Протягом життя концентрація ГЦ у крові поступово збільшується. До статевого дозрівання рівні ГЦ у хлопчиків і дівчаток приблизно однакові (близько 5 мкмоль/л). У період статевого дозрівання рівень ГЦ підвищується до 6–7 мкмоль/л, у хлопчиків це підвищення виражено сильніше, ніж у дівчаток. У дорослих рівень ГЦ коливається у межах 10–11 мкмоль/мл, у чоловіків цей показник зазвичай вище, ніж у жінок. З віком рівень ГЦ поступово підвищується, і у жінок швидкість цього підвищення вище, ніж у чоловіків. Поступове підвищення рівня ГЦ з віком пояснюється зниженням функції нирок, а більш високий рівень ГЦ у чоловіків пояснюється більшою м'язовою масою.

Рівень ГЦ у крові може підвищуватися з багатьох причин. Одним з факторів є підвищене надходження метіоніну з їжею. Тому під час вагітності додаткове вживання таблеток метіоніну, яке все ще практикується деякими лікарями, повинно проводитися з обережністю і під контролем рівня ГЦ. Найбільш частими причинами підвищеного рівня ГЦ є авітамінозні стани. Організм особливо чутливий до нестачі фолієвої кислоти і вітамінів B<sub>6</sub>, B<sub>12</sub> і B<sub>1</sub> [26].

Курці мають підвищену схильність до ГГЦЕ. Споживання великої кількості кави є одним з найпотужніших факторів, що зумовлюють підвищення рівня ГЦ у крові. В осіб, які випивають більше 6 чашок кави на день, рівень ГЦ на 2–3 мкмоль/л вище, ніж у тих, хто не п'є кави. Передбачається, що негативний вплив кофеїну на рівень ГЦ пов'язаний зі зміною функції нирок, а з іншого боку, через взаємодію з вітаміном B<sub>6</sub> (зниження його рівня) [26].

Рівень ГЦ часто підвищується при малорухливому способі життя. Помірні фізичні навантаження сприяють зниженню рівня ГЦ при ГГЦЕ. Споживання невеликих кількостей алкоголю може знизити рівень ГЦ, а велика кількість алкоголю сприяє зростанню рівня ГЦ у крові (пригнічення MS ацетальдегіду, зниження рівня фолієвої кислоти, вітаміну  $B_{12}$  та/або вітаміну  $B_6$ ).

На рівень ГЦ впливає вживання низки ліків. Механізм їхньої дії може бути пов'язаний із впливом на дію вітамінів, вироблення ГЦ, роботу нирок, рівень гормонів. Особливе значення мають:

- метотрексат (антагоніст фолієвої кислоти, часто використовується для лікування псоріазу),
- протисудомні препарати (фенітоїн та ін., виснажують запаси фолієвої кислоти у печінці),
- закис азоту (препарат, що застосовується в анестезії та наркозі пологів, інактивує вітамін  $B_{12}$ ),
- метформін (препарат, що застосовується для лікування цукрового діабету і синдрому полікістозних яєчників),
- антагоністи  $H_2$ -рецепторів (впливають на всмоктування вітаміну  $B_{12}$ ),
- еуфілін (пригнічує активність вітаміну  $B_6$ , часто використовується в акушерських стаціонарах для лікування гестозів).

Ще одним фактором, що зумовлює підвищення рівня ГЦ, є деякі супутні захворювання. Найважливіші з них – авітамінозні стани і ниркова недостатність. Захворювання щитоподібної залози, цукровий діабет, псоріаз і лейкоз можуть сприяти значному підвищенню рівня ГЦ у крові.

Через малорухливий спосіб життя після урбанізації та епідеміологічного переходу населення до старіння в останні десятиліття поширеність цукрового діабету (ЦД) 2-го типу швидко зростає серед молодих людей у всьому світі [32, 37]. Сьогодні багато країн, які розвиваються, страждають від зростаючого тягаря ЦД 2-го типу і пов'язаних з ним ускладнень, що можуть стати причиною ГГЦЕ.

Через фізіологічні та метаболічні зміни, які відбуваються під час вагітності, щоб забезпечити плід необхідними поживними речовинами та киснем, розвиваються діабетичні стани, подібні до тих, що виникають при ЦД 2-го типу [37]. У результаті поширеність гестаційного цукрового діабету (ГЦД), який перетворився на одне з найпоширеніших ускладнень вагітності та епідемію у всьому світі, зросла більш ніж на 30% у деяких країнах, включаючи країни, що розвиваються, за останнє десятиліття. На сьогодні гіперглікемія розвивається під час кожної шостої вагітності у всьому світі [34].

Однією з основних причин авітамінозних станів, що призводять до ГГЦЕ, є захворювання травного тракту, які супроводжуються порушенням всмоктування вітамінів (синдром мальабсорбції). Цим пояснюється більш висока частота судинних ускладнень за наявності хронічних захворювань травного тракту, а також те, що при  $B_{12}$ -авітамінозі частою причиною смерті стає не анемія, а інсульты та інфаркти [26, 44].

### Залучення гомоцистеїну до ініціації тромбозу

При функціональному дефіциті ферментів або зменшенні рівня вітаміну  $B_{12}$  ГЦ ще не виводиться поза клітиною, а піддається впливу ферменту цистатіонінсинтетази з каталітичною участю вітаміну  $B_6$  і через проміжний продукт цистатіонін необоротно трансформується у цистеїн. Якщо обидві реакції не відбуваються всередині клітини, то ГЦ виводиться у міжклітинний простір і кровотік. Це своєрідна захисна реакція від токсичного впливу ГЦ на клітину.

Підвищений рівень ГЦ спричинює пошкодження судинної тканини, порушуючи коагулянтний баланс. При цьому ГЦ може чинити як пряму цитотоксичну дію на ендотелій, так і пошкоджувати його іншими молекулами. При цьому збільшується витрата оксиду азоту, який використовується для нейтралізації ГЦ. Неутілізований ГЦ піддається автоокисненню з утворенням  $H_2O_2$ , супероксиду і гідроксильних радикалів, які пошкоджують ендотелій. Крім того, під впливом ГЦ відбувається надмірне розростання гладком'язових клітин судинної системи [49].

Підвищений рівень ГЦ спричинює активацію тромбоцитів і гіперагрегацію. Характерним є підвищення рівня агоніста агрегації тромбоцитів і судинозвужувального тромбоксану  $A_2$ . Сам ГЦ володіє прокоагулянтними властивостями, зумовлюючи активацію XII фактора, V фактора і тканинного фактора. Іншими можливими механізмами є зниження активності антитромбіну III та ендогенного гепарину, як у кровообігу, так і на ендотелії, а також зниження вмісту тромбомодуліну на поверхні внутрішньої оболонки судини [42].

### Гіпергомоцистеїнемія як етіологічний фактор репродуктивних порушень і акушерських ускладнень

ГЦ вільно проходить через плаценту і може чинити *тератогенну і фетотоксичну дію*. Доведено, що ГГЦЕ є однією з причин аненцефалії і незагоєння кісткومозкового каналу. Аненцефалія призводить до стовідсоткової смертності, а «spina bifida» – до розвитку у дитини серйозних неврологічних проблем, включаючи моторний параліч, довічну інвалідність і передчасну смерть [19, 39]. Не можна виключати прямий токсичний вплив надмірного рівня ГЦ на нервову систему плода.

З огляду на особливості фізіологічної адаптації системи гемостазу до вагітності, переважна більшість *генетичних і набутих форм тромбофілії* клінічно проявляються під час гестаційного процесу, причому, як виявилось, не тільки у формі тромбозу, але й у формі типових акушерських ускладнень.

Процес імплантації, інвазії трофобластом і подальшого функціонування плаценти видається багатостадійним процесом ендотеліально-гемостазіологічної взаємодії зі складною регуляцією, яка об'єктивно порушується тромботичною тенденцією і в разі генетичних дефектів згортання. Причому ці порушення можуть проявлятися на всіх термінах вагітності, починаючи з моменту зачаття.

Мікротромбоутворення і порушення мікроциркуляції при ГГЦЕ призводять до низки акушерських ускладнень. Порушення плацентарної функції у цю-



му випадку виникає у результаті мікротромбозу у ретроплацентарному просторі і судинах плаценти, супутньої тромбофілії та дисбалансу між тромбоксаном А<sub>2</sub> і простаглікліном, що призводить до спазму спіральних артерій і різкого підвищення опору судинного русла матки [4–6].

*Порушення плацентазії і фетоплацентарного кровообігу* (зміна якості спіральних артерій і порушення процесу їхньої інвазії у трофобласт) може бути причиною репродуктивної недостатності на ранніх термінах: *викидень і безпліддя* у результаті дефектів імплантації ембріона. На більш пізніх термінах вагітності ГГЦЕ є причиною розвитку *хронічної фетоплацентарної недостатності і хронічної гіпоксії плода*. Це призводить до синдрому затримки росту плода і народження дітей з низькою масою тіла зі зниженням функціональних резервів усіх систем життєзабезпечення новонародженого та розвитку низки ускладнень у неонатальний період [7].

ГГЦЕ може бути однією з причин розвитку генералізованої мікроангіопатії, ендотеліальної дисфункції [46, 47] у другій половині вагітності, що проявляється у формі пізнього гестозу: *пreekлампсії та еклампсії* [9, 14, 23]. ГГЦЕ характеризується розвитком тяжких, часто неконтрольованих станів, які за медичними показаннями можуть призвести до раннього переривання вагітності. Народження незрілої або недоношеної дитини у таких випадках супроводжується *високою перинатальною смертністю* і значним відсотком неонатальних ускладнень [4–6].

А. А. Гомаа та співавтори повідомили, що 31% пацієнок, у яких розвивається відшарування плаценти, мають ГГЦЕ (після тестування навантаження метіоніном) порівняно з 9% у контрольній групі, що є значною різницею [36]. Н. J. Джо та співавтори спостерігали, що у 26% пацієнок, які мали гіпертензію без будь-якої супутньої пreekлампсії, було виявлено ГГЦЕ через 3 міс після вагітності [35]. Ці два автори виключили зі своїх досліджень будь-яке відшарування плаценти, яке розвинулося на тлі пreekлампсії, хоча розвиток пreekлампсії може бути пов'язаний з ГГЦЕ. Отже, ймовірно, що серед пацієнок, у яких відшарування плаценти розвинулося на тлі пreekлампсії, частота ГГЦЕ також буде підвищеною.

Часто спостерігається поєднання спадкової або набутої форм ГГЦЕ з підвищенням рівня антитіл до фосфоліпідів (кардіоліпіну). При цьому утворення таких антитіл можна розглядати як вторинну аутоімунну реакцію. У деяких випадках утворення антитіл до фосфоліпідів (кардіоліпіну) не пов'язано з ГГЦЕ (захворювання сполучної тканини, вживання деяких препаратів, вірусні та бактеріальні інфекції, злаякісні новоутворення).

Доведено роль ГЦ у порушенні репродуктивної функції у жінок, а також вплив ГГЦЕ у поєднанні з підвищенням рівня антитіл до фосфоліпідів (кардіоліпіну) на підвищення ризику плацентарної недостатності порівняно з ефектом самої ГГЦЕ або *антифосфоліпідним синдромом*. Це свідчить про можливе потенціювання патологічного впливу ГЦ і антитіл до кардіоліпіну [10, 11].

Отже, ГГЦЕ є самостійним багатофакторним станом ризику розвитку ускладнень вагітності з елементами каскадного самопосилення. З огляду на тяжкість можливих наслідків ГГЦЕ, рекомендується перевіряти рівень ГЦ у всіх жінок, які готуються до вагітності. В обов'язковому порядку перевіряти рівень ГЦ у пацієнок з попередніми акушерськими ускладненнями і у жінок, чії родичі перенесли інсульти, інфаркти і тромбози у віці до 45–50 років [15].

### Діагностика гіпергомоцистеїемії

Для діагностики ГГЦЕ визначають рівень ГЦ у плазмі крові. Нормальний вміст ГЦ у плазмі крові становить 5–12 мкмоль/л. Легкий ступінь ГГЦЕ – 15–30 мкмоль/л, середній ступінь – 31–100 мкмоль/л і тяжкий ступінь – більше 100 мкмоль/л [49].

У кровотоці мінімальна частка (3%) ГЦ є вільною; більша частина (75%) пов'язана з білками (переважно з альбуміном), а решта (22%) існує у формі дисульфиду. Концентрацію у плазмі крові зазвичай визначають за допомогою високоефективної рідинної хроматографії, але імунологічний аналіз може замінити її [19].

Можна виявити приховану аномалію метаболізму ГЦ, виконавши тест навантаження метіоніном (0,1 г/кг) і вимірявши рівні ГЦ через 6 год. Це може дозволити діагностувати потенційну «непереносимість метіоніну» та помірну ГГЦЕ. Тому, коли говорять про ГГЦЕ, необхідно зазначити метод її визначення. Тест навантаження є більш чутливим для виявлення ГГЦЕ. ГГЦЕ зазвичай виявляють (у невагітних жінок) за значенням натще >15 мкмоль/л або >51 мкмоль/л після навантаження метіоніном – обидва показники відповідають значенням вище 97,5 процентиля [27, 44].

У разі виявлення у крові високого рівня ГЦ необхідно провести аналізи для визначення інших факторів ризику розвитку судинних і акушерських ускладнень. Гомоцистеїновий тест можна проводити як скринінг у практично здорових осіб для виявлення групи підвищеного ризику розвитку серцево-судинних захворювань і проведення профілактичних заходів щодо зниження цього ризику [19, 20].

Проведення аналізу на ГЦ показано при ЦД, у тому числі й за наявності ЦД, зважаючи на його схильність до судинних ускладнень [16, 37].

Ураховуючи тяжкість можливих наслідків ГГЦЕ під час вагітності, рекомендують перевіряти рівень ГЦ усім жінкам, які готуються до вагітності [21]. В обов'язковому порядку визначають рівень ГЦ у пацієнок з попередніми акушерськими ускладненнями (синдром втрати плода, звичне невиношування, пreekлампсія, відшарування плаценти в анамнезі) і у жінок, родичі яких мали інсульти, інфаркти і тромбози у віці до 45–50 років [3, 22, 24].

### Терапія гіпергомоцистеїемії

Попередня прекоцепційна (до настання вагітності) діагностика і терапія ГГЦЕ може суттєво зменшити вірогідність розвитку тяжких ускладнень перебігу вагітності (синдром втрати плода, вроджені вади розвитку нервової трубки плода, звичні викидні, пreekлампсія, ЦД, відшарування плаценти, затримка росту плода) [45, 48–50].

Традиційні методи ведення тромбофілічних станів під час гестації (у тому числі зниження рівня ГЦ) значно покращують прогноз вагітності у жінок з факторами ризику викидня. Останні дослідження свідчать, що своєчасна корекція ГГЦЕ дозволяє різко знизити агресію організму вагітної щодо функції плаценти і в деяких випадках повністю усунути тромбофілічний стан без призначення препаратів низькомолекулярних гепаринів [40, 42].

Профілактичне вживання помірних доз фолієвої кислоти і вітамінів групи В дозволяє підвищити поріг активації системи гемостазу і знизити ризик порушення функції плаценти [12]. У пацієток із більш тяжким станом ГГЦЕ лікування препаратами фолієвої кислоти і вітамінами групи В ( $V_6$ ,  $V_{12}$ ,  $V_1$ ) довели свою ефективність, зменшуючи гомоцистеїнурию, рівень цистеїну на 50%, що приводить до зменшення кількості судинних розладів [12, 29, 38–40, 51].

L-метилфолат – це найбільш біологічно активна форма фолієвої кислоти, достовірно коригує рівні ГЦ у пацієток з будь-яким рівнем засвоєності фолієвої кислоти [43]. Крім того, L-метилфолат може долати гематоенцефалічний бар'єр і є домінуючою мікро-нутриєнтою формою фолату, яка циркулює у плазмі крові і бере участь у біологічних процесах. Необхідний для підтримки здоров'я серцево-судинної, нервової і репродуктивної систем, а також для правильного клітинного ділення.

L-метилфолат підвищує периферійну чутливість до інсуліну, підтримуючи стабільність фолатемії і, отже, відновлюючи нормальні рівні ГЦ на тлі ГГЦЕ [37]. На відміну від фолієвої кислоти, L-метилфолат володіє більш високою біодоступністю, не має лікарського і харчового впливу, має високу абсорбцію і стійкість.

Міо-інозитол – це вітаміноподібні циклічні поліоли, які належать до сімейства вітамінів групи В, виробляються печінкою, нирками та мозком людини. Він природним чином міститься у свіжих фруктах та овочах, зернових, бобових та горіхах [30, 31]. Міо-інозитол описують як вторинний месенджер і сенсibiliзатор інсуліну, який покращує гомеостаз глюкози та відіграє важливу роль у регуляції рівня глюкози [32].

Недавні дослідження продемонстрували, що добавки міо-інозитулу справляють інсуліносенсибілізуювальний ефект, знижують резистентність до інсуліну під час і після вагітності. У кількох систематичних оглядах було проінформовано про сприятливий вплив міо-інозитулу на зниження частоти ГЦД у вагітних, що дає можливість разом з метилфолатом профілакувати розвиток ГГЦЕ [25, 33]. Також справляє вазопрогекторний ефект, зменшуючи прояви ендотеліальної дисфункції, перешкоджає ремодельованню судин, профілакує серцево-судинні захворювання [33, 34, 41].

Крім того, завдяки впливу міо-інозитулу на артеріальний тиск [52], деякі дані свідчать про те, що міо-інозитол є життєво важливим для інсуліну та покращення функції ендотелію судин. Це можна використовувати як допоміжну терапію при різних метаболічних захворюваннях, таких, як ендотеліальні роз-

лади та інсулінорезистентність [16, 37]. Нещодавній систематичний огляд продемонстрував значне зниження систолічного та діастолічного артеріального тиску за допомогою добавок міо-інозитулу [52].

Вітамін  $D_3$  відіграє ключову роль у кальцієво-фосфорному обміні і впливає на мінеральну щільність кісток. Дефіцит вітаміну D пов'язаний з ризиками для здоров'я, включаючи серцево-судинні захворювання, онкопроцеси, метаболічний синдром, розсіяний склероз, ЦД, проблеми з психічним здоров'ям [53]. Високий відсоток людей репродуктивного віку відчувають дефіцит вітаміну D, який є важливим компонентом, що регулює кальцієвий гомеостаз і багато інших клітинних функцій – це також сприяє нормалізації рівня ГЦ у плазмі крові [28].

Резонним є питання про те, чи додавати антикоагулянтну терапію до вживання вітамінів при ГГЦЕ. Призначати антикоагулянтну терапію рекомендовано пацієткам із вродженою гіперкоагуляцією, якщо її вчасно можна виявити [42]. Ця профілактика полягає у лікуванні низькомолекулярним гепарином протягом вагітності. Однак, на відміну від вроджених гіперкоагуляційних станів, терапія ГГЦЕ вітамінними добавками у переважній більшості випадків здатна нормалізувати як рівень ГЦ, так і коагуляційний потенціал крові. Отже, зникає необхідність призначати антикоагулянтну терапію під час вагітності пацієнці, у якої рівень ГЦ нормалізувався за допомогою вітамінних добавок [41].

На фармацевтичному ринку України представленийнутриєвтичний препарат Таймика (ТОВ ВТФ «Фармаком», м. Харків, Україна), який рекомендовано вживати по 1–2 капсули на добу. Даний засіб містить міо-інозитолу 500 мг, L-метилфолату 208 мкг, вітамін  $D_3$  12,5 мкг (500 МО), у якому L-метилфолат достовірно коригує рівні ГЦ у пацієток з будь-яким рівнем засвоєності фолатів, а міо-інозитол позитивно впливає на вуглеводний обмін та знижує ризик виникнення ЦД вагітних. Оригінальний комбінований склад дозволяє досягти можливості розширення терапевтичного спектра та показань до амбулаторного використання. Курс – від 3 до 6 міс.

## ВИСНОВКИ

Отже, з наведеного вище можна зробити висновок про нагальну необхідність проведення дослідження гомоцистеїнового профілю серед жінок репродуктивного віку і вагітних високого ризику, а також пацієнток клініки судинної патології. Це є реальним шансом діагностичного, терапевтичного та прогностичного успіху у боротьбі з акушерськими ускладненнями і з більшістю судинних патологій.

Використання харчових добавок з комплексом вітамінів (метилфолат, міо-інозитол і вітамін  $D_3$ ) до раціону жінок як до настання вагітності (преконцепційно), так і під час вагітності буде сприяти нормалізації рівня гомоцистеїну у крові та профілакувати тяжкі акушерські ускладнення, пов'язані з судинними і тромботичними порушеннями (викидні, передчасні пологи, пре-еклампсія, плацентарна дисфункція, затримка росту плода, передчасне відшарування плаценти).



# Дарує час для здорового життя



## Міо-інозитол

## L-метилфолат

## Вітамін D3

Додаткове джерело міо-інозитолу, фолієвої кислоти і вітаміну D<sub>3</sub> в період планування і під час вагітності, сприяє загальному зміцненню організму, нормалізації функціонування органів чоловічої та жіночої репродуктивної системи, покращенню обміну речовин. Таймика сприяє запобіганню можливій аліментарній недостатності міо-інозитолу, фолієвої кислоти і вітаміну D<sub>3</sub>, та може бути рекомендована лікарем для відновлення і підтримки оптимальних дієтологічних умов функціонування організму, поліпшення метаболічного профілю, корекції репродуктивних і соматичних порушень, і так само в період планування і під час вагітності.

**Міо-інозитол (вітамін B8)** - один з ендогенних метаболітів людини, який істотно впливає на функціонування всіх тканин, у т. ч. репродуктивної системи. Міо-інозитол виступає в якості важливих передавачів сигналу у внутрішньоклітинних сигнальних каскадах у формі інозитолфосфатів і фосфатиділінозитолових ліпідів, беручи участь у регуляції рівнів внутрішньоклітинного кальцію, передачі сигналу від рецептора інсуліну, розщепленні жирів і зниженні рівня холестерину в крові, модуляції активності нейротрансмітерів. Порушення обміну міо-інозитолу призводять до резистентності клітин до гонадотропін-рилізінг-гормону, фолікулоstimулюючого і лютеїнізуючого гормону, порушень овуляції, гальмування визрівання ооцитів та інсулінорезистентності. Застосування міо-інозитолу ефективно в терапії метаболічних і репродуктивних порушень. Перспективно також використання міо-інозитолу для підготовки до екстракорпорального запліднення (ЕКЗ). Рівень міо-інозитолу в крові є важливим біомаркером соматичного і репродуктивного здоров'я. Застосування міо-інозитолу (особливо в поєднанні з фолатами) є ефективним способом корекції репродуктивних і соматичних порушень. Прийом інозитолу може надавати позитивну дію на чоловічу фертильність. За даними досліджень застосування інозитолу сприяє відновленню балансу гонадотропних гормонів у чоловіків з ідіопатичним безпліддям (значимо знижуються кількість ЛГ, ФСГ, пролактину), а концентрації інгібіну В (маркера сперматогенезу) і тестостерону зростають; якість сперми покращується (збільшується концентрація, загальна кількість і кількість прогресивно рухливих сперматозоїдів, поліпшуються морфологічні властивості сперми). **L-метилфолат** - найбільш біологічно активна форма фолієвої кислоти, яка може долати гематоенцефалічний бар'єр. Є домінуючою мікронутрієнтною формою фолату, яка циркулює в плазмі крові і бере участь в біологічних процесах. Необхідний для підтримки здоров'я серцево-судинної, нервової і репродуктивної систем, а також для правильного клітинного ділення. L-метилфолат підвищує периферичну чутливість до інсуліну, підтримуючи стабільність фолатемії і, таким чином, відновлюючи нормальні рівні гомоцистеїну. На відміну від фолієвої кислоти, L-метилфолат володіє більш високою біодоступністю, не має лікарського і харчового впливу, має високу абсорбцію і стійкість.

**Вітамін D<sub>3</sub>** відіграє ключову роль в кальцієво-фосфорному обміні і впливає на мінеральну щільність кісток. Дефіцит вітаміну D пов'язаний з ризиками для здоров'я, включаючи серцево-судинні захворювання, онкопроцеси, метаболічний синдром, розсіяний склероз, цукровий діабет, проблеми з психічним здоров'ям. Високий відсоток людей репродуктивного віку відчувають дефіцит вітаміну D, який є важливим компонентом, що регулює кальцієвий гомеостаз і багато інших клітинних функцій. **Рекомендовано приймати:** по 1-2 капсули на добу після прийому їжі. Не перевищувати рекомендовану добу норму вживання. Курс прийому - від 3 до 6 місяців. Тривалість застосування і можливість повторного курсу узгоджувати з лікарем. Перед застосуванням необхідна консультація лікаря. Протипоказання: індивідуальна чутливість до компонентів, діти. Застереження: жінкам в період лактації за призначенням і під наглядом лікаря. **Форма випуску:** капсули 530 мг №30 в упаковці. Дієтична добавка до раціону харчування. Не є лікарським засобом. Протокол випробувань харчової продукції №8/888 від 13.04.20р. Дієтичні добавки не слід використовувати як заміну повноцінного раціону харчування.

## Відомості про авторів

**Голяновський Олег Володимирович** – д-р мед. наук, проф., завідувач, кафедра акушерства та гінекології № 1, Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ; тел.: (044) 489-35-64. *E-mail: obgyn1.nuozu@gmail.com*

ORCID: 0000-0002-5524-4411

**Морозова Ольга Віталіївна** – канд. мед. наук, доц., кафедра акушерства та гінекології № 1, Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ; тел.: (044) 489-35-64. *E-mail: obgyn1.nuozu@gmail.com*

ORCID: 0000-0002-1363-8869

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

ORCID: 0000-0003-4154-6969

## Information about the authors

**Golyanovskiy Oleg V.** – MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology N 1, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv; tel.: (044) 489-35-64. *E-mail: obgyn1.nuozu@gmail.com*

ORCID: 0000-0002-5524-4411

**Morozova Olga V.** – MD, PhD, Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology N 1, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv; tel.: (044) 489-35-64. *E-mail: obgyn1.nuozu@gmail.com*

ORCID: 0000-0002-1363-8869

**Frolov Serhii V.** – MD, PhD-student, Department of Obstetrics and Gynecology N 1, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv; tel.: (044) 489-35-64. *E-mail: serhiy.frolov@nuozu.edu.ua*

ORCID: 0000-0003-4154-6969

## ПОСИЛАННЯ

- Ali M, Ullah N, Rehman Z. Hyperhomocysteinemia: A novel risk factor for adverse pregnancy outcomes. *Pakistan J Med Sci.* 2018;34(4):923-8. doi: 10.12669/pjms.344.14610.
- Schalinske KL, Smazal AL. Homocysteine imbalance: a pathological metabolic marker. *Adv Nutr.* 2012;3(6):755-62. doi: 10.3945/an.112.002758.
- Anton L, Olareerin-George AO, Schwartz N, Srinivas S, Bastek J, Hogenesch JB, et al. miR-210 inhibits trophoblast invasion and is a serum biomarker for preeclampsia. *Am J Pathol.* 2013;183(5):1437-45. doi: 10.1016/j.ajpath.2013.07.021.
- Asgharia M, Mirblouk F, Kazemi S, Najafi R. Serum homocysteine level in preeclampsia and its relation to severity of disease. *Elect Physic.* 2019;11(7):7073-79. doi: 10.19082/7073.
- Bais AJ, Chithra K, Ramu VG, Nayak P. Association of maternal homocysteine levels with preeclampsia and eclampsia. *Int J Reprod, Contraception, Obstet Gynecol.* 2019;8(11):4636-41. doi: 10.18203/2320-1770.ijrcog20195170.
- Bari SS, Hossain MM, Rahman MM. Association of hyperhomocysteinemia with adverse pregnancy outcome. *Bangladesh J Med Sci.* 2020;19(2):345-51. doi: 10.3329/bjms.v19i2.46115.
- Berghella V, Gizzo S, Frusca T, Cosmi E. Hyperhomocysteinemia and adverse pregnancy outcomes: A systematic review and meta-analysis. *Acta Obstetrica et Gynecol Scand.* 2017;96(8):959-67. doi: 10.1111/aogs.13155.
- Finkelstein JD, Martin JJ. Homocysteine. *Int J Biochem Cell Biol.* 2000;32(4):385-9. doi: 10.1016/S1357-2725(99)00138-7.
- Nazari M, Sobhani A, Davati A, et al. Evaluation of Homocysteine Level in Pregnant Women with Preeclampsia. *Iran J Med Sci.* 2020;45(1):54-60. doi:10.30476/ijms.2019.82128.
- Fattahi F, Saeidi K, Zakeri Z, et al. Association between maternal hyperhomocysteinemia and pregnancy complications: a systematic review and meta-analysis. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2020;20(1):12. doi:10.1186/s12884-019-2699-4.
- Chen WH, Lin HS, Kao YF, Lan MY, Liu JS. Hyperhomocysteinemia relates to the subtype of antiphospholipid antibodies in non-SLE patients. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2007;13(4):398-403. doi: 10.1177/1076029607303537.
- Siemieniuk E, Cyganek A, Morawiec-Perszko M, Szczuko M. Homocysteine concentration in maternal and cord blood in relation to pregnancy outcome and folate, vitamin B12 and vitamin B6 supplementation. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2018;224:76-81. doi:10.1016/j.ejogrb.2018.02.012.
- Sbodio JI, Snyder SH, Paul BD, et al. Regulators of the transsulfuration pathway. *Br J Pharmacol.* 2019;176(4):583-93. doi: 10.1111/bph.14446.
- Barakat MN, Salem ML, El-Sokkary RH, et al. Study of the potential role of homocysteine and nitric oxide as predictors for the development of preeclampsia. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2018;31(22):2953-60. doi: 10.1080/14767058.2017.1407035.
- Wald DS, Law M, Morris JK, et al. Homocysteine and cardiovascular disease: evidence on causality from a meta-analysis. *BMJ.* 2002;325(7374):1202. doi: 10.1136/bmj.325.7374.1202.
- Huang QT, Zhang MY, Zhang C, et al. Maternal serum homocysteine in the first trimester and gestational diabetes mellitus: a prospective cohort study. *Sci Rep.* 2017;7:45368. doi:10.1038/srep45368.
- Dominguez-Salas P, Moore SE, Cole D, da Costa KA, Cox SE, Dyer RA et al. DNA methylation potential: dietary intake and blood concentrations of one-carbon metabolites and cofactors in rural African women. *Am J Clin Nutr.* 2013;97(6):1217-27. doi: 10.3945/ajcn.112.048462.
- Kumar A, Palfrey HA, Pathak R, Kadowitz PJ, Gettys TW, Murthy SN. The metabolism and significance of homocysteine in nutrition and health. *Nutr Metab (Lond).* 2017;14:78. doi: 10.1186/s12986-017-0233-z.
- Siniscalchi M, Iannaccone A, Anticoli S, et al. Hyperhomocysteinemia and pregnancy complications: revisited. *Clin Chem Lab Med.* 2016;54(3):319-25.
- Albert CM, Cook NR, Gaziano JM, Zaharris E, MacFadyen J, Danielson E, et al. Effect of folic acid and B vitamins on risk of cardiovascular events and total mortality among women at high risk for cardiovascular disease: a randomized trial. *JAMA.* 2008;299(17):2027-36. doi: 10.1001/jama.299.17.2027.
- Leeman L, Fontaine P. Homocysteine, pre-eclampsia and pregnancy outcome. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2008;87(7):711-6.
- Polyzos NP, Polyzos IP, Zavos A, Valachis A, Mauri D. Effect of pre-conceptional folate supplementation on live birth rate and maternal and fetal complications in normal-weight and obese women: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril.* 2011;96(3):753-60.
- Ouyang YQ, Zhang Q, Luo ZC, et al. Hyperhomocysteinemia in preeclampsia – new evidence from meta-analysis. *PLoS One.* 2014;9(11):e111536.
- Wu P, Haththotuwa R, Kwok C, et al. The association of maternal serum homocysteine and pre-eclampsia: a systematic review and meta-analysis. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2016;16(1):49.
- Vitacolonna E, Masulli M, Palmisano L, Stuppia L, Franzago M. Inositols, Probiotics, and Gestational Diabetes: Clinical and Epigenetic Aspects. *Nutr.* 2022;14(8):1543. doi: 10.3390/nu14081543.
- Shils ME. *Modern Nutrition in Health and Disease.* 10th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2006. 1700 p.
- Ueland PM, Hustad S, Schneede J, Refsum H, Vollset SE. Biological and clinical implications of the MTHFR C677T polymorphism. *Trends Pharmacol Sci.* 2001;22(4):195-201. doi: 10.1016/s0165-6147(00)01675-8.
- Verdoia M, Nardin M, Gioscia R, Saghier Afifeh AM, Viglione F, Negro F, et al. Association between vitamin D deficiency and serum Homocysteine levels and its relationship with coronary artery disease. *J Thromb Thrombolysis.* 2021;52(2):523-31. doi: 10.1007/s11239-021-02391-w.
- Turgan N, Eroglu SE, Aydogdu A, et al. The effect of high-dose folic acid supplementation on homocysteine levels and oxidant-antioxidant status in patients with hyperhomocysteinemia. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2019;32(15):2487-93. doi: 10.1080/14767058.2018.1457079.
- Caputo M, Bona E, Leone I, Sam MT, Nuzzo A, Ferrero A, et al. Inositols and metabolic disorders: From farm to bedside. *J Tradit Complement Med.* 2020;10(3):252-9. doi: 10.1016/j.jtcm.2020.03.005.
- Bizzarri M, Monti N, Piombarolo A, Angeloni A, Verna R. Myo-Inositol and D-Chiro-Inositol as Modulators of Ovary Steroidogenesis: A Narrative Review. *Nutrients.* 2023;15(8):1875. doi: 10.3390/nu15081875.
- Sobota-Grzeszyk A, Kuznicki M, Szamatowicz J, et al. Myo-inositol in the Prevention of Gestational Diabetes Mellitus: Is It Sensible? *J Diabetes Res.* 2019;2019:3915253. doi: 10.1155/2019/3915253.

33. Noventa M, Vitagliano A, Quaranta M, Borgato S, Abdulrahim B, Gizzo S. Preventive and Therapeutic Role of Dietary Inositol Supplementation in Periconceptional Period and During Pregnancy: A Summary of Evidences and Future Applications. *Reprod Sci*. 2016;23(3):278-88. doi: 10.1177/1933719115594018.
34. Baldassarre MPA, Di Tomo P, Centorame G, Pandolfi A, Di Pietro N, Consoli A, et al. Myoinositol Reduces Inflammation and Oxidative Stress in Human Endothelial Cells Exposed In Vivo to Chronic Hyperglycemia. *Nutrients*. 2021;13(7):2210. doi: 10.3390/nu13072210.
35. Joo HJ, Ahn EH, Kim JH, et al. Association between hyperhomocysteinemia and perinatal outcomes in women with hypertensive disorders of pregnancy. *Obstet Gynecol Sci*. 2020;63(2):173-9. doi: 10.5468/ogs.2020.63.2.173.
36. Gomaa AA, El-Fetoh NMA, El-Sayed HM, et al. Study of hyperhomocysteinemia in pregnant women and its correlation with preeclampsia. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2020;33(7):1192-8. doi: 10.1080/14767058.2018.1495977.
37. Dong Y, Zhang Y, Wang X, et al. Association of hyperhomocysteinemia with gestational diabetes mellitus and adverse pregnancy outcomes. *J Diabetes Res*. 2020;2020:7685107. doi: 10.1155/2020/7685107.
38. Alshamrani HM, Almohammed AA, Almansour MI, et al. Correlation between serum levels of homocysteine and pregnancy-induced hypertension. *Saudi J Biol Sci*. 2021;28(4):2304-09. doi: 10.1016/j.sjbs.2021.01.048.
39. El-Mashad AE, Ali OS, Abd-El-Maebooud KH, et al. The impact of hyperhomocysteinemia on obstetric outcomes in Egyptian pregnant women. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2021;34(12):1951-8. doi: 10.1080/14767058.2019.1608371.
40. Blum S, McKeen DM, Scott H, Stryd RP, Van Veldhuisen P. Hyperhomocysteinemia and pregnancy complications. *Semin Thromb Hemost*. 2000;26(3):279-84. doi: 10.1055/s-2000-8353.
41. Rolnik A, Olas B, Szablińska-Piernik J, Lahuta LB, Rynkiewicz A, Cygański P, et al. Beneficial In Vitro Effects of a Low Myo-Inositol Dose in the Regulation of Vascular Resistance and Protein Peroxidation under Inflammatory Conditions. *Nutr*. 2022;14(5):1118. doi: 10.3390/nu14051118.
42. Ray JG, Kearon C, Yi Q, Sheridan P, Lonn E. Homocysteine-lowering therapy and risk for venous thromboembolism: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2007;146(11):761-7. doi: 10.7326/0003-4819-146-11-200706050-00004.
43. Wen SW, Chen X, Rodger M, et al. Folic acid supplementation in early second trimester and the risk of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. 2008;198(1):45.e1-45.e7. doi: 10.1016/j.ajog.2007.06.068.
44. Frosst P, Blom HJ, Milos R, Goyette P, Sheppard CA, Matthews RG, et al. A candidate genetic risk factor for vascular disease: a common mutation in methylenetetrahydrofolate reductase. *Nat Genet*. 1995;10(1):111-3. doi: 10.1038/ng0595-111.
45. Obeid R, Holzgreve W, Pietrzik K, et al. Is 5-methyltetrahydrofolate an alternative to folic acid for the prevention of neural tube defects? *J Perinat Med*. 2013;41(6):469-83. doi: 10.1515/jpm-2012-0273.
46. Hua XG, Shi Q, Jing QY, et al. Correlation of homocysteine with endothelial progenitor cell in pregnant women with preeclampsia. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2017;21(10):2293-9. doi: 10.26355/eurrev.201705.14187.
47. Brookes MJ, Cooper BT, Hawkey PM, et al. Cellular redox state regulates homocysteine-induced goblet cell dysfunction. *J Pharmacol Exp Ther*. 2003;305(2):675-81. doi: 10.1124/jpet.102.047027.
48. Guttormsen AB, Ueland PM, Kruger WD, et al. Disposition of homocysteine in subjects heterozygous for homocystinuria due to cystathionine beta-synthase deficiency: relationship between genotype and phenotype. *Am J Med Genet*. 2001;100(3):204-13. doi: 10.1002/ajmg.1217.
49. Refsum H, Ueland PM, Nygård O, Vollset SE. Homocysteine and cardiovascular disease. *Ann Rev Med*. 1998;49(1):31-62. doi: 10.1146/annurev.med.49.1.31.
50. Molloy AM, Kirke PN, Troendle JF, Burke H, Sutton M, Brody LC, et al. Maternal vitamin B12 status and risk of neural tube defects in a population with high neural tube defect prevalence and no folic acid fortification. *Pediatrics*. 2009;123(3):917-23. doi: 10.1542/peds.2008-1178.
51. Bajic Z, Sobot T, Skrbic R, Stojiljkovic MP, Ponorac N, Matavulj A, et al. Homocysteine, Vitamins B6 and Folic Acid in Experimental Models of Myocardial Infarction and Heart Failure—How Strong Is That Link? *Biomolecules*. 2022;12(4):536. doi: 10.3390/biom12040536.
52. Hashemi Tari S, Sohoulı MH, Lari A, Fatahi S, Rahideh ST. The effect of inositol supplementation on blood pressure: A systematic review and meta-analysis of randomized-controlled trials. *Clin Nutr ESPEN*. 2021;44:78-84. doi: 10.1016/j.clnesp.2021.06.017.
53. Wang H, Chen W, Li D, Yin X, Zhang X, Olsen N, et al. Vitamin D and Chronic Diseases. *Aging Dis*. 2017;8(3):346-53. doi: 10.14336/AD.2016.1021.

*Стаття надійшла до редакції 30.03.2023. – Дата першого рішення 06.04.2023. – Стаття подана до друку 04.05.2023*

# Порівняння методів анестезіологічного забезпечення гістероскопії

**В. В. Петриченко, Р. О. Ткаченко**

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

**Мета дослідження:** оцінювання та вдосконалення існуючих методів анестезіологічного забезпечення під час проведення гістероскопії.

**Матеріали та методи.** На базі комунального некомерційного підприємства «Київський міський центр репродуктивної та перинатальної медицини» обстежено 40 пацієнток у 2021–2022 рр., яким було проведено оперативне лікування – гістероскопію. Критерієм виключення була наявність супутніх захворювань (артеріальна гіпертензія, цукровий діабет 1-го та 2-го типу, бронхіальна астма тощо).

Усі пацієнтки були випадковим методом розподілені на дві групи залежно від обраного методу анестезіологічного забезпечення. У 1-й групі проводили стандартну тотальну внутрішньовенну анестезію, проте з метою вдосконалення та покращення анестезіологічного забезпечення та порівняння результатів у 2-й групі було застосовано премедикацію нефопамом та парацетамолом.

З метою об'єктивізації рівня больового синдрому було проведено вимірювання гемодинамічних показників частоти серцевих скорочень (ЧСС), систолічного артеріального тиску (САТ), діастолічного артеріального тиску (ДАТ) та середнього артеріального тиску (серАТ), а також вимірювали сатурацію кисню у крові. Оцінку болю визначали за допомогою опитувальника візуальної аналогової шкали (ВАШ).

**Результати.** Установлено, що анестезіологічне забезпечення 1-ї групи пацієнток супроводжувалося достовірним ( $p < 0,05$ ) зростанням показників гемодинаміки на етапі початку операції проти показників 2-ї групи: САТ – на 13,77%; ДАТ – на 11,92%, серАТ – на 13,08%. Після закінчення анестезії (пробудження) було зареєстровано підвищення АТ у 1-й групі, що мало достовірну відмінність з аналогічними показниками 2-ї групи, а саме: САТ на 22,33%, ДАТ – на 19,05%, серАТ – на 20,51%.

ЧСС у 1-й групі після встановлення ларенгіальної маски (індукція в анестезію) була вищою на 12,85% ( $p < 0,05$ ) за аналогічний показник у 2-й групі. Показники ЧСС також були вищими при пробудженні у 1-й групі – на 16,03% ( $p < 0,05$ ) за аналогічний показник пацієнток у 2-й групі. У 2-й групі максимальний показник за ВАШ через 30 хв після пробудження становив  $0,9 \pm 0,11$  бала, що не вимагало додаткового знеболювання, тоді як у 1-й групі цей показник становив  $3,86 \pm 0,20$  бала.

У 20% пацієнток, яким не проводили премедикацію нефопамом та парацетамолом, через 30 хв після оперативного втручання реєстрували випадки блювання, чого не було відзначено у групі, де премедикацію проводили.

**Висновки.** Проведення премедикації нефопамом та парацетамолом як додатковими анальгетиками здатне запобігти розвитку больових відчуттів у післяопераційний період та зменшенню випадків блювання. Використання ларенгіальної маски при проведенні штучної вентиляції легень забезпечувало адекватну герметичність з'єднання дихальних шляхів з контуром наркозного апарата.

**Ключові слова:** гістероскопія, тотальна внутрішньовенна анестезія, гемодинаміка, рівень болю, ВАШ, амбулаторна хірургія.

## Comparison of methods of anesthetic management in hysteroscopy

**V. V. Petrychenko, R. O. Tkachenko**

**The objective:** to evaluate and improve the existing methods of anesthetic support during hysteroscopy.

**Materials and methods.** In 2021–2022 years, 40 patients who had operative treatment – hysteroscopy, were examined in the municipal non-commercial enterprise “Kyiv City Center of Reproductive and Perinatal Medicine”. The exclusion criterion was the presence of concomitant diseases (hypertension, type 1 and type 2 diabetes, bronchial asthma, etc.).

All patients were randomly divided into two groups depending on the chosen method of anesthesia. In the 1st group, standard total intravenous anesthesia was performed and premedication with nefopam and paracetamol was used for the improvement of the anesthetic support and compare the results in the 2nd group.

The hemodynamic indicators of heart rate (HR), systolic blood pressure (SBP), diastolic blood pressure (DBP) and mean arterial pressure (MAP) were measured to objectify the level of the pain syndrome, oxygen saturation in the blood was measured also. Pain was assessed using a visual analog scale (VAS) questionnaire.

**Results.** It was established that the anesthetic support of the 1st group of patients was accompanied by a significant ( $p < 0,05$ ) increase of hemodynamic indicators at the stage of the beginning of the operation versus the indicators of the 2nd group: SBP – by 13.77%; DBP – by 11.92%, MAP – by 13.08%. After the end of anesthesia (awakening), an increased blood pressure was registered in the 1st group, which had a significant difference with similar indicators of the 2nd group, namely: SBP by 22.33%, DBP – by 19.05%, MAP – by 20.51%.

Heart rate in the 1st group after the installation of a laryngeal mask (induction of anesthesia) was higher by 12.85% ( $p < 0.05$ ) than in the 2nd group. Heart rate was also higher upon awakening in the 1st group – by 16.03% ( $p < 0.05$ ) than in patients of the 2nd group. In the 2nd group, the maximum VAS score in 30 minutes after waking up was  $0.9 \pm 0.11$  points, which did not require additional analgesia, while in the 1st group this score was  $3.86 \pm 0.20$  points.

20% of patients who were not premedicated with nefopam and paracetamol, in 30 minutes after surgery had vomiting, which was not present in the group where premedication was performed.

**Conclusions.** Premedication with nefopam and paracetamol as the additional analgesics can prevent the development of pain sensations in the postoperative period and reduce the incidence of vomiting. The use of a laryngeal mask during artificial lung ventilation ensured adequate tightness of the connection of the respiratory tract with the circuit of the anesthesia machine.

**Keywords:** hysteroscopy, total intravenous anesthesia, hemodynamics, pain level, VAS, ambulatory surgery.

На сьогодні в амбулаторних умовах та у стаціонарі у 15–20% госпіталізованих жінок виникають потреби у проведенні малих оперативних втручань: роздільне діагностичне вишкрібання, гістероскопія, гістерорезектоскопія [1, 11, 18]. Завдяки низькій травматичності, можливості швидкого відновлення після втручання та відновлення соціальної активності, широку популярність набула так звана хірургія одного дня [12].

Малоінвазивні короткочасні оперативні втручання потребують якісного анестезіологічного забезпечення, яке не впливатиме на швидкість відновлення пацієнта після виконаної операції. А адекватне знеболювання, як під час оперативного втручання, так і у післяопераційний період, може зменшити ризики виникнення ускладнень [9, 13].

Наразі залишається актуальним питання адекватності комплексного підходу до анестезіологічного забезпечення малоінвазивних оперативних втручань у гінекології. Багато вчених дивляться на раціональність використання тих чи інших методів знеболювання інвазивних операцій через призму мультимодальної дії медикаментозних препаратів [2, 16, 17].

Одним із напрямків сучасної хірургії є концепція прискореного відновлення після операції (ERAS – Enhanced recovery after surgery), або fast-track хірургія, розроблена у 1997 р. Н. Kehlet на підставі системного аналізу патофізіологічних механізмів виникнення післяопераційних ускладнень [7, 21, 22].

Але і досі немає чіткого погляду на вибір анестезіологічного забезпечення малоінвазивних втручань у гінекологічній практиці [10]. Невідома інтенсивність болювого синдрому, що виникає у післяопераційний період після гістерорезектоскопічних оперативних втручань, його тривалість при проведенні різних методів анестезії.

**Мета дослідження:** оцінювання та вдосконалення існуючих методів анестезіологічного забезпечення під час проведення гістероскопії.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

На базі КНП «Київський міський центр репродуктивної та перинатальної медицини» обстежено 40 пацієнток у 2021–2022 рр., яким було проведено оперативне лікування. Умовою включення хворих у дослідження були попередні діагнози, зафіксовані під час госпіталізації до стаціонару:

- Поліп ендометрія (видалення показано після точної діагностики) – 18 пацієнток;
- Підозра на поліп ендометрія (гістероскопія з подальшим видаленням під час підтвердження) – 12 пацієнток;
- Поліпи каналу шийки матки та шийки матки – 10 пацієнток.

Усім пацієнткам проводили гістероскопію.

Критерієм виключення була наявність у пацієнток супутніх захворювань (артеріальна гіпертензія, цукровий діабет 1-го та 2-го типів, бронхіальна астма тощо).

Усі пацієнтки були випадковим методом розподілені на дві групи залежно від обраного методу анестезіологічного забезпечення. У 1-й групі проводили стандартну тотальну внутрішньовенну анестезію [26], проте з метою вдосконалення та покращення анестезіологічного забезпечення та порівняння результатів у 2-й групі було застосовано премедикацію нефопамом та парацетамолом згідно з рекомендаціями ERAS [21, 22].

За віком, антропометричними даними та оцінкою фізичного стану за шкалою ASA [23, 24] хворі обох груп не мали достовірних розбіжностей та були статистично зіставними (табл. 1).

**1-а група:** пацієнтки (n-20), яким проводили хірургічне втручання в умовах тотальної внутрішньовенної анестезії з ШВЛ (штучна вентиляція легень) через ЛМА (ларенгеальна маска) 1-го покоління [20]. У даній групі застосовували стандартну тотальну внутрішньовенну анестезію, яка рекомендована Товариством внутрішньовенної анестезії [26].

Після проведення преоксигенації протягом 3 хв чистим киснем (потік 5 л/хв) через лицьову маску наркозного апарату внутрішньовенно вводили 1% пропофол (2 мг/кг) і фентаніл (2 мкг/кг). Подальшу підтримку анестезії забезпечували постійним уведенням 1% пропофолу (8 мг/кг на 1 год).

Протягом 3–5 хв здійснювали ручну ШВЛ за допомогою лицьової маски та дихального мішка наркозного апарату Mindray Wato EX-65 з дихальним об'ємом (ДО) 6 мл/кг та частотою дихання, регульованою залежно від результатів капнографії і підтримання  $\text{EtCO}_2$  на рівні 30–35 мм рт.ст. [25]. Після досягнення достатнього рівня анестезії встановлювали ЛМА 1-го покоління згідно з вимогами інструкції виробника. Підбір розміру ЛМА виконували відповідно до маси тіла та за даними попереднього огляду анатомічних структур ротоглотки.

Адекватність встановлення ЛМА підтверджували згідно з даними капнографії, пульсоксиметрії та аускультатії грудної клітки.

**2-а група:** пацієнтки (n-20), яким проводили хірургічне втручання в умовах внутрішньовенної анестезії на основі 1% пропофолу (2 мг/кг) та фентанілу (2 мкг/кг) – індукція в анестезію. Підтримувальна анестезія – севофлоран при МАК (мінімальна альвеолярна концентрація) 1,2–1,3 через ЛМА 1-го покоління, у премедикацію яких включено уведення нефопаму 20 мг внутрішньом'язово за 30 хв до оперативного втручання та парацетамолу 1000 мг внутрішньовенно за 20 хв

Основні показники пацієток груп дослідження, M±SD

Показник	1-а група, n=20	2-а група, n=20
Вік, роки	41,59±1,45	41,75±1,58
Маса тіла, кг	71,75±2,43	66,88±2,04
Зріст, см	165,44±1,05	166,47±1,14
Індекс маси тіла (ІМТ), кг/м <sup>2</sup>	26,31±0,95	24,20±0,80
ASA I/II	16 (80%)/4 (20%)	15 (75%)/5 (25%)
Тривалість оперативного втручання, хв	18,3±2,6	18,3±2,9

до початку операції [15]. Протягом 3–5 хв здійснювали ручну ШВЛ за допомогою лицьової маски та дихального мішка наркозного апарата Mindray Ex-6г з ДО 6 мл/кг та частотою дихання, регульованою залежно від результатів капнографії. Встановлення ЛМА проходило аналогічно, як і у пацієток 1-ї групи.

З метою об'єктивізації рівня больового синдрому було проведено 4 комплекси вимірювань гемодинамічних показників частоти серцевих скорочень (ЧСС), систолічного артеріального тиску (САТ), діастолічного артеріального тиску (ДАТ) та середнього артеріального тиску (серАТ) [4].

На всіх етапах дослідження проводили вимірювання SpO<sub>2</sub> (сатурація кисню у крові). При виконанні ШВЛ вимірювали SpO<sub>2</sub>, EtCO<sub>2</sub> та Рінсп.

У досліджуваних групах герметичність контуру при використанні ЛМА визначали, якщо Рінсп. не перевищував 20 см H<sub>2</sub>O [6].

Суб'єктивне оцінювання болю пацієтками проводили шляхом анкетування за допомогою опитувальника візуальної аналогової шкали (ВАШ) [8].

Оцінювали стан пацієток після пробудження та виникнення таких станів, як нудота та блювання [3,].

Вимірювання показників гемодинаміки виконували у чотири етапи:

- перший етап – до початку оперативного втручання;
- другий етап – індукція в анестезію – початок оперативного втручання;
- третій етап – закінчення оперативного втручання;
- четвертий етап – після закінчення анестезії (пробудження).

Оцінювання за ВАШ проводили також у чотири етапи:

- 1-й етап – після пробудження;
- 2-й етап – через 15 хв після пробудження;
- 3-й етап – через 30 хв після пробудження;
- 4-й етап – при виписці пацієтки зі стаціонару.

Середня тривалість оперативного втручання та антропометричні дані пацієток не мали статистично значущих відмінностей у групах дослідження (див. табл. 1).

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження ухвалено локальним етичним комітетом КНП «Київський міський центр репродуктивної та перинатальної медицини» (Наказ № 113-21 від 09.02.2021 р.) На проведен-

ня дослідження отримано інформовану згоду всіх жінок. Аналіз та оброблення отриманих результатів здійснені за допомогою Microsoft Office 2010: Word, Excel.

### РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Анестезіологічне забезпечення пацієнтів 1-ї групи супроводжувалося достовірним (p<0,05) зростанням показників гемодинаміки на другому етапі дослідження проти показників 2-ї групи: САТ – на 13,77% (149,72±3,03 та 131,60±2,00 мм рт.ст. відповідно); ДАТ – на 11,92% (92,00±1,59 і 82,20±1,19 мм рт.ст. відповідно), серАТ – на 13,08% (111,24±2,20 і 98,37±2,40 мм рт.ст. відповідно; рис. 1).

На четвертому етапі дослідження – закінчення анестезії (пробудження) – було зареєстровано підвищення АТ у 1-й групі, що мало достовірну відмінність від аналогічних показників 2-ї групи, а саме: САТ – на 22,33% (154,30±5,30 та 126,13±2,31 мм рт.ст. відповідно), ДАТ – на 19,05% (94,37±3,4 та 79,27±1,71 мм рт.ст. відповідно), серАТ – на 20,51% (114,35±4,10 та 94,89±5,20 мм рт.ст. відповідно; див. рис. 1).

ЧСС у 1-й групі після встановлення ЛМА (індукція в анестезію) становила 84,56±1,60 уд. за 1 хв, що на 12,85% (p<0,05) вище за аналогічний показник 74,93±1,29 уд. за 1 хв у 2-й групі. ЧСС при пробудженні у 1-й групі становила 91,11±1,94 уд. за 1 хв, що на 16,03% (p<0,05) вище за аналогічний показник

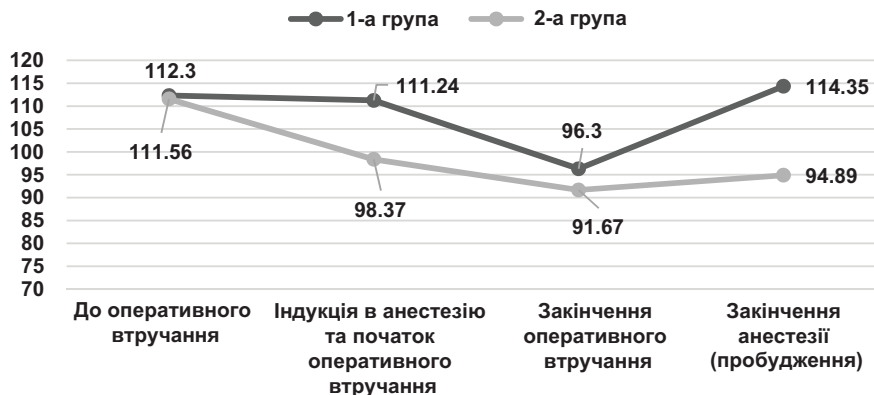


Рис. 1. Динаміка серАТ у групах спостереження, мм рт.ст.



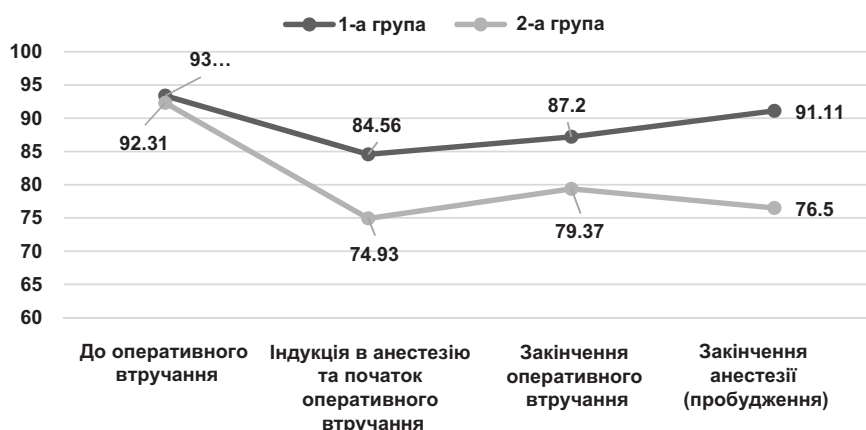


Рис. 2. Динаміка ЧСС у групах спостереження, уд. за 1 хв

у хворих 2-ї групи після пробудження – відповідно  $76,6 \pm 2,54$  уд. за 1 хв (рис. 2).

Отже, отримані результати гемодинамічних змін можуть свідчити про недостатній аналгетичний компонент у пацієток 1-ї групи порівняно з пацієтками 2-ї групи.

Герметичність дихальних шляхів при використанні ЛМА забезпечувалася за рахунок манжети, що роздувається, після її встановлення. Це також зменшує ризик регургітації порівняно з вентиляцією через лицьову маску, оскільки вірогідність потрапляння повітря у шлунок значно знижується [5]. У дослідженні використовували ЛМА 1-го покоління, що підбирали відповідно до маси тіла та за даними попереднього огляду анатомічних структур ротоглотки [19].

На етапах дослідження зареєстровано, що у 1-й групі Рінсп. після встановлення ЛМА та початку ШВЛ становила  $16,1 \pm 1,21$  см  $H_2O$ , що на 18,6% більше, ніж у 2-й групі ( $p > 0,05$ ) –  $13,1 \pm 1,41$  см  $H_2O$ . Це опосередковано свідчило про більш глибоку анестезію і відповідно м'язову релаксацію.

На всіх етапах дослідження у групах не було зареєстровано Рінсп., який перевищував би 20 см  $H_2O$ . Але найбільші показники пікового тиску на вдиху були зареєстровані у 1-й групі наприкінці оперативного втручання –  $17,3 \pm 0,86$  см  $H_2O$ , а Рінсп. у 2-й групі становив  $15,0 \pm 0,0$  см  $H_2O$ . Це на 13,29% менше аналогічних показників 1-ї групи.

Показники  $SpO_2$  та  $EtCO_2$  під час операції в обох групах були у межах норми.

Рівень  $SpO_2$  у 1-й групі на початку операції становив  $98\% \pm 1,0$ , а у 2-й групі –  $99\% \pm 1,0$ . Наприкінці операції рівень  $SpO_2$  у 1-й групі становив  $98\% \pm 1,0$ , а у 2-й групі –  $98\% \pm 1,0$ .

Рівень  $EtCO_2$  у 1-й групі на початку операції становив  $37,6 \pm 2,0$  мм рт.ст., а у 2-й групі –  $36,8 \pm 1,9$  мм рт.ст. Наприкінці операції рівень  $EtCO_2$  у 1-й групі становив  $38,7 \pm 1,8$  мм рт.ст., а у 2-й групі –  $36,9 \pm 1,5$  мм рт.ст.

Загалом у досліджуваних групах зазначені показники залишалися у межах норми, тому клінічно значущої різниці між групами не виявлено.

За суб'єктивними оцінками болю за ВАШ (табл. 2) можна спостерігати, що на 1-у етапі в обох групах статистично достовірних відмінностей немає. Це свідчить про майже повну відсутність больових відчуттів у па-

Таблиця 2

Динаміка болю за ВАШ, см

Етап дослідження	1-а група, n=20	2-а група, n=20
Після пробудження	$0,1 \pm 0,05$	$0,1 \pm 0,05$
Через 15 хв після пробудження	$2,7 \pm 0,15^*$	$1,6 \pm 0,14$
Через 30 хв після пробудження	$3,86 \pm 0,20^*$	$0,9 \pm 0,11$
При виписці зі стаціонару	$1,3 \pm 0,15^*$	$0,5 \pm 0,10$

Примітка. \* – Різниця достовірна щодо показників 2-ї групи ( $p < 0,05$ ).

цієнок обох груп. Статистично значущі відмінності були зареєстровані на всіх наступних етапах дослідження щодо результатів двох груп.

Результати оцінювання больових відчуттів за ВАШ свідчать про їхню відсутність у пацієток 2-ї групи, яким проводили премедикацію.

Слід зазначити, що у 2-й групі максимальний показник за ВАШ на 3-у етапі становив  $0,9 \pm 0,11$  бала, що не вимагало додаткового знеболювання, тоді як у 1-й групі цей показник становив  $3,86 \pm 0,20$  бала. Це пояснюється тим, що після введення однієї дози нефопаму 20 мг внутрішньом'язово пік у сироватці крові спостерігається через 30–60 хв.

#### Післяопераційні ускладнення

Основним ускладненням у післяопераційний період було відчуття першіння та клубка у горлі, що самостійно зникало протягом години після операції. Достовірної різниці між групами щодо цього ускладнення не було, а частота виникнення становила 15,3% у 1-й групі і 15,5% – у 2-й групі. Дане ускладнення пов'язане із застосуванням саме ЛМА 1-го покоління, але не впливало на швидкість відновлення після оперативного втручання в обох групах.

Випадків блювання в обох групах зареєстровано не було. У 1-й групі зафіксовано 4 випадки виникнення нудоти, що становило 20% у цій групі, тоді як у 2-й групі випадків виникнення нудоти не було.

#### ВИСНОВКИ

1. Швидкість відновлення була вищою у групі, де проводили премедикацію нефопамом та парацетамолом, що характеризується результатами суб'єктивного оцінювання болю за ВАШ. Результати тестування за

ВАШ через 30 хв після оперативного втручання у групі без премедикації свідчать про наявність болю, що потребує медикаментозної корекції, чого не було зафіксовано у пацієнток групи, де премедикацію не застосовували.

Аналіз оцінок за ВАШ, що характеризують біль, свідчить про динаміку його розвитку з піком через 30 хв після пробудження. Використання нефопаму і парацетамолу як додаткових анагетиків на етапі премедикації здатне запобігти розвитку больових відчуттів у післяопераційний період.

2. Застосування тотальної внутрішньовенної анестезії при гістероскопії не забезпечувало адекватного ноцицептивного захисту, що проявлялося гемодинамічною відповіддю і супроводжувалося достовірним ( $p < 0,015$ ) підвищенням САТ – на 13,77%, ДАТ – на 11,92% і серАТ – на

13,08%. Величина показника ЧСС у групі без премедикації після встановлення ЛМА була на 12,85% ( $p < 0,05$ ) вище значення аналогічного показника групи, де проводили премедикацію, а також на 14,0% перевищувала аналогічний показник до початку анестезії.

3. Використання ЛМА 1-го покоління в обох групах забезпечувало адекватну герметичність з'єднання дихальних шляхів з контуром наркозного апарата і достовірної різниці у показниках вентиляції, таких, як Рінсп.,  $SpO_2$ ,  $EtCO_2$ , між групами не було зареєстровано.

4. У хворих в обох групах дослідження не виникало епізодів блювання, але у групі без премедикації 4 (20%) пацієнтки відзначали нудоту через 30 хв після оперативного втручання. У групі з проведеною премедикацією лише в одній пацієнтки виникали симптоми нудоти.

### Відомості про авторів

**Петриченко Вадим Віталійович** – канд. мед. наук, доц., кафедра акушерства, гінекології і репродуктології, Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ. *E-mail: drpetrichenko@gmail.com*  
ORCID: 0000-0003-1590-1971

**Ткаченко Руслан Опанасович** – д-р мед. наук, заслужений лікар України, проф., кафедра акушерства, гінекології і репродуктології, Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ. *E-mail: hexenal63@gmail.com*  
ORCID: 0000-0003-2714-8147

### Information about the authors

**Petrychenko Vadym V.** – MD, PhD, Associate Professor, Department of Obstetrics, Gynecology and Reproductology, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv. *E-mail: drpetrichenko@gmail.com*  
ORCID: 0000-0003-1590-1971

**Tkachenko Ruslan O.** – MD, PhD, DSc, Honored Doctor of Ukraine, Professor, Department of Obstetrics, Gynecology and Reproductology, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv. *E-mail: hexenal63@gmail.com*  
ORCID: 0000-0003-2714-8147

### ПОСИЛАННЯ

1. Ohannessian A, Marcelli M, Crochet P, Cravello L, Gannerre M, Agostini A. Hysteroscopia diagnóstica. EMC-Ginecol-Obstetricia. 2015;51(2):1-7.
2. Joshi GP, Van de Velde M, Kehlet H; PROSPECT Working Group Collaborators. Development of evidence-based recommendations for procedure-specific pain management: PROSPECT methodology. *Anaesthesia*. 2019;74(10):1298-304. doi: 10.1111/anae.14776.
3. Doenicke A. Nausea and vomiting after anesthesia: possibly not a «never ending story»? *Der Anaesthetist*. 2000;49(7):590-1.
4. Asgar Pour H. Association Between Acute Pain and Hemodynamic Parameters in a Postoperative Surgical Intensive Care Unit. *AORN J*. 2017;105(6):571-8. doi: 10.1016/j.aorn.2017.04.006.
5. Atlee JL. Complications in Anesthesia. Netherlands: Elsevier Health Sciences; 2007. 994 p.
6. Bateman L, Ludders JW, Gleed RD, Erb HN. Comparison between facemask and laryngeal mask airway in rabbits during isoflurane anesthesia. *Vet Anaesth Analg*. 2005;32(5):280-8. doi: 10.1111/j.1467-2995.2005.00169.x.
7. Breivik H, Borchgrevink PC, Allen SM, Rosseland LA, Romundstad L, Hals EK, et al. Assessment of pain. *Br J Anaesth*. 2008;101(1):17-24. doi: 10.1093/bja/aen103.
8. Howard JW, Jones HW, Wentz AC. Novak's textbook of gynecology. Baltimore: Williams & Wilkins; 2017. 919 p.
9. Ohnhaus EE, Adler R. Methodological problems in the measurement of pain: a comparison between the verbal rating scale and the visual analogue scale. *Pain*. 1975;1(4):379-84. doi: 10.1016/0304-3959(75)90075-5.
10. Wong M, Morris S, Wang K, Simpson K. Managing Postoperative Pain After Minimally Invasive Gynecologic Surgery in the Era of the Opioid Epidemic. *J Minim Invasive Gynecol*. 2018;25(7):1165-78. doi: 10.1016/j.jmig.2017.09.016.
11. Behuria S, Nayak R. Diagnostic and therapeutic hysteroscopy in evaluation and treatment of female infertility in a tertiary hospital. *Int J Reprod, Contracept, Obst Gynecol*. 2016;5(12):4189-93.
12. Rhodes L, Miles G, Pearson A. Patient subjective experience and satisfaction during the perioperative period in the day surgery setting: a systematic review. *Int J Nurs Pract*. 2006;12(4):178-92. doi: 10.1111/j.1440-172X.2006.00575.x.
13. Ljungqvist O, Scott M, Fearon KC. Enhanced Recovery After Surgery: A Review. *JAMA Surg*. 2017;152(3):292-8. doi: 10.1001/jamasurg.2016.4952.
14. Girard P, Chauvin M, Verleye M. Nefopam analgesia and its role in multimodal analgesia: A review of preclinical and clinical studies. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2016;43(1):3-12. doi: 10.1111/1440-1681.12506.
15. O'Neill A, Lsrk P. Multimodal Analgesia. *Anesthesiol Clin*. 2022;40(3):455-68.
16. Rosero EB, Joshi GP. Preemptive, preventive, multimodal analgesia: what do they really mean? *Plast Reconstr Surg*. 2014;134(4 Suppl 2):85S-93S. doi: 10.1097/PRS.0000000000000671.
17. Centini G, Troia L, Lazzeri L, Petraglia F, Luisi S. Modern operative hysteroscopy. *Minerva Ginecol*. 2016;68(2):126-32.
18. Frerck C, Mitchell VS, McNarry AF, Mendonca C, Bhargava R, Patel A, O'Sullivan EP, et al. Difficult Airway Society 2015 guidelines for management of unanticipated difficult intubation in adults. *Br J Anaesth*. 2015;115(6):827-48. doi: 10.1093/bja/aev371.
19. Brain Al. The development of the Laryngeal Mask—a brief history of the invention, early clinical studies and experimental work from which the Laryngeal Mask evolved. *Eur J Anaesthesiol Suppl*. 1991;4:5-17.
20. Kehlet H, Wilmore DW. Evidence-based surgical care and the evolution of fast-track surgery. *Ann Surg*. 2008;248(2):189-98. doi: 10.1097/SLA.0b013e31817f2c1a.
21. Kehlet H. Enhanced Recovery After Surgery (ERAS): good for now, but what about the future? *Can J Anaesth*. 2015;62(2):99-104. doi: 10.1007/s12630-014-0261-3.
22. Mayhew D, Mendonca V, Murthy BVS. A review of ASA physical status – historical perspectives and modern developments. *Anaesthesia*. 2019;74(3):373-9. doi: 10.1111/anae.14569.
23. Wolters U, Wolf T, St tzer H, Schr der T. ASA classification and perioperative variables as predictors of postoperative outcome. *Br J Anaesth*. 1996;77(2):217-22. doi: 10.1093/bja/77.2.217.
24. Nagler J, Krauss B. Capnography: a valuable tool for airway management. *Emerg Med Clin North Am*. 2008;26(4):881-97. doi: 10.1016/j.emc.2008.08.005.
25. Nimmo AF, Absalom AR, Bagshaw O, Biswas A, Cook TM, Costello A, et al. Guidelines for the safe practice of total intravenous anaesthesia (TIVA): Joint Guidelines from the Association of Anaesthetists and the Society for Intravenous Anaesthesia. *Anaesthesia*. 2019;74(2):211-24. doi: 10.1111/anae.14428.

Стаття надійшла до редакції 15.02.2023. – Дата першого рішення 21.02.2023. – Стаття подана до друку 21.03.2023

# Особливості гормонального гомеостазу жінок з функціональною гіпоталамічною аменореєю та передчасною недостатністю яєчників, спричинених посттравматичним стресовим розладом

О. Г. Горбатюк, А. П. Григоренко, А. С. Шатковська, О. В. Васків, О. Х. Герич, А. І. Петраш  
Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова МОЗ України

Посттравматичний стресовий розлад може спричинити тяжку та тривалу аменорею у жінок. Із початком війни в Україні відзначається збільшення звернень жінок-військовослужбовиць та жінок-переселенок по медичну допомогу саме з цією проблемою.

**Мета дослідження:** комплексне вивчення особливостей рівнів гормонів гіпоталамо-гіпофізарно-яєчничкової осі та гормону стресу – кортизолу, а також аналіз наявності аутоантитіл до тканини яєчника у жінок з вторинною аменореєю, спричиненою посттравматичним стресовим розладом.

**Матеріали та методи.** За допомогою імуноферментного аналізу проведено дослідження рівнів гіпоталамо-гіпофізарно-яєчничкових гормонів (фолікулостимулювальний гормон (ФСГ), лютеїнізуючий гормон (ЛГ), пролактин, естрадіол, прогестерон, вільний тестостерон та антимюллерів гормон – АМГ), а також кортизолу (сечі), аутоантитіл до тканини яєчника у 54 жінок-військовослужбовиць та жінок-переселенок з аменореєю, спричиненою посттравматичним стресовим розладом (основна група). У 35 (64,8%) жінок (1-а підгрупа) діагностовано функціональну гіпоталамічну аменорею (ФГА), у 19 (35,2%) пацієнток (2-а підгрупа) – передчасну недостатність яєчників (ПНЯ). До контрольної групи увійшли 23 жінки репродуктивного віку (18–37 років), які перебували у стані психологічного комфорту та не мали порушень менструального циклу.

**Результати.** У результаті дослідження у жінок з ФГА виявили достовірне ( $p < 0,05$ ) зниження рівня усіх гіпофізарно-яєчничкових гормонів, крім вільного тестостерону та АМГ. У пацієнток із ПНЯ отримали збільшення рівня гіпофізарних гормонів та зниження рівня естрадіолу у 2,2 раза, прогестерону – у 3,9 раза та АМГ – у 21,0 раза щодо контрольної групи.

Привертає на себе увагу нетипове для ПНЯ збільшення рівня пролактину в 1,5 раза щодо показника групи контролю. Виявили наявність аутоантитіл у групі з ПНЯ у 26,3% випадків (у групі жінок з ФГА лише у 2,9% випадків;  $p < 0,05$ ), що може бути проявом полігландулярного аутоімунного синдрому.

В обох обстежених підгрупах основної групи спостерігалось вірогідне підвищення рівня кортизолу у добовій сечі (у 2,0 раза – 1-а підгрупа та у 2,1 раза – 2-а підгрупа порівняно з контролем), що свідчить про стресогенну дисфункцію надниркових залоз.

**Висновки.** Посттравматичний стресовий розлад може мати незворотний патологічний вплив на репродуктивну систему жінок. У жінок зі стресогенною функціональною гіпоталамічною аменореєю фіксують глибоке пригнічення гіпоталамо-гіпофізарно-яєчничкової осі при збереженні фолікулярного апарату яєчників.

У жінок з передчасною недостатністю яєчників (ПНЯ) на фоні тривалого стресу відбувається різке виснаження оваріального резерву яєчників. Наявність аутоантитіл до тканини яєчника свідчить про залучення імунної системи у патогенетичний ланцюг розвитку аменореї, тяжкість ураження та більш високу швидкість процесу атрезії фолікулів у випадку з ПНЯ.

**Ключові слова:** посттравматичний стресовий розлад, функціональна гіпоталамічна аменорея, передчасна недостатність яєчників.

## Features of hormonal homeostasis in women with functional hypothalamic amenorrhea and premature ovarian insufficiency caused by posttraumatic stress disorder.

О. Н. Horbatiuk, А. Р. Hryhorenko, А. S. Shatkovska, О. V. Vaskiv, О. Н. Gerych, А. I. Petrash

Posttraumatic stress disorder can cause severe and prolonged amenorrhea in women. Since the beginning of the war in Ukraine, there has been an increased number of visits for the medical care of female military servicewomen and displaced women with this problem.

**The objective:** to perform a comprehensive study of the characteristics of the hormonal levels of the hypothalamic-pituitary-ovarian axis and the stress hormone cortisol, as well as to analyze the presence of autoantibodies to ovarian tissue in women with secondary amenorrhea caused by posttraumatic stress disorder.

**Materials and methods.** The levels of hypothalamic-pituitary-ovarian hormones (follicle-stimulating hormone (FSH), luteinizing hormone (LH), prolactin, estradiol, progesterone, free testosterone and anti-Mullerian hormone (AMH), as well as

cortisol (urine), autoantibodies to ovarian tissue from 54 military servicewomen and displaced women with amenorrhea caused by posttraumatic stress disorder (main group). 35 (64.8%) women (the 1st subgroup) were diagnosed with functional hypothalamic amenorrhea (FHA), 19 (35.2%) patients (the 2nd subgroup) were diagnosed with premature ovarian failure (POF). The control group included 23 women of reproductive age (18–37 years), who were in a state of psychological comfort and had no menstrual cycle disorders.

**Results.** As a result of the study, a significant ( $p < 0.05$ ) decrease of all pituitary-ovarian hormones was found in women with FHA, except for free testosterone and AMH. In patients with POF, there was an increased concentration of pituitary hormones and a decreased amount of estradiol by 2.2 times, progesterone by 3.9 times, and AMH by 21.0 times compared to the control group. A 1.5-fold increase in prolactin level in patients with POF compared to the indicator of the control group is noteworthy. The presence of autoantibodies in the group with POF was detected in 26.3% of cases (in the group of women with FHA – only in 2.9% of cases;  $p < 0.05$ ), which may be a manifestation of polyglandular autoimmune syndrome.

In both examined subgroups of the main group, a probable increased cortisol concentration in daily urine was determined (by 2.0 times in the 1st subgroup and by 2.1 times in the 2nd subgroup compared to the control), which indicates a stressogenic dysfunction of the adrenal glands.

**Conclusions.** Posttraumatic stress disorder can have an irreversible pathological effect on the reproductive system of women. In women with stressogenic functional hypothalamic amenorrhea there is a deep depression of the hypothalamic-pituitary-ovarian axis with preserving the follicular ovarian apparatus.

In women with premature ovarian failure (POF) with long-term stress, there is a sharp depletion of the ovarian reserve. The presence of autoantibodies to ovarian tissue indicates the involvement of the immune system in the pathogenetic chain of development of amenorrhea, the severity of the lesion and the higher speed of the follicle atresia process by POF.

**Keywords:** *posttraumatic stress disorder, functional hypothalamic amenorrhea, premature ovarian failure.*

Кількість та тривалість збройних військових конфліктів у світі зростає рік від року. Жертвами війни є не лише військові, але й цивільні, зокрема – жінки. У 2014 р. на Сході України розпочався збройний конфлікт, у результаті якого збільшилась кількість звернень по спеціалізовану гінекологічну допомогу жінок військовослужбовиць, а також цивільних жінок, які були переселені із району бойових дій на мирні території. З початком війни в Україні 24.02.2022 р. кількість цих звернень збільшилась у рази.

Вивчення посттравматичних стресових порушень, які виникають у мирного населення та військовослужбовців під час бойових дій, проводили здебільшого неврологи та психіатри різних країн. Висновки цих досліджень свідчать про значну глибину, тривалість і незворотність медико-соціальних наслідків для населення. Дані наукової літератури свідчать, що 42–50% жінок, які пережили екстремальні стресові ситуації, мають психоневрологічні розлади [10, 20, 26].

Особливістю перенесених стресів і сильних емоційних переживань є те, що через центральну нервову систему (ЦНС), яка є найвищим координаційним центром у системі кора–гіпоталамус–гіпофіз–яєчники, вони впливають на функцію яєчників і репродуктивну систему у цілому, спричинюючи аменорею, аномальні маткові кровотечі та інші порушення [4, 6, 10].

Вторинну аменорею діагностують приблизно у 3–5% зрілого жіночого населення. У структурі вторинної аменореї 25–35% займає функціональна гіпоталамічна аменорея (ФГА), що робить її найчастішою причиною вторинної аменореї у нашій популяції [3, 7, 9]. Наразі також спостерігається збільшення виявлення такої патології, як передчасна недостатність яєчників (ПНЯ), частота якої серед жінок зазвичай не перевищує 1% [2, 29, 30].

Довгий час не було зрозуміло, за допомогою якого нейротрансмітера кора головного мозку впливає на цирхоральний режим виділення гонадотропін-рилізінг-гормону (ГнРГ) у гіпоталамусі. На сьогодні доведено, що у супраоптичній ділянці та аркуатному ядрі гіпоталамуса синтезуються кіссептини (KISS1

та KISS1R), які сприяють вивільненню та циклічній секреції ГнРГ. Стимулюючи секрецію ГнРГ, KISS1 стимулює секрецію фолікулостимулювального гормону (ФСГ) та лютеїнізуючого гормону (ЛГ) у гіпофізі. В-нейрокінінові та динорфінові нейрони відіграють основну роль у синтезі кіссептинів [1, 22, 28].

Нейрони з нейромедіатором «нейрокінін В» відповідають за стимуляцію секреції кіссептину та відповідно за подальшу індукцію вивільнення ГнРГ. Навпаки, динорфінові нейрони чинять інгібуючу дію, пригнічуючи секрецію кіссептину, що своєю чергою пригнічує пульсацію ГнРГ. Стрес зумовлює вивільнення динорфінів через кортикотропний рилізінг-фактор та подальшу активацію К-опіоїдних рецепторів у різних ділянках мозку, які беруть участь у формуванні емоцій [14, 21, 24].

Маса тіла також має відношення до синтезу кіссептинів. Відомо, що лептин та інсуліноподібний фактор росту-1 стимулюють експресію гена KISS1, а грелін, секреція якого збільшується у стані стресу, інгібує її [1, 16, 22].

Нейрокінінові та динорфінові нейрони також експресують рецептори естрадіолу- $\alpha$  та рецептори прогестерону. Це дозволяє їм діяти як центральний регулятор системного зворотного зв'язку для репродуктивної системи. Завдяки цим рецепторам, стероїди яєчників можуть модулювати експресію KISS1 на рівні гіпоталамуса. Своєю чергою кіссептин відповідає за пульсівне вивільнення ГнРГ. Кіссептин чинить суттєву стимулювальну дію, необхідну для того, щоб зумовлювати передовуляторний пік ЛГ, який є важливим компонентом овуляції. Дія кіссептину щодо репродукції поширюється до рівня яєчників. Кіссептин впливає на такі процеси, як стероїдогенез, дозрівання фолікулів, овуляція і старіння яєчників [1, 12, 24, 31].

Під дією стресу відбувається активація гіпоталамо-гіпофізарно-наднирковозалозної нейроендокринної осі [17]. Зокрема, збільшується утворення кортикотропного рилізінг-гормону (КРГ) гіпоталамусом і адренкортикотропного гормону (АКТГ) гіпофізом. Під дією АКТГ посилено стимулюються надниркові

залози і збільшується кількість кортизолу. Уведення як периферійних глюкокортикоїдів, так і центрально-го АКТГ призводить до пригнічення кіссептинових нейронів, а отже – і ГнРГ [25].

Дія гострого і хронічного стресу підвищує експресію рецепторів гонадотропін-інгібуючого гормону (ГнГ) у гіпоталамусі. Це, знову ж таки, призводить до порушення регуляції гіпоталамо-гіпофізарно-яєчничкової осі. Крім того, рецептори глюкокортикоїдів були виявлені на поверхні нейронів ГнГ. Отже, і кіссептин, і ГнГ опосередковують інгібуючу дію кортикостероїдів на репродуктивну вісь людини при стресових ситуаціях [10, 12, 17].

Доведено, що під час сильного психоемоційного перенапруження чи стресу у ЦНС синтезуються ендогенні опіати. Унаслідок збільшення їхнього вмісту та водночас зменшення вмісту дофаміну посилюється секреція пролактину (ПРЛ), який також є гормоном стресу [33]. Висока концентрація ПРЛ пригнічує секрецію гонадотропних гормонів гіпофіза та врешті-решт призводить до зменшення синтезу естрогенів і прогестерону у яєчниках, що є причиною порушень менструального циклу, аменореї, безпліддя, дисгормональних захворювань грудної залози, раннього виснаження яєчників [10, 18, 29].

Мутації у genaх, що регулюють онтогенез та дію ГнРГ, включаючи KAL1, FGFR1, PROKR2, GNRHR, можуть зумовлювати індивідуальну чутливість до дії стресора [17]. Симпатична нервова система та гіпоталамо-гіпофізарно-яєчничкова нейроендокринна вісь діятимуть разом, вивільняючи норадреналін (НА). НА може пригнічувати транскрипцію генів противірусного інтерферону I типу та активувати транскрипцію генів прозапальної імунної відповіді, зокрема IL-1 $\beta$  та фактор некрозу пухлин. IL-1 $\beta$  індукуює синтез простагландинів, активацію нейтрофільних гранулоцитів, T- і B-клітин та вироблення антитіл. Кортизол може поляризувати CD4+ T-клітини у бік субпопуляції T-хелперів (Th) 2-го типу. Така поляризація зроби́ть організм більш уразливим до інфекційних та аутоімунних захворювань, а також менш сприйнятливим до раку [33].

Однак на сьогодні недостатньо вивчені етіопатогенетичні ланки стресозалежного гормонального ланцюга, що завершується аменореєю. Зокрема, не зрозумілими є шляхи реалізації хронічного стресу на рівні органів-мішеней: чому в одних жінок тривалий стрес призводить до ФГА, а в інших до ПНЯ?

**Мета дослідження:** комплексне вивчення рівнів гормонів гіпоталамо-гіпофізарно-яєчничкової осі та гормону стресу – кортизолу, рівня антиоваріальних аутоантитіл IgG, а також виявлення ультразвукових особливостей стану ендометрія та яєчників у жінок з вторинною аменореєю, що розвинулась на тлі посттравматичних стресових розладів.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Виконано проспективне дослідження у 54 жінок, які протягом останніх п'яти років звертались по медичну допомогу зі скаргами на відсутність менструації тривалістю від 4 міс (основна група). Із них: жінки-пе-

реселенки – 43 (79,6%) особи та жінки-військовослужбовиці – 11 (20,4%) осіб. Усі пацієнтки знаходились у віці 19–36 років. Середній вік жінок становив 27,1 $\pm$ 8,9 року. В анамнезі у всіх пацієнток спостерігалися явища тривалого (1–6 міс) психоемоційного чи/та фізичного виснаження.

На підставі результатів дослідження рівнів гіпоталамо-гіпофізарно-яєчничкових гормонів і даних ультразвукового дослідження (УЗД) пацієнток основної групи рандомізували на дві підгрупи:

- 1-а підгрупа – 35 (64,8%) жінок з ФГА,
- 2-а підгрупа – 19 (35,2%) пацієнток з ПНЯ.

Усім пацієнткам лікарями первинної ланки встановлено діагноз посттравматичного стресового розладу на підставі Наказу МОЗ України № 121 від 23.02.2016 р. та рекомендацій Всесвітньої організації охорони здоров'я (2016 р.) [32].

Для встановлення діагнозу ПНЯ користувались рекомендаціями Європейського товариства репродукції людини і ембріології (2015 р.) [31], а для діагностики ФГА – практичною настановою Американського товариства репродуктивної медицини, Європейського товариства ендокринології та Педіатричного ендокринного товариства (2017 р.) [9].

Критерієм виключення із дослідження були: аменорея гіпофізарного походження, органічна та генетична патологія репродуктивної системи, патологія щитоподібної залози, синдром полікістозних яєчників (СПКЯ) та явища андрогенізму у жінок, наявність фізіологічної аменореї, спадкової схильності до передчасного виснаження функції яєчників та ятрогенного чинника.

До контрольної групи увійшли 23 жінки репродуктивного віку (18–37 років), які перебували у стані психологічного комфорту та не мали порушень менструального циклу. Середній вік жінок контрольної групи становив 27,3 $\pm$ 8,3 року.

Рівень гормонів у плазмі крові визначали радіоімунним методом за допомогою наборів тест-систем «ELISA» фірми DRG International Inc. (USA). Досліджували такі гормони: ЛГ, ФСГ, антимюллерів гормон (АМГ), пролактин, естрадіол, прогестерон, вільний тестостерон. Вільний кортизол (добова сеча) визначали цим самим методом за допомогою набору тест-систем «ELISA».

У контрольній групі жінок (зі збереженим менструальним циклом) гормональні дослідження проводили у ранній фолікулярній фазі (2–4-й день циклу). Рівні таких гормонів, як АМГ, пролактин, кортизол, не мають коливань відповідно до менструального циклу, однак для зручності обстежуваних жінок вміст цих гормонів визначали разом з іншими на 2–4-й день менструального циклу.

Наявність антитіл IgG до тканини яєчника визначали методом імуноферментного аналізу за допомогою тест-систем «EUROIMMUN» (Німеччина).

УЗД внутрішніх статевих органів проводили за стандартною методикою, яка, в тому числі, включала вимірювання товщини ендометрія та підрахунок кількості антральних фолікулів діаметром 2–10 мм. У жінок контрольної групи зі збереженим менструальним

циклом УЗД виконували у ранній фолікулярній фазі циклу (по закінченню менструації).

У ході клінічного обстеження жінок проводили визначення індексу маси тіла (ІМТ) за формулою  $ІМТ = m/h^2$ , де  $m$  – це маса тіла у кілограмах, а  $h$  – зріст у метрах.

Аналіз отриманих даних проводили за допомогою програми «STATISTICA 5.5» (ЦНІТ Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова, ліцензія NoAXXR910A374605FA). Для порівняння кількісних даних використовували непараметричний критерій Вілкоксона для парних вибірок. Якщо різниця була виявлена, виконували попарні порівняння груп за допомогою критерію Манна-Уїтні. Відмінності визнавали достовірними при рівнях значущості  $p < 0,05$ .

*Дотримання етичних аспектів*

Усі гормональні дослідження у жінок були проведені на базі Хмельницького міського перинатального центру та Хмельницького військового шпиталю. Дослідження відбувалось у рамках лікувально-діагностичного процесу і проведено відповідно до принципів біоетики, викладених у Гельсінській декларації «Етичні принципи медичних досліджень за участю людей» та «Загальної декларації про біоетику та права людини (ЮНЕСКО)». Письмову згоду жінок з досліджуваних груп на участь у дослідженні отримано. Роботу схвалено комітетом з питань біоетики Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова (протокол № 2 від 13.02.2023 р.).

Проведене дослідження є фрагментом планової науково-дослідної роботи Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова «Встановлення факторів ризику, діагностичних критеріїв, особливостей клінічного перебігу, профілактики та прогнозування акушерсько-гінекологічної та онкогінекологічної патології у жінок різних вікових груп» (№ 0115U005818).

**РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ**

Серед жінок з ФГА 12 (34,3%) пацієнток інформували про наявність епізодів порушень менструального циклу в анамнезі (альгодисменореї, менорагії, нерегулярні менструації), у 23 (65,7%) жінок попередніх порушень виявлено не було. Серед жінок з ПНЯ у 8 (42,1%) пацієнток фіксували попередні порушення менструального циклу, а в 11 випадках (57,9%) таких порушень не було. Жінки контрольної групи у 4 (17,4%) випадках свідчили про порушення

менструального циклу у минулому, а у 19 (82,6%) випадках анамнез не був обтяжений гінекологічною патологією.

Отже, жінки обох підгруп основної групи достовірно ( $p < 0,05$ ) відрізнялись між собою та порівняно з контролем за даними гінекологічного анамнезу.

Жінки обох підгруп основної групи також мали вірогідні відмінності між собою та порівняно з контролем ( $p < 0,05$ ) щодо ІМТ. У групі з ФГА кількість жінок з  $ІМТ < 18,5$  кг/м<sup>2</sup> становила 11 (31,4%), тоді як у групі з ПНЯ їхня кількість становила 3 (15,8%).  $ІМТ > 30$  кг/м<sup>2</sup> фіксували у 2 (5,7%) жінок з ФГА та у 3 (15,8%) – із ПНЯ. У всіх жінок групи контролю ІМТ був у межах норми.

Про надмірне фізичне навантаження протягом тривалого часу інформували 12 (34,3%) жінок із групи ФГА та 7 (36,8%) пацієнток із групи ПНЯ ( $p > 0,05$ ). У жінок контрольної групи надмірних фізичних навантажень в анамнезі не було. Тобто достовірну різницю спостерігали між основною групою та контролем ( $p < 0,05$ ).

Клінічно у 31 (88,6%) жінки 1-ї підгрупи крім відхилень у репродуктивній сфері були виявлені психоемоційні порушення (розлади сну, дратівливість, тривожність, зниження концентрації і уваги та ін.). У 13 (68,4%) жінок 2-ї підгрупи спостерігали лише психоемоційні порушення, у 5 (26,3%) виявили і психоемоційні і вегетосудинні порушення (припливи, переважно у нічний час). У жінок групи контролю психоемоційних чи вегетосудинних порушень не виявлено.

Отже, достовірну різницю спостерігали між основною групою та контролем ( $p < 0,05$ ), між підгрупами основної групи різниці не було ( $p > 0,05$ ).

Дані УЗД представлені у табл. 1.

За даними УЗД, у 6 (17,1%) пацієнток із ФГА виявлено критично низьку товщину ендометрія (<2,5 мм). Атрофічні зміни ендометрія (< 2,5 мм) спостерігали у 9 (47,4%) хворих із ПНЯ. У 10 (52,6%) жінок із ПНЯ антральних фолікулів у яєчниках не виявили.

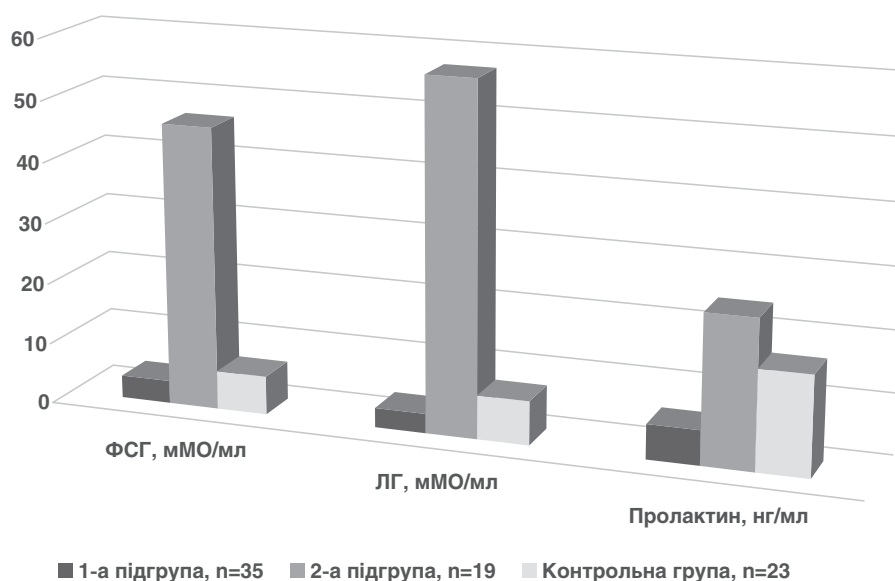
Дослідження рівнів гормонів гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникової осі у жінок основної групи представлено на рис. 1 та 2.

У жінок 1-ї підгрупи (див. рис. 1) виявлено достовірно ( $p < 0,05$ ) зниження вмісту гіпофізарних гормонів: ФСГ – в 1,7 раза ( $3,7 \pm 1,8$  мМО/мл); ЛГ – у 2,3 раза ( $3,2 \pm 1,7$  мМО/мл); пролактину – у 2,9 раза ( $5,7 \pm 1,3$  нг/мл) порівняно з контролем (ФСГ –  $6,3 \pm 1,6$  мМО/мл; ЛГ –  $7,2 \pm 1,7$  мМО/мл; пролактин –  $16,4 \pm 3,2$  нг/мл) та зниження рівнів яєчникових гормонів: естрадіолу – у 2,6 раза ( $29,2 \pm 6,1$  пг/мл), прогестерону – у 2,2

Таблиця 1

**Окремі показники ультразвукового дослідження внутрішніх статевих органів у жінок з аменореями порівняно з контрольною групою, M±m**

Показник	Основна група, n=54		Контрольна група (К), n=23	P <sub>1-2</sub>	P <sub>1-к</sub>	P <sub>2-к</sub>
	1-а підгрупа, n=35	2-а підгрупа, n=19				
Товщина ендометрія, мм	3,8±0,9	4,1±1,1	6,8±1,2	>0,05	<0,05	<0,05
Загальна кількість антральних фолікулів в обох яєчниках	18,4±3,8	1,2±0,6	22,3±3,8	<0,05	>0,05	<0,05



**Рис. 1. Результати дослідження рівнів гіпофізарних гормонів у жінок з аменореями порівняно з контрольною групою**

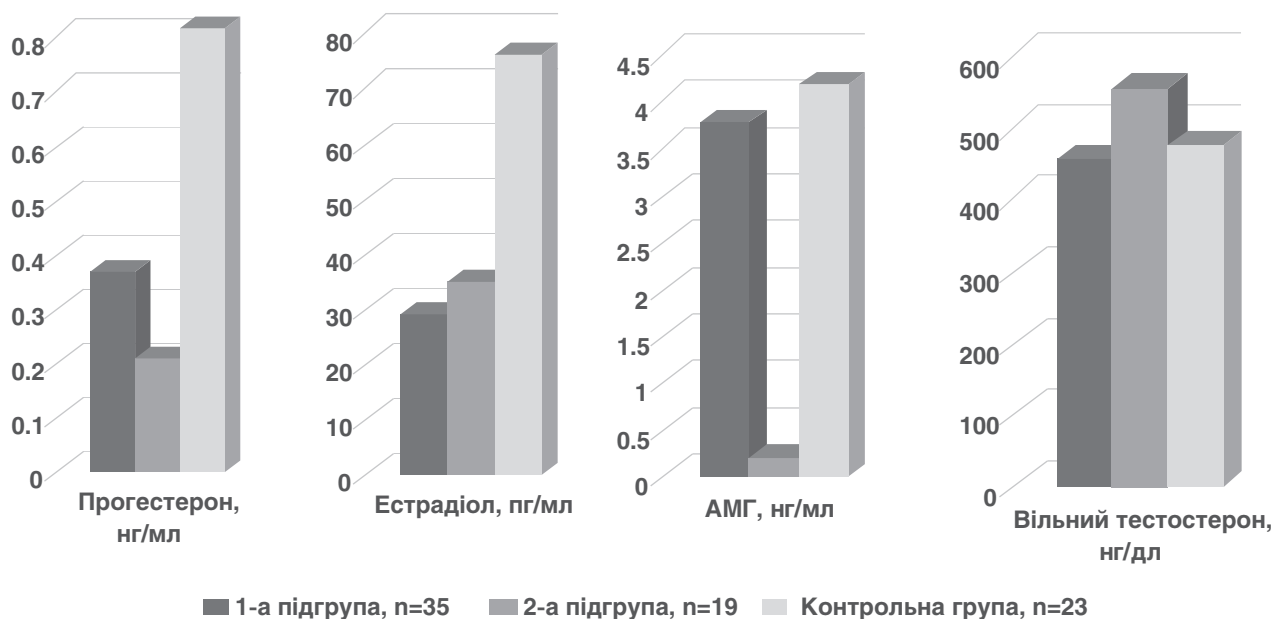
раза ( $0,37 \pm 0,1$  нг/мл) щодо контрольної групи (естрадіол –  $76,4 \pm 8,5$  пг/мл; прогестерон –  $0,82 \pm 0,08$  нг/мл) (див. рис. 2). Виключенням були АМГ ( $3,8 \pm 1,7$  нг/мл) та вільний тестостерон ( $458,0 \pm 29,5$  нг/дл), рівні яких достовірно ( $p > 0,05$ ) не відрізнялися від показників групи контролю: вільний тестостерон –  $478,0 \pm 31,9$  нг/дл; АМГ –  $4,2 \pm 1,6$  нг/мл.

Співвідношення ЛГ/ФСГ становило  $0,86 \pm 0,22$ .

У жінок 2-ї підгрупи виявлено достовірне ( $p < 0,05$ ) підвищення рівнів гіпофізарних гормонів: ФСГ – у 9,0 раза ( $56,4 \pm 8,3$  мМО/мл); ЛГ – у 5,2 раза ( $37,4 \pm 6,1$  мМО/мл); пролактину – в 1,5 раза

( $24,3 \pm 4,2$  нг/мл) порівняно з контролем (див. рис. 1) та зниження вмісту яєчникових гормонів: естрадіолу – у 2,2 раза ( $35,1 \pm 4,7$  пг/мл), прогестерону – у 3,9 раза ( $0,21 \pm 0,1$  нг/мл) та АМГ – у 21,0 раза ( $0,2 \pm 0,10$  нг/мл) щодо показників контрольної групи (див. рис. 2). Виключенням був лише вільний тестостерон ( $508,0 \pm 54,3$  нг/дл), показник якого достовірно не відрізнявся від показника у групі контролю ( $p > 0,05$ ).

Співвідношення ЛГ/ФСГ становило  $0,66 \pm 0,19$ . У всіх випадках спостерігали класичну тенденцію до переважання ФСГ над ЛГ.



**Рис. 2. Результати дослідження рівнів яєчникових гормонів у жінок з аменореями порівняно з контрольною групою**

Показники гормонів надниркових залоз, М±m

Показник	Основна група, n=54		Контрольна група (К), n=23	P <sub>1-2</sub>	P <sub>1-к</sub>	P <sub>2-к</sub>
	1-а підгрупа, n=35	2-а підгрупа, n=19				
Кортизол (добова сеча), мкг/24 год	197±51,2	204,4±42,1	97,6±19.2	>0,05	<0,05	< 0,05

Таблиця 3

Результати дослідження наявності автоантитіл IgG до тканини яєчника у жінок з ФГА, ПНЯ порівняно з контролем, n (%)

Показник	Основна група, n=54		Контрольна група (К), n=23	P <sub>1-2</sub>	P <sub>1-к</sub>	P <sub>2-к</sub>
	1-а підгрупа, n=35	2-а підгрупа, n=19				
Тканина яєчника, антитіла IgG	1 (2,9)	5 (26,3)	0	<0,05	>0,05	<0,05

Обидві досліджувані підгрупи достовірно ( $p < 0,05$ ) відрізнялись між собою за всіма показниками, крім яєчникових гормонів: естрадіолу, прогестерону та тестостерону ( $p > 0,05$ ).

В обох досліджуваних підгрупах основної групи виявлено вірогідне підвищення рівня кортизолу у добовій сечі (у 2,0 раза – 1-а підгрупа та у 2,1 раза – 2-а підгрупа порівняно з контролем), що свідчить про стресогенну дисфункцію надниркових залоз (табл. 2). Слід відзначити, що таке підвищення рівня кортизолу у добовій сечі спостерігали у 29 (82,9%) жінок з ФГА та у 15 (78,9%) пацієток з ПНЯ. У жінок контрольної групи рівень кортизолу був у межах фізіологічної норми.

Досліджено наявність автоантитіл IgG до тканини яєчника у жінок основної групи (табл. 3). У жінок з ФГА не було достовірно значущої різниці за рівнем автоантитіл до тканини яєчника порівняно з контролем ( $p > 0,05$ ), а у жінок з ПНЯ рівень автоантитіл був вірогідно вищий ( $p < 0,05$ ), як щодо показників контролю, так і порівняно з жінками з ФГА.

Очевидно, що ці зміни є наслідком тривалої стресогенної ситуації, у якій опинились жінки основної групи.

Сучасні дослідження реакцій організму на стресові ситуації встановили, що посттравматичний стресовий розлад є основним пошкоджувальним фактором, який впливає на ендокринні залози [23, 25]. Тривала стресова ситуація призводить до розвитку дисбалансу функціонування гіпоталамо-гіпофізарно-яєчничкової системи, який може проявлятися вторинною аменореєю та ускладнювати життя молодим пацієткам, оскільки є серйозною проблемою для жіночої фертильності та здоров'я.

Стресогенна аменорея є однією з найменш зрозумілих і найбільш досліджуваних проблем жіночого організму. Вона характеризується значною гетерогенністю як за фенотипом, так і за етіологією [5, 15, 27]. На сьогодні залишаються спірними питання номенклатури аменореї, клінічних стадій, пускових механізмів, ранніх індикаторів для прогнозування, а також не до кінця зрозумілими є шляхи її реалізації та можливість профілактики.

У даному дослідженні вивчали два види вторинної аменореї, спричиненої тривалим стресом: ФГА та ПНЯ. Стосовно вторинної ФГА відомо, що її виникненню сприяють три основні фактори, а саме: стрес, надмірні фізичні навантаження, зменшення споживання їжі [13, 19, 28]. Але ж усі ці чинники наявні і у групі з ПНЯ. Певне поєднання цих факторів відзначають усі обстежені жінки основної групи. В одних випадках це проявляється виснаженням яєчників і, як наслідок, тривалою аменореєю, а в інших – тривалою аменореєю центрального походження.

Однак зазвичай при передчасному виснаженні функції яєчників дослідники інформують про зниження рівня пролактину стосовно норми майже удвічі [8, 11, 29]. У даному дослідженні рівень пролактину перебуває дещо вище референсних лабораторних норм та вірогідно відрізняється від показників групи контролю. Можливо, це пояснюється тривалим впливом стресогенного чинника та може демонструвати його глибину на організм жінки та ступінь тяжкості ураження репродуктивної системи. Наявність автоантитіл у групі жінок з ПНЯ у 26,3% випадків (у групі жінок з ФГА – лише у 2,9% випадків;  $p < 0,05$ ) свідчить про залучення імунної системи у патогенетичний ланцюг розвитку аменореї, може бути проявом поліендокринного автоімунного синдрому [31, 33], що зумовлює тяжкість перебігу процесу та високу швидкість атрезії фолікулів.

Гормон стресу кортизол пригнічує гонадотропіни гіпофіза і фолікулогенез у яєчниках [12, 17, 20]. Серед досліджуваної групи жінок з аменореями у 44 (81,5%) пацієток відзначали достовірно підвищені показники кортизолу у добовій сечі, достовірної різниці між підгрупами жінок з ФГА і ПНЯ не виявлено.

На думку авторів, вплив тривалого стресогенного чинника на взаємодію гіпофізарних гормонів – пролактину, ФСГ та ЛГ, механізми реалізації цієї взаємодії, а також вплив стрес-індукованих імунологічних порушень на гормональний фон жінок потребують подальших поглиблених досліджень.



## ВИСНОВКИ

В обстежених жінок з ФГА, яка виникла на фоні посттравматичного стресового розладу, виявлено достовірне ( $p < 0,05$ ) зниження рівнів гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникових гормонів (ФСГ у 1,7 раза; ЛГ – у 2,3 раза; пролактину – у 2,9 раза, естрадіолу – у 2,6 раза, прогестерону – у 2,2 раза) порівняно з групою контролю.

У жінок з ПНЯ спостерігали не характерне для цього захворювання достовірне підвищення рівня пролактину ( $24,3 \pm 4,2$  нг/мл) на фоні високих рівнів ФСГ ( $56,4 \pm 8,3$  мМО/мл) та ЛГ ( $37,4 \pm 6,1$  мМО/мл) і зниження показників периферійних гормонів (естрадіолу – у 2,2 раза, прогестерону – у 3,9 раза та АМГ – у 21,0 раза) стосовно показників контрольної групи ( $p < 0,05$ ).

Виявлено достовірне ( $p < 0,05$ ) підвищення рівня кортизолу у добовій сечі у 29 (82,9%) жінок з ФГА та у 15 (78,9%) пацієнток з ПНЯ.

Наявність у 26,3% випадків автоантитіл до тканини яєчника у підгрупі жінок з ПНЯ свідчить про негатив-

ний вплив посттравматичного стресового розладу на систему автоімунних антитіл, які можуть уражувати тканину яєчника і клінічно проявлятися вторинною аменореєю.

За даними УЗД, виявлено достовірне ( $p < 0,05$ ) зменшення товщини ендометрія у жінок з ФГА до  $3,8 \pm 0,9$  мм, у пацієнток з ПНЯ – до  $4,1 \pm 1,1$  мм порівняно з контролем, а також різке зменшення кількості антральних фолікулів у групі з ПНЯ ( $1,2 \pm 0,6$  проти  $22,3 \pm 3,8$  у контролі;  $p < 0,05$ ).

Отже, довготривалі стресові порушення призводять до значних патологічних змін не тільки у психоемоційній сфері, а й у репродуктивній системі жінок, які їх перенесли і потребують тривалої психологічної допомоги та ґрунтового гінекологічного обстеження і лікування. Оскільки вторинна аменорея супроводжується безплідністю, тому сьогодні, на фоні глибокої демографічної кризи, проблема реабілітації цих жінок набуває не тільки медичного, а й суспільного значення.

## Відомості про авторів

**Горбатюк Ольга Григорівна** – канд. мед. наук, доц., кафедра педіатрії, акушерства та гінекології, факультет післядипломної освіти, Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова МОЗ України; тел.: (050) 376-48-17. *E-mail: gynecology\_fpo@vnm.edu.ua*

ORCID: 0000-0002-0123-367X

**Григоренко Анатолій Петрович** – д-р мед. наук, проф., декан, факультет післядипломної освіти, Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова МОЗ України

ORCID: 0000-0003-3184-5359

**Шатковська Анеля Станіславівна** – канд. мед. наук, доц., кафедра педіатрії, акушерства та гінекології, факультет післядипломної освіти, Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова МОЗ України

ORCID: 0000-0002-3638-8882

**Васьків Оксана Володимирівна** – канд. мед. наук, асистентка, кафедра педіатрії, акушерства та гінекології, факультет післядипломної освіти, Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова МОЗ України

ORCID: 0000-0001-6310-5692

**Герич Олена Хомівна** – канд. мед. наук, асистентка, кафедра педіатрії, акушерства та гінекології, факультет післядипломної освіти, Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова МОЗ України

ORCID: 0000-0003-3967-0848

**Петраш Анжела Іванівна** – ст. викладач, Національна академія Державної прикордонної служби України ім. Богдана Хмельницького, м. Хмельницький

ORCID: 0000-0003-0197-5021

## Information about the authors

**Horbatiuk Olha H.** – MD, PhD, Associate Professor, Department of Pediatrics, Obstetrics and Gynaecology, Faculty of Postgraduate Education, National Pirogov Memorial Medical University; (050) 376-48-17. *E-mail: gynecology\_fpo@vnm.edu.ua*

ORCID: 0000-0002-0123-367X

**Hryhorenko Anatolii P.** – MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Faculty of Postgraduate Education, National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia;

ORCID: 0000-0003-3184-5359

**Shatkovska Anelia S.** – MD, PhD, Associate Professor, Department of Pediatrics, Obstetrics and Gynaecology, Faculty of Postgraduate Education, National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia;

ORCID: 0000-0002-3638-8882

**Vaskiv Oksana V.** – MD, PhD, Assistant of Professor, Department of Pediatrics, Obstetrics and Gynaecology, Faculty of Postgraduate Education, National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia;

ORCID: 0000-0001-6310-5692

**Gerych Olena H.** – MD, PhD, Assistant of Professor, Department of Pediatrics, Obstetrics and Gynaecology, Faculty of Postgraduate Education, National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia;

ORCID: 0000-0003-3967-0848

**Petrash Anzhela I.** – Senior Instructor, Bohdan Khmelnytskyi National Academy of the State Border Guard Service of Ukraine, Khmelnytskyi

ORCID: 0000-0003-0197-5021

## ПОСИЛАННЯ

1. Abbara A, Eng PC, Phylactou M, Clarke SA, Richardson R, Sykes CM, et al. Kisspeptin receptor agonist has therapeutic potential for female reproductive disorders. *J Clin Invest.* 2020;130(12):6739-53. doi: 10.1172/JCI139681.
2. Chon SJ, Umair Z, Yoon MS. Premature Ovarian Insufficiency: Past, Present, and Future. *Front Cell Dev Biol.* 2021;9:672890. doi: 10.3389/fcell.2021.672890.
3. Collinsa T, Rompolski KL. Hypothalamic Amenorrhea: Causes, Complications, & Controversie. *J Stud Res.* 2017;6(1):24-32. doi: 10.47611/jsr.v6i1.288.
4. Costa GPO, Ferreira-Filho ES, Simoes RDS, Soares-Junior JM, Baracat EC, Maciel GAR. Impact of hormone therapy on the bone density of women with premature ovarian insufficiency: A systematic review. *Maturitas.* 2023;167:105-12. doi: 10.1016/j.maturitas.2022.09.011.
5. De Souza MJ, Mallinson RJ, Strock NCA, Koltun KJ, Olmsted MP, Ricker EA, et al. Randomised controlled trial of the effects of increased energy intake on menstrual recovery in exercising women with menstrual disturbances: the 'REFUEL' study. *Hum Reprod.* 2021;36(8):2285-97. doi: 10.1093/humrep/deab149.
6. Fischbacher S, Ehlert U. Dispositional resilience as a moderator of the relationship between chronic stress and irregular menstrual cycle. *J Psychosom Obstet Gynaecol.* 2014;35(2):42-50. doi: 10.3109/0167482X.2014.912209.
7. Fourman LT, Fazeli PK. Neuroendocrine causes of amenorrhea--an update. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(3):812-24. doi: 10.1210/jc.2014-3344.
8. Gon alves CR, Vasconcellos AS, Rodrigues TR, Comin FV, Reis FM. Hormone therapy in women with premature ovarian insufficiency: a systematic review and meta-analysis. *Reprod Biomed Online.* 2022;44(6):1143-57. doi: 10.1016/j.rbmo.2022.02.006.
9. Gordon JR, Ackerman KE, Berga SL, Kaplan AM, Mastorakos G, Misra M, et al. Functional Hypothalamic Amenorrhea: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017;102(5):1413-39. doi: 10.1210/jc.2017-00131.
10. Horbatiuk OH, Shatkovska AS, Hryhorenko AP, et al. Features of women's reproductive dysfunctions associated with prolonged stressful situations. *Zap Med J* 2019;21(117):764-9. doi: 10.14739/2310-1210.2019.6.186501.
11. Jiao X, Meng T, Zhai Y, Zhao L, Luo W, Liu P, et al. Ovarian Reserve Markers in Premature Ovarian Insufficiency: Within Different Clinical Stages and Different Etiologies. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021;12:601752. doi: 10.3389/fendo.2021.601752.
12. Kormos V, Gaszner B. Role of neuropeptides in anxiety, stress, and depression: from animals to humans. *Neuropeptides.* 2013;47(6):401-19. doi: 10.1016/j.npep.2013.10.014.
13. Lania A, Gianotti L, Gagliardi I, Bondanelli M, Vena W, Ambrosio MR. Functional hypothalamic and drug-induced amenorrhea: an overview. *J Endocrinol Invest.* 2019;42(9):1001-10. doi: 10.1007/s40618-019-01013-w.
14. Meczekalski B, Niwczuk O, Bala G, Szeliga A. Stress, kisspeptin, and functional hypothalamic amenorrhea. *Curr Opin Pharmacol.* 2022;67:102288. doi: 10.1016/j.coph.2022.102288.
15. Meczekalski B, Katulski K, Czyzyk A, Podfigurna-Stopa A, Maciejewska-Jeske M. Functional hypothalamic amenorrhea and its influence on women's health. *J Endocrinol Invest.* 2014;37(11):1049-56. doi: 10.1007/s40618-014-0169-3.
16. Bairey Merz CN, Berga S, Cook-Weins G, Pisarska M, Shah PK, Shufelt C. OR19-6 Functional Hypothalamic Amenorrhea and Preclinical Cardiovascular Disease. *J Endocr Soc.* 2022;6(Suppl 1):A249. doi: 10.1210/jendo/bvac150.512.
17. Mifsud KR, Reul JM. Mineralocorticoid and glucocorticoid receptor-mediated control of genomic responses to stress in the brain. *Stress.* 2018;21(5):389-402. doi: 10.1080/10253890.2018.1456526.
18. Mifsud KR, Reul JM. Acute stress enhances heterodimerization and binding of corticosteroid receptors at glucocorticoid target genes in the hippocampus. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2016;113(40):11336-41. doi: 10.1073/pnas.1605246113.
19. Morrison AE, Fleming S, Levy MJ. A review of the pathophysiology of functional hypothalamic amenorrhoea in women subject to psychological stress, disordered eating, excessive exercise or a combination of these factors. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2021;95(2):229-38. doi: 10.1111/cen.14399.
20. Nagma S, Kapoor G, Bharti R, Batra A, Batra A, Aggarwal A, et al. To evaluate the effect of perceived stress on menstrual function. *J Clin Diagn Res.* 2015;9(3):QC01-3. doi: 10.7860/JCDR/2015/6906.5611.
21. Navarro VM. Metabolic regulation of kisspeptin - the link between energy balance and reproduction. *Nat Rev Endocrinol.* 2020;16(8):407-20. doi: 10.1038/s41574-020-0363-7.
22. Ozawa H. Kisspeptin neurons as an integration center of reproductive regulation: Observation of reproductive function based on a new concept of reproductive regulatory nervous system. *Reprod Med Biol.* 2021;21(1):e12419. doi: 10.1002/rm.b2.12419.
23. Pape J, Herbison AE, Leeners B. Recovery of menses after functional hypothalamic amenorrhoea: if, when and why. *Hum Reprod Update.* 2021;27(1):130-53. doi: 10.1093/humupd/dmaa032.
24. Podfigurna A, Maciejewska-Jeske M, Meczekalski B, Genazzani AD. Kisspeptin and LH pulsatility in patients with functional hypothalamic amenorrhea. *Endocrine.* 2020;70(3):635-43. doi: 10.1007/s12020-020-02481-4.
25. Podfigurna A, Meczekalski B. Functional hypothalamic amenorrhea: a stress-based disease. *Endocrine.* 2021;2:203-11. doi: 10.3390/endocrines2030020.
26. Shatkovska AS, Hryhorenko AP, Horbatiuk OH. Stress-induced disorders to the hypothalamic-hypophysal and peripheral endocrine systems in a woman's body. *Med Asp Womens Health.* 2021;4(139): 23-7.
27. Szeliga A, Podfigurna A, Bala G, Meczekalski B. The influence of estrogen-progestin therapy on neurohormonal activity in functional hypothalamic amenorrhea. *Gynecol Endocrinol.* 2022;38(11):997-1002. doi: 10.1080/09513590.2022.2128103.
28. Szeliga A, Podfigurna A, Meczekalski B. Nesfatin-1 as a potential marker for functional hypothalamic amenorrhea. *Gynecol Endocrinol.* 2022;38(11):992-6. doi: 10.1080/09513590.2022.2126455.
29. Tatarchuk TF, Kosey NV, Tutchenko TN. Premature ovarian insufficiency: syndrome or diagnosis. *RE.* 2017;2(34):13-26. doi: 10.18370/2309-4117.2017.34.16-22.
30. Upton CE, Daniels JP, Davies MC. Premature ovarian insufficiency: the need for evidence on the effectiveness of hormonal therapy. *Climacteric.* 2021;24(5):453-8. doi: 10.1080/13697137.2021.1902496.
31. European Society for Human Reproduction and Embryology (ESHRE) Guideline Group on POI; Webber L, Davies M, Anderson R, Bartlett J, Braat D, et al. ESHRE Guideline: management of women with premature ovarian insufficiency. *Hum Reprod.* 2016;31(5):926-37. doi: 10.1093/humrep/dew027.
32. World Health Organization. WHO Library Cataloguing-in-Publication Data. Guidelines for the management of conditions specifically related to stress [Internet]. Geneva: WHO; 2013. 267 p. Available from: <https://www.who.int/news/item/06-08-2013-who-releases-guidance-on-mental-health-care-after-trauma>.
33. Zefferino R, Di Gioia S, Conese M. Molecular links between endocrine, nervous and immune system during chronic stress. *Brain Behav.* 2021;11(2):e01960. doi: 10.1002/brb3.1960.

Стаття надійшла до редакції 21.02.2023. – Дата першого рішення 27.02.2023. – Стаття подана до друку 03.04.2023

# Сучасні аспекти епідеміології, діагностики та лікування генітального герпесу на прекоцепційному етапі та під час вагітності (Огляд літератури)

**Т. Ф. Татарчук<sup>1</sup>, Д. Г. Коньков<sup>2</sup>, М. Р. Анфілова<sup>2</sup>, Г. В. Зайченко<sup>3</sup>, Н. В. Адамчук<sup>4</sup>, Л. С. Байда<sup>2</sup>**

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

<sup>2</sup>Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова

<sup>3</sup>Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ

<sup>4</sup>Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

Генітальний герпес є одним з найпоширеніших захворювань, що передаються статевим шляхом. Більшість випадків генітального герпесу діагностують у людей віком від 16 до 40 років, що корелює з більшою кількістю статевих контактів. Вірус простого герпесу 2-го типу (ВПГ-2) є основним вірусом, що спричинює генітальний герпес, хоча кількість випадків, спричинених ВПГ 1-го типу (ВПГ-1), зросла в останні десятиліття.

Поширеність ВПГ-2 перевищує 50%, і це число зростає майже до 100% у групах ризику. Із урахуванням недостатньої, а подекуди й контрверсійної, інформації стосовно епідеміології, діагностики та лікування генітального герпесу на прекоцепційному етапі та під час вагітності, метою даного огляду став аналіз джерел доказової медицини відповідно до розуміння та розв'язання проблем клінічного менеджменту генітального ВПГ під час проведення пре-гравідарної підготовки та під час вагітності.

У наведеному огляді проаналізовані результати доклінічних та клінічних досліджень стосовно оптимальної діагностики та раціональної терапії герпесвірусної інфекції на прегравідарному етапі та під час вагітності із залученням найбільш перспективних препаратів. Виконано систематичний пошук даних по базах MEDLINE, ISI Web of Science, PubMed, Scopus, Google Scholar та Proquest за 2010–2023 рр.

Для підтвердження діагнозу доцільно верифікувати ДНК ВПГ, за можливості, визначення його типу молекулярно-біологічними методами (ПЛР) у вмісті везикул, із дна виразок і біологічних рідин та у секретарх організму з урахуванням локалізації процесу; при цьому рутинний скринінг на ВПГ усім вагітним не рекомендується.

Для лікування первинного клінічного епізоду аногенітального герпесу як епізодичну терапію на етапі планування вагітності рекомендовано призначати перорально ацикловір, або валацикловір, або фамцикловір. Під час вагітності для лікування герпесвірусної інфекції препаратами вибору є ацикловір або валацикловір. Місцеве лікування не рекомендується через низьку ефективність.

Генітальна інфекція ВПГ під час вагітності може призвести до інфікування плода або новонародженого. Ризик передачі новонародженому вищий, якщо інфікування серонегативної матері відбувається у III триместрі гестації. Щоденне вживання ацикловіру слід розглянути з 36 тиж вагітності, за відсутності інших акушерських показань до кесарева розтину слід передбачити вагінальні пологи. Жінки з первинним генітальним герпесом у III триместрі гестації мають високий ризик передачі ВПГ своїм новонародженим, тому їх необхідно проконсультувати та запропонувати кесарів розтин, щоб зменшити цей ризик.

Фамцикловір входить до світових протоколів (США, Канада, Європа, Австралія) ефективного лікування герпетичної інфекції через високу біодоступність (77,0%) та найтриваліший період перебування в інфікованій вірусом клітині (до 20 год), ніж інші препарати для лікування ВПГ-2.

**Ключові слова:** герпесвірусна інфекція, вірус простого герпесу, вагітність, прегравідарний етап, полімеразна ланцюгова реакція, діагностика, первинний генітальний герпес, неонатальний герпес, ацикловір, фамцикловір.

## The current features of epidemiology, diagnostics and treatment of genital herpes in the preconception period and during pregnancy (Literature review)

**T. F. Tatarchuk, D. H. Konkov, M. R. Anfilova, H. V. Zaichenko, N. V. Adamchuk, L. S. Baida**

Genital herpes is one of the most common sexually transmitted diseases. Most cases of genital herpes are diagnosed in persons from 16 to 40 years old, which correlates with more sexual contacts. Herpes simplex virus, type 2 (HSV-2), is the main virus that causes genital herpes, although the number of cases caused by HSV type 1 (HSV-1) has increased in the recent decades. The prevalence of HSV-2 exceeds 50%, and this number rises to almost 100% in risk groups. Taking into account the insufficient, and sometimes controversial, information about the epidemiology, diagnosis and treatment of genital herpes at the preconception stage and during pregnancy, the purpose of this review was to analyze the sources of evidence-based medicine in accordance with the understanding and solution of the problems of clinical management of genital HSV during pre-gravid preparation and during pregnancy.

This review analyzes the results of preclinical and clinical research on optimal diagnosis and rational therapy of herpes virus infection in the pre-gravid period and during pregnancy with the involvement of the most effective drugs. A systematic data search was performed using MEDLINE, ISI Web of Science, PubMed, Scopus, Google Scholar, and Proquest databases for 2010–2023. To confirm the diagnosis, it is advisable to verify HSV DNA, if possible, to determine its type by molecular biological methods (PCR) in the contents of vesicles, from the bottom of ulcers and in the biological fluids, organism secretions, taking into account the localization of the process; however, routine HSV screening is not recommended for all pregnant women.

For the treatment of the primary clinical episode of anogenital herpes as an episodic therapy at the stage of pregnancy planning, oral acyclovir, or valacyclovir, or famciclovir is recommended. During pregnancy, the drugs of choice for the treatment of herpesvirus infection are acyclovir or valacyclovir. Local treatment is not recommended due to low efficiency.

Genital HSV infection during pregnancy can lead to infection of the fetus or newborn. The risk of transmission to the newborn is higher if the infection of the seronegative mother occurs in the third trimester of pregnancy. Daily use of acyclovir should be considered from 36 weeks of pregnancy, in the absence of other obstetric indications for cesarean section, vaginal delivery should be planned. The women with primary genital herpes in the third trimester of pregnancy are at high risk of transmitting HSV to their newborns, so they should be counseled and offered caesarean section to reduce this risk.

Famciclovir is included in the world protocols (USA, Canada, Europe, Australia) for the effective treatment of herpes infection due to its high bioavailability (77.0%) and the longest period of stay in the virus-infected cell (up to 20 hours) than other drugs for the treatment of HSV-2.

**Keywords:** *herpesvirus infection, herpes simplex virus, pregnancy, pregravid period, polymerase chain reaction, diagnosis, primary genital herpes, neonatal herpes, acyclovir, famciclovir.*

Генітальний герпес є одним з найпоширеніших захворювань, що передаються статевим шляхом. Більшість випадків генітального герпесу виявляють у людей віком від 16 до 40 років, що корелює з більшою кількістю статевих контактів. Вірус простого герпесу 2-го типу (ВПГ-2) є основним вірусом, що спричинює генітальний герпес, хоча кількість випадків, спричинених вірусом простого герпесу 1-го типу (ВПГ-1), зросла в останні десятиліття, особливо у промислово розвинутих країнах [2, 40]. У всьому світі понад 650 млн людей мають генітальний герпес, спричинений ВПГ-2.

У Сполучених Штатах Америки майже кожен п'ятий дорослий (приблизно 50 млн осіб) має ВПГ-2, при цьому щороку відбувається 1 млн нових інфікувань [14]. У деяких країнах, що розвиваються, поширеність ВПГ-2 перевищує 50%, і цей відсоток зростає майже до 100% у групах ризику, таких, як працівники комерційного сексу [53]. Загалом серопревалентність ВПГ-1 знижується через менший контакт з дитинством оролабільного герпесу, однак одночасно зросла частота зараження статевих органів, причому ВПГ-1 тепер становить принаймні половину нових випадків. Це збільшення частково пояснюється зміною підліткової сексуальної практики, що включає більше орально-генітальних контактів.

Інфікування одним типом ВПГ зазвичай формує імунітет для запобігання повторним інфікуванням тим самим серотипом, але не іншим [32]. Наслідки зараження ВПГ-1 та ВПГ-2 можуть бути безсимптомними, легкими або небезпечними для життя. У більшості людей зі слабким імунітетом ВПГ зумовлює легку форму захворювання, яке проходить самостійно. Однак ВПГ-інфекція також пов'язана з високою захворюваністю та смертністю у деяких осіб з причин, які до кінця не з'ясовані.

Взаємодія між ВПГ та імунною системою людини визначає результат інфекції. Генетичні дефекти внутрішніх й вроджених захисних механізмів у ЦНС пов'язані з більш високим ризиком розвитку енцефаліту [57]. Примітно, що ВПГ-2 підвищує ймовірність розвитку переддіабету незалежно від віку, індексу маси тіла, рівня освіти, статусу паління, фізичної активнос-

ті, гіпертензії, наявності цукрового діабету у батьків, а також сироваткових показників резистентності до інсуліну та рівня глюкози.

Поки що вчені не знають точного механізму дії вірусу. Ймовірно, він змінює імунну відповідь так, що це справляє негативний ефект на ендокринну систему, припускають вони, проте цю гіпотезу ще належить вивчити [55]. Особи з дефіцитом Т-клітинного імунітету більш схильні до повторного менінгіту, пневмоніту та гепатиту. Неонатальна інфекція більш агресивна, ніж у дорослих, частково – через відсутність зрілої імунної системи, і призводить до системної дисемінації вірусу з високим рівнем смертності та захворюваності, якщо не лікувати [12]. Нарешті, схоже, існує зв'язок між інфекцією ВПГ-1 та хворобою Альцгеймера, головним чином у людей з алелем аполіпропротеїну Е ε4 (APOE4).

Ці спостереження чітко демонструють, що як вроджена, так і адаптивна імунні відповіді є основоположними для контролю інфекції ВПГ. Вони також свідчать, що генетичний поліморфізм хазяїна є причиною деяких з найважчих форм захворювання. З іншого боку, ВПГ дуже добре оснащений факторами вірулентності, які модулюють імунну відповідь і ухиляються від неї [13].

Генітальний герпес може виникнути під час первинної інфекції та реактивації, хоча первинна інфекція, як правило, є більш серйозною. Проте приблизно 25% пацієнтів, які повідомили про перший клінічний епізод, вже були серопозитивними стосовно ВПГ-2, що свідчить про те, що первинна інфекція була безсимптомною [26]. У більшості жінок репродуктивного віку, інфікованих ВПГ-2, захворювання не було діагностовано, багато з них мали легкі або нерозпізані інфекції, але періодично вірус був маніфестований в аногенітальній ділянці.

Отже, більшість інфекцій генітального герпесу передається особами, які не підозрюють про те, що у них є інфекція, або які не мали симптомів на момент передачі. Лікування генітального ВПГ на прекоцепційному етапі має бути спрямоване на хронічний характер інфекції, а не зосереджено виключно на гострих епізодах ураження, як під час вагітності.

Із урахуванням недостатньої, а подекуди – й контраверсійної, інформації стосовно епідеміології, діагности-

ки та лікування генітального герпесу на прекоцепційному етапі та під час вагітності, метою нашого огляду став аналіз джерел доказової медицини відповідно до розуміння та можливості розв'язання проблем клінічного менеджменту генітального ВПГ при проведенні прегравідарної підготовки та під час вагітності.

Для цього огляду було проведено систематичний пошук даних по базах MEDLINE, ISI Web of Science, PubMed, Scopus, Google Scholar та Proquest за 2010–2023 рр. У даному огляді проаналізовані результати доклінічних та клінічних досліджень стосовно оптимальної діагностики та раціональної терапії герпесвірусної інфекції на прегравідарному етапі та під час вагітності із залученням найбільш перспективних препаратів.

Були використані такі пошукові терміни: «генітальний герпес або ВПГ», «вагітність, прекоцепційний або прегравідарний етап» та «діагностика, лікування або профілактика чи терапія». Результати пошуку були перевірені, щоб визначити включення відомого набору очікуваних цитат. У подальшому було переглянуто результати та з'ясовано подальшу стратегію для аналізу отриманих даних.

Загалом за період з 1979 до 2020 р. було опубліковано 703 результати досліджень за визначеною у даному огляді тематикою. Досліджуючи розподілення опублікованих статей, виявлено пік видання рукописів, який охопив 2002–2023 рр. (341 результат). З огляду на кількість статей та наміри забезпечити одночасне оновлення, цей систематичний пошук зосереджено на дослідженнях, опублікованих з 2015 р. Виявлено 84 статті, опубліковані у період з 2015 до 2023 р. Їх було перевірено, переглянуто назву та анотацію. Відповідні статті детально розглянуті та обговорені у цьому огляді. Крім того, також здійснювався пошук у реєстрах клінічних випробувань США, Азії (Китай, Японія, Південна Корея, ОАЕ, Іран), Європи, Нової Зеландії та Австралії.

Під час первинної інфекції ВПГ інфікує епітеліальні клітини слизової оболонки або шкіри, а потім акумулюється у нейронах, головним чином периферійної нервової системи (ПНС). Інфікування центральної нервової системи (ЦНС) може призвести до гострої інфекції та запалення, пов'язаного з високою захворюваністю та смертністю. Проте ДНК ВПГ виявлено у ЦНС людини, і ВПГ-1 може проникати до мозку людини [17], що свідчить про те, що подібний процес може відбуватися *in vivo*.

Зараження через шкіру зазвичай вимагає попереднього пошкодження поверхневих шарів цього захисного бар'єра. Наприклад, ВПГ отримує доступ до епітеліальних клітин слизової оболонки або епідермісу завдяки мікроскопічним розривам, які виникають під час статевого акту або у результаті стирання шкіри. Поширення вірусу від клітини до клітини дуже важливо для передачі через шкіру, і дослідження встановило, що ВПГ індукує поляризацію неінфікованих клітин до інфікованих за допомогою невідомого механізму [3].

Інфекція шкіри або слизової оболонки супроводжується запаленням та пошкодженням тканин, утворюючи характерні для герпесу бульбашки. ВПГ не поширюється системно в імунокомпетентних осіб. Після

ефективної реплікації в епітеліальних клітинах ВПГ досягає нервових закінчень периферійних нейронів та піддається ретроградному транспортуванню до тіла нейронної клітини.

ВПГ-2 притаманні специфічні механізми для полегшення росту нейритів. Крім того, ВПГ-2 зменшує реперелентний ефект ненеурональних клітин на ріст нейритів [36]. Наразі невідомо, чи впливає це на колонізацію нейронів, що реагують на фактор росту нейронів (NGF).

Цікаво, що ВПГ-2 також індукує експресію інтерлейкіну-17 (IL-17C) у кератиноцитах статевих шляхів людини під час реактивації, що призводить до розростання нейритів [43]. Автори припустили, що високий рівень IL-17C збільшує виживаність нейронів під час повторної реактивації (ВПГ-2) експресії вірусних генів, що призводить до синтезу інфекційного вірусу, тоді як під час латентного періоду спостерігається обмежена експресія генів та відсутність реплікації вірусних частинок. Однак вірусний геном здатний реактивуватись, що призводить до виробництва інфекційних віріонів за наявності відповідного стимула.

Затримку та реактивацію ВПГ досліджували з використанням різних моделей, кожна з яких мала переваги та недоліки. Інфекція сприйнятливих ненеурональних клітин зазвичай призводить до літичної реплікації, хоча нещодавні публікації припускають існування затримки у частці ненеурональних клітин *in vitro* [28]. Чи відбувається подібне явище *in vivo*, потребує подальшого дослідження.

Причини, чому ВПГ-1 та ВПГ-2 встановлюють й підтримують затримку в нейронах, але не в інших типах клітин, не зовсім зрозумілі. Експерименти продемонстрували, що інфекція у тілі нейрональної клітини призвела до синтезу інфекційних вірусних частинок, тоді як інфекція в аксонах призвела до непродуктивної інфекції, особливо якщо кількість інфекційних вірусних частинок була незначною [51].

Генітальний герпес проявляється запальними ураженнями на статевих органах та навколо них, особливо у жінок, які мають статеві контакти із жінками. Первинні епізоди можуть бути тяжкими, з великими аногенітальними виразками та системними ознаками вірусемії. Клінічні симптоми генітального герпесу включають гарячку, біль у м'язах, свербіж, головний біль, міалгію тощо [30]. Дуже поширений супутній психосексуальний стрес. Спочатку з'являються папули, потім пухирі та ураження, які переростають в ерозії або виразки.

Найбільш типовою є локалізація висипки в аногенітальній зоні, попереку, на сідницях, стегнах та лобку. Можуть спостерігатися рецидивні генітальні тріщини; еритема зі свербінням та поколюванням; червціцит, часто з вираженими виразками, пухирями або ерозіями у первинних епізодах, виділення з піхви; проктит, тенезми; уретрит, включаючи виділення із сечівника [8]. Дуже рідко – ураження ЦНС, включаючи менінгіт, поперечний мієліт або сакральну радикулопатію. Украй рідкісне ускладнення – неонатальна інфекція (від 1 на 1700 до 1 на 8200 новонароджених) [50].

Інфікування шийки матки частіше виникає під час первинної інфекції, ніж під час реактивації, що корелює з меншим виділенням ВПГ-2 у цій анатомічній зоні.

Незважаючи на це, більше 5% жінок, які брали участь у великому рандомізованому дослідженні, мали інфекційний ВПГ у шийці матки [22]. Уроджені та адаптивні імунні відповіді відіграють певну роль у контролі інфекції, але також можуть зумовлювати виникнення хронічного запального стану, характерного для уражень.

Наявність імунних клітин, чутливих до ВІЛ-інфекції, може сприяти зараженню ВІЛ навіть за наявності терапії проти ВПГ [30]. Оскільки рецидиви ВПГ-1 є менш агресивними, ніж рецидиви, спричинені ВПГ-2, важливо визначити за допомогою лабораторного аналізу, наприклад полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР), чи є збудником ВПГ-1 або ВПГ-2, щоб правильно провести консультування пацієнтів [23].

Змінені бактеріальна флора піхви може бути самостійним провідником серопозитивності на наявність ВПГ-2. При збереженні фізіологічної мікрофлори піхви *Lactobacillus* spp. синтезують молочну кислоту та перекис водню, сприяють контролю мікрооточення, а отже, пригніченню потенційних патогенних мікроорганізмів, тоді як недостатня кількість *Lactobacillus* є фактором, що підвищує ризик інфікування ВПГ-2. Молочнокислі бактерії також захищають мікрооточення піхви, виробляючи інгібітори протеази, допомагаючи пригнічувати розвиток гіф *Candida albicans*.

Антибактеріальні властивості також виявляють так звані бактеріоцинові сполуки (ацидофілін та лактоцидин), що синтезує пробіотична флора. Крім того, бактеріальний вагіноз характеризується надмірним розвитком анаеробних бактерій: *Gardnerella vaginalis* (*G. vaginalis*), *Mobiluncus* spp., *Bacteroides* spp., *Prevotella* spp., *Porphyromonas* spp., *Peptostreptococcus* spp., *Fusobacterium* spp., *Atopobium vaginae*, які шляхом утворення метаболітів пригнічують ріст *Lactobacillus* spp. [1, 27, 35, 44].

Коли віруси потрапляють в епітеліальні клітини хазяїна, ВПГ-2 розмножується у місці інфекції та в регіонарних лімфатичних вузлах, що призводить до локального запалення. Розмножені частинки проникають у чутливі нервові закінчення, звідки транспортуються до нервових гангліїв (хрестоподібні ганглії S2–S4), де переходять у стан латентності. Слід особливо підкреслити, що під час безсимптомного періоду віруси можуть бути наявні у цервікальному та вагінальному секреті, уретральному секреті або спермі, що створює ризик інфікування партнера [44].

Генітальна інфекція ВПГ під час вагітності може призвести до інфікування плода або новонародженого. Ризик передачі новонародженому вищий, якщо інфікування серонегативної матері відбувається у III триместрі вагітності [30]. Якщо мати була серопозитивною до вагітності або інфікується рано під час вагітності, доставка нейтралізуючих антитіл до новонародженого підвищує захист [41]. Повторна інфекція становить менший ризик для немовляти. Більшість випадків інфікування відбувається, коли вагінальний секрет, що містить ВПГ, контактує зі шкірою або слизовою оболонкою новонародженого під час пологів [34].

Неонатальний герпес зазвичай набувається під час пологового періоду через вплив вірусу на статеві шляхи, хоча може статися внутрішньоутробне та по-

стнатальне інфікування. Приблизно 80% інфікованих немовлят народжуються від матерів, в анамнезі яких не було інфікування ВПГ.

Захворюваність на неонатальний ВПГ у США невідома, оскільки звітування про діагностовані випадки не є обов'язковим. За оцінками, щороку у США реєструють близько 1200–1500 випадків (частота неонатального ВПГ становить від 1 на 3000 до 1 на 20 000 живонароджених) [19]. Він може проявлятися локальним захворюванням шкіри, слизових оболонок, очей, енцефалітом та дисемінованим захворюванням, що уражує декілька органів [7, 37, 39]. Зазвичай енцефаліт виникає від одного до трьох тижнів після пологів і, як правило, супроводжується шкірними пухирцями [6]. Відсутність зрілої імунної системи у новонароджених, ймовірно, зумовлює тяжкість інфекції ВПГ.

Фіксуєчи більш низьку поширеність ВПГ серед жінок у Нідерландах (захворюваність новонароджених на ВПГ оцінюють приблизно у 3,2 на 100 000 живонароджених) порівняно із вище наведеним результатом у США, слід зазначити, що приблизно від третини до половини випадків неонатального інфікування ВПГ були спричинені ВПГ-1. Смертність від неонатального ВПГ значно знизилася за останні два десятиліття; однак приблизно 20% тих, хто вижив, мають віддалені несприятливі неврологічні наслідки [45].

Тести, які використовують для підтвердження наявності герпесу, можна розділити на дві основні групи: методи виявлення вірусів та методи виявлення антитіл. Методи виявлення вірусу для діагностики включають визначення культури вірусу, антигену ВПГ за допомогою імуноферментного аналізу або прямих флуоресцентних антитіл та тестів на підставі результатів ПЛР (ПЛР-тести) на вірусну дезоксирибонуклеїнову кислоту (ДНК). Методи виявлення антитіл включають як лабораторні, так і специфічні серологічні тести на місці надання медичної допомоги для виявлення наявності антитіл до ВПГ-1 або ВПГ-2 [25].

Первинні ураження, швидше за все, дадуть позитивний результат, ніж рецидивні ураження, а ураження менш імовірно будуть позитивними після загоєння [33]. Отже, серологічний позитивний аналіз матеріалу зі статевих органів забезпечує переконливий доказ генітальної інфекції ВПГ; однак негативний результат посіву не виключає наявності інфекції.

Методи ПЛР є комерційно доступними та, ймовірно, набагато чутливіші для виявлення ВПГ, ніж культуральні [28]. Ці тести можуть диференціювати ВПГ-1 та ВПГ-2 та, зрештою, можуть замінити попереднє дослідження як стандарт діагностики. Кілька великих референс-лабораторій розробили власні типоспецифічні аналізи ПЛР. Перед клінічним використанням ці аналізи необхідно перевірити відповідним чином. Наразі не існує міжлабораторних стандартів, які б гарантували, що ідентичні зразки, оброблені у різних лабораторіях, дадуть ідентичні результати.

Виявлення антигену може свідчити про активну реплікацію вірусів і є методом, що конкурує за надійністю з виділенням вірусу у культурі тканин. Антитіла до ВПГ-2 у крові не дають вірогідних підстав для підтвердження генітального герпесу, оскільки серологічне

дослідження не здатне точно розрізнити антитіла до ВПГ-1 і ВПГ-2 через високий (70,0%) рівень антигенної спорідненості двох типів [33]. Було встановлено, що повторне тестування з використанням іншого типоспецифічного аналізу підвищує позитивну прогностичну цінність одного тесту, і це може бути особливо важливим для популяцій із низькою поширеністю ВПГ [36].

Оскільки ВПГ-2 є рідкісною причиною інфікування порожнини рота, виявлення антитіл до ВПГ-2 є практично діагностичним фактором генітальної ВПГ-інфекції [38]. І навпаки, виявлення антитіл до ВПГ-1 може свідчити про оролабіальну інфекцію або про інфекцію статевих органів. Кореляція з методами прямої ідентифікації вірусу та симптомами пацієнта буде важливою [25].

Типоспецифічні серологічні аналізи ВПГ-інфекції можуть бути корисними у таких сценаріях:

- Рецидивні генітальні симптоми або атипові симптоми з негативним посівом на ВПГ
- Клінічний діагноз генітального ВПГ без лабораторного підтвердження
- Пацієнтка, партнер якої має генітальний ВПГ
- Пацієнтка з першою статевою інфекцією ВПГ під час III триместра вагітності.

Для жінок без генітального герпесу в анамнезі, але у яких під час вагітності діагностована активна генітальна виразка, рекомендований прямий вірусний тест на ураження та типоспецифічний серологічний тест. Матеріал зазвичай слід забирати голкою або лезом скальпеля з основи ураження (везикули повинні бути без покривки). Деякі фахівці вважають, що серологічне дослідження на ВПГ слід включити до комплексного обстеження на захворювання, що передаються статевим шляхом, серед осіб із кількома статевими партнерами або ВЛІ-інфекцією [48].

Було запропоновано серологічний скринінг жінок або пар під час вагітності на антитіла до ВПГ-2. Жінки, які є серонегативними щодо ВПГ, мають ризик інфікування ВПГ під час вагітності та, фактично, входять до групи жінок із найвищим ризиком інфікування ВПГ у новонароджених.

Кілька аналізів оцінювали економічну ефективність різних протоколів скринінгу для вагітних пацієнток для зниження захворюваності на неонатальну ВПГ-інфекцію. Результати цих аналізів дуже різноманітні – оцінювання вартості запобігання одному випадку неонатального ВПГ коливаються від 200 000 до 4 млн доларів США. Низка факторів впливає на оцінку витрат, включаючи витрати на тестування та консультування, ефективність противірусної терапії, ймовірність уражень або виділення під час пологів у безсимптомних жінок, у яких ВПГ діагностовано лише за допомогою скринінгового тесту, й ймовірність неонатального ВПГ під час вагінальних пологів [25].

На сьогодні немає клінічних доказів, які б підтверджували ефективність універсального серологічного скринінгу вагітних для запобігання передачі ВПГ та інфікування новонароджених. Незважаючи на те що скринінг може бути корисний для певних груп населення або пар, загальний скринінг вагітних наразі не рекомендується [4, 37].

Підхід до противірусної терапії вагітних з ВПГ ураховує класифікацію інфекції (тобто первинна генітальна, непервинний перший генітальний епізод, рецидив), тяжкість симптомів та час зараження щодо пологів.

На прегравідарному етапі жінка або подружня пара мають бути попереджені про низький ризик неонатального герпесу, навіть якщо пухирці були виявлені під час пологів (0–3% для вагінальних пологів), при рецидиві ВПГ. Немає доказів підвищення ризику спонтанного викидня при первинному генітальному герпесі у I триместрі. За відсутності інших акушерських показань до кесарева розтину слід передбачити вагінальні пологи.

Немає підвищеного ризику передчасних пологів, передчасного допологового розриву плодових оболонок або затримки розвитку плода, пов'язаного з жінками, серопозитивними щодо ВПГ. Частота вроджених аномалій не підвищується за наявності рецидивної інфекції генітального герпесу [52].

Незважаючи на епідеміологічні дослідження, захворюваність на генітальний герпес не була повністю вивчена, ймовірно, через відсутність гармонізації систем звітності про захворювання у багатьох країнах, а також через труднощі у діагностиці та лікуванні. Проте вкрай важливо популяризувати консультування щодо шляхів поширення, передачі та профілактики ВПГ, особливо серед жінок, які планують вагітність.

Зусилля з профілактики зараження ВПГ шляхом розроблення ефективної вакцини проти генітального герпесу виявилися надзвичайно складними. Протягом останніх 5 років ці зусилля були зосереджені на мРНК-вакцині. Технологія мРНК досягла стабільного прогресу в лабораторних і доклінічних дослідженнях протягом кількох десятиліть, однак справжній потенціал технології було визнано лише завдяки вражаючому успіху мРНК-вакцин проти COVID-19 [7, 46, 49].

Превентивна стратегія полягає у тому, щоб блокувати проникнення вірусу та імунне ухилення від антитіл і комплекменту. Головний кандидат – тривалентна мРНК-вакцина продемонструвала великі перспективи на мишах та морських свинках у запобіганні генітальним інфекціям ВПГ-1 та ВПГ-2. мРНК-вакцина індукує стійкі Т-фолікулярні хелперні клітини та відповіді антиген-специфічних В-клітин пам'яті.

Автори оптимістично налаштовані щодо успіху профілактичної мРНК-вакцини у майбутніх клінічних випробуваннях. Зрештою, їхня мета полягала у розробленні вакцини як для профілактики, так і для лікування, щоб задовольнити потреби тих, у кого раніше не було генітальних інфекцій, й більш ніж півмільярда людей, які вже інфіковані [9, 21].

Серед наявних препаратів для лікування інфекції, спричиненої ВПГ (ацикловір, фамцикловір, валацикловір), найбільший клінічний досвід застосування під час вагітності є щодо ацикловіру.

Валацикловір є альтернативою як для гострої, так і для супресивної терапії, хоча зазвичай це більш дорогий варіант (включаючи лікування генериком валацикловіру) з меншою кількістю даних щодо безпеки та ефективності. Однак, якщо дотримання режиму

пацієнтом викликає занепокоєння, валацикловір може бути кращим, оскільки його дозування є більш зручним для пацієнта [54].

Попередні дослідження щодо впливу ацикловіру під час вагітності, включаючи I триместр, свідчать про те, що цей препарат безпечний у всіх триместрах гестації. Дані щодо застосування валацикловіру є більш обмеженими, але обнадійливими. Існують мінімальні дані про вплив фамцикловіру під час вагітності на жінок, зазвичай рекомендовано уникати цього препарату, коли це можливо, оскільки є більш надійні дані щодо ацикловіру і валацикловіру та ці препарати наразі легкодоступні [54, 56].

### Первинний епізод генітального герпесу

Для жінок із першим клінічним епізодом генітальної ВПГ-інфекції рекомендації Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) щодо інфекцій, що передаються статевим шляхом (ІПСШ), пропонують лікування, а не відсутність лікування, та застосування стандартної дози ацикловіру (альтернатива – валацикловір або фамцикловір) [56]. Пацієнткам, які звернулися протягом п'яти днів після початку епізоду, рекомендовано ацикловір, або валацикловір, або фамцикловір перорально. Єдиним показанням до застосування внутрішньовенної терапії є стани, коли пацієнт не може ковтати або переносити пероральне вживання ліків через блювання [47]. Рекомендована тривалість лікування – 5–10 днів:

Ацикловір 400 мг 3 рази на день, або  
Ацикловір 200 мг 5 разів на день, або  
Фамцикловір 250 мг 3 рази на день, або  
Валацикловір 500 мг 2 рази на добу.

Вибір повинен робити індивідуально клініцист, беручи до уваги вартість терапії та ймовірний комплаєнс.

### Підтримувальні заходи.

Рекомендовано застосування ванночок з фізіологічним розчином і відповідного знеболювального (місцеві анестетики, наприклад лідокаїн) у формі гелю або мазі. Слід нагадати, що бензокаїн є сильним сенсibiliзатором та не рекомендований для використання [48].

Згідно з рекомендаціями Американської асоціації акушерів-гінекологів (ACOG), вагітним слід призначати ацикловір 400 мг перорально тричі на день, курс – 7–10 днів, або валацикловір 1 г перорально двічі на день, курс – 7–10 днів [37].

Французька школа акушерів-гінекологів рекомендує ацикловір (1 таблетка 200 мг п'ять разів на день) або валацикловір (2 таблетки 500 мг двічі на день). Тривалість лікування – протягом 5–10 днів залежно від клінічного стану. За підозри на перший епізод генітального герпесу противірусне лікування можна розпочати без очікування результатів лабораторних досліджень [39].

Лікування противірусними препаратами, у тому числі ацикловіром під час I триместра вагітності, може бути проведено, тільки якщо жінка має тяжкі симптоми, відповідно до рекомендацій канадських фахівців [18].

Застосування ацикловіру пов'язане зі зменшенням тривалості та тяжкості симптомів і зменшенням тривалості виділення вірусу. Ацикловір не ліцензований для використання під час вагітності, але вважається безпеч-

ним і не пов'язаний з підвищенням частоти вроджених вад. Повідомлялося про транзиторну неонатальну нейтропенію, але про клінічно значущі побічні ефекти у матері чи новонародженого не повідомлялося.

Ацикловір добре переноситься вагітними. Для тривалих курсів лікування корекція дози не потрібна. Немає доказів підвищення ризику виникнення вроджених вад при застосуванні ацикловіру, фамцикловіру або валацикловіру у I триместрі. Дані про безпеку ацикловіру можна екстраполювати на валацикловір на пізніх термінах вагітності, оскільки це складний ефір валіну. Але з огляду на те, що досвіду застосування валацикловіру або фамцикловіру менше, їх не рекомендують як препарати першої лінії.

Після зараження у I або II триместрах щоденний супресивний ацикловір у дозі 400 мг тричі на день з 36 тиж вагітності зменшує ураження ВПГ на час пологів та, отже, необхідність у розродженні шляхом кесарева розтину. Було також встановлено, що він зменшує безсимптомне виділення вірусу (подібні результати спостерігалися і щодо валацикловіру, хоча валацикловір не рекомендується використовувати під час вагітності через відсутність досвіду його застосування) [20].

При первинному генітальному герпесі у III триместрі гестації рекомендовано планове розродження, оскільки існує високий ризик неонатального інфікування під час вагінальних пологів. У вагітних з первинним генітальним герпесом у I чи II триместрах або з випадками рецидивного герпесу, незалежно від терміну вагітності, ризик інфікування новонароджених невеликий, тому можна рекомендувати вагінальні пологи.

Важливо для профілактики неонатального герпесу анамнестичне виявлення вагітних, які мають ризик розвитку первинного або рецидиву генітального герпесу, щоб вони могли отримати консультацію з метою зниження ризику інфікування [5].

### Рецидив генітального герпесу

Більшість рецидивних епізодів короткі та не потребують втручання. Проте деякі жінки можуть вимагати лікування через тяжкі симптоми або ризик виникнення ускладнень. Хоча немає жодних доказів того, що ацикловір небезпечний на ранніх термінах вагітності, більшість повторних епізодів генітального герпесу є короткочасними та зникають протягом 7–10 днів без противірусного лікування.

Підтримувальні лікувальні заходи із застосуванням сольових ванн і знеболювання стандартними дозами лише парацетамолу зазвичай є достатніми. Ризики, переваги та альтернативи щоденній супресивній терапії слід обговорити з жінками з анамнезом і розпочати профілактику для жінок, які потребують втручання. Послідовна ПЛР-культура у пізні терміни вагітності для прогнозування виділення вірусу напередодні або під час пологів для виявлення жінок, які безсимптомно виділяють ВПГ, не показана [48]. Водночас, дослідження щодо ефективності не продемонстрували переваг розширеного п'ятиденного лікування над ультракороткими курсами. Єдине, що суттєво підвищує ефективність, – це розпочате лікування протягом 24 год після появи перших симптомів захворювання.



Для дорослих жінок із повторним клінічним епізодом генітальної ВПГ-інфекції рекомендації ВООЗ та АСОГ пропонують лікування, а не відсутність лікування, а саме:

Ацикловір 800 мг тричі на день протягом 2 днів, або Фамцикловір 1 г двічі на день протягом 1 дня, або Валацикловір 500 мг двічі на день протягом 3 днів. Альтернативні п'ятиденні курси:

Ацикловір 400 мг тричі на день протягом 3–5 днів, або

Ацикловір 200 мг 5 разів на день, або Валацикловір 500 мг двічі на день, або Фамцикловір 125 мг двічі на день [37, 54, 56].

Акушери-гінекологи Франції у разі рецидиву ВПГ рекомендують ацикловір 400 мг перорально тричі на день протягом 5 днів або 800 мг перорально двічі на день протягом 5 днів. Валацикловір 500 мг перорально двічі на день протягом 3 днів або по 1 г всередину щодня протягом 5 днів [39].

Жодне дослідження не повідомляло про ефективність противірусного лікування щодо зменшення місцевих симптомів при рецидиві генітального герпесу у вагітних. Для жінок з рецидивами генітального герпесу під час вагітності противірусна терапія не рекомендується до 36 тиж, але якщо прояви дуже тяжкі та/або неприйнятні для жінки, можна використати персоналізовану терапію. Повідомляється лише про скорочення тривалості виділення вірусу та тривалості симптомів на 1–2 дні. Рекомендовано протягом перших 24 год після початку висипання у вагітної розпочати противірусне лікування ацикловіром (200 мг 5 разів на день) або валацикловіром (500 мг 2 рази на день) [18].

### Рекомендації щодо супресивної терапії на 36-тижні вагітності

Вагітним з первинним або рецидивним генітальним герпесом під час гестації рекомендована противірусна профілактика з 36 + 0 тиж вагітності до пологів. Ця рекомендація в основному базується на Кокранівському огляді 2008 р., який включав сім рандомізованих контрольованих досліджень з участю загалом 1249 вагітних із генітальним герпесом [31]. Було виявлено, що противірусна профілактика ацикловіром або валацикловіром перед пологами значно знизила ризик загострень герпесу та виділення ВПГ при народженні порівняно з плацебо. Не було жодного випадку симптоматичної неонатальної герпесної інфекції ні у групі профілактики, ні у групі плацебо, тому прямої різниці у ризику неонатального герпесу продемонструвати не вдалося.

Отже, рекомендація базується на припущенні, що зменшення виділення вірусу та клінічних рецидивів приводить до зниження ризику передачі інфекції дитині. Ця нова рекомендація відповідає міжнародним рекомендаціям.

У переглянутій настанові Датського товариства акушерів та гінекологів (DSOG) від 2019 р. противірусна профілактика рекомендована з 36 + 0 тиж гестації до пологів для вагітних із загостренням генітального герпесу під час вагітності. Незважаючи на частоту генітального герпесу, доказів щодо ризику інфікування під час пологів мало. Тому під час підготовки на-

станови DSOG наголос був зроблений на тому факті, що неонатальний герпес є рідкісною, але потенційно небезпечною для життя новонародженого інфекцією, якій можна запобігти за допомогою противірусного препарату, що вважається безпечним для використання під час вагітності [20].

Європейські рекомендації свідчать про те, що ацикловір 400 мг тричі на день з 36 тиж вагітності може запобігти ураженню ВПГ у цьому терміні і необхідності розродження шляхом кесарева розтину [48].

У той самий час фахівці АСОГ рекомендують ацикловір 400 мг перорально тричі на день з 36-го тижня вагітності до пологів або валацикловір 500 мг перорально двічі на день з 36-го тижня вагітності до пологів [37].

Відповідно до настанови французького коледжу акушерів-гінекологів було рекомендовано, щоб жінки з принаймні одним рецидивом під час вагітності розпочали противірусну терапію на 36-у тижні вагітності до пологів, щоб зменшити ризик кесарева розтину [39]. Рекомендованими противірусними засобами були ацикловір у дозі 400 мг перорально 3 рази на добу або 500 мг валацикловіру 2 рази на добу до пологів. У ситуації ризику передчасних пологів (загроза передчасних пологів, багатоплідна вагітність) профілактику можна починати раніше 36-го тижня гестації. Противірусна профілактика не рекомендована жінкам, у яких не було рецидивів під час вагітності.

У клінічному керівництві канадських акушерів-гінекологів зазначено, що застосування супресивних противірусних засобів, починаючи з 36 тиж вагітності, знижує ризик виділення вірусу. Застосовували у цих дослідженнях ацикловір 400 мг, який вживали перорально тричі на день, або ацикловір 200 мг 4 рази на день з 36 тиж гестації до пологів. Крім того, більш нові дані підтверджують використання валацикловіру для супресії генітального герпесу: 500 мг перорально двічі на день. Поява штамів ВПГ, стійких до ацикловіру, аналога гуанозиду, який зазвичай використовується для інгібування ВПГ, відбувається частіше, ніж в імунокомпетентних осіб [18].

На думку L. Corey, A. Wald (2009), під час пологів жінкам із рецидивним ВПГ слід запропонувати кесарів розтин, якщо є продромальні симптоми або за наявності ураження, що свідчить про наявність ВПГ [15].

Останніми роками на увагу заслуговує противірусний препарат фамцикловір (Віростат®). Фамцикловір – це ациклічний аналог пуринового нуклеозиду, активний проти підсімейства альфа-вірусів герпесу людини, у тому числі ВПГ 1-го та 2-го типів, цитомегаловірусу, вірусу Епштейна–Барр та вітряної віспи. Фамцикловір належить до проліків (не проявляє противірусної активності *in vitro*), в організмі (*in vivo*) перетворюється на пенцикловір, який є активною противірусною речовиною.

Після перорального застосування фамцикловір швидко й ефективно всмоктується, його біодоступність становить 77%. Після абсорбції фамцикловір метаболізується у печінці на пенцикловір, який фосфорилується внутрішньоклітинно вірусними кіназами; отриманий трифосфат конкурує з гуанозином за включення у вірусну ДНК, блокуючи активність вірусної ДНК-полімерази. Відмінності від інших противірусних препаратів прямої дії полягають у більш вираженій се-

лективності щодо заражених клітин (тропність пенцикловіру до тимідинкінази вірусу у 100 разів вища, ніж у ацикловіру), а також у більш тривалому періоді внутрішньоклітинного напівжиття (7–10 год у фамцикловіру порівняно з 0,7–1 год в ацикловіру). Тому ефективність терапії менш залежна від концентрації препарату у сироватці крові, ніж у разі лікування ацикловіром.

Результати досліджень застосування фамцикловіру у пацієнтів, включаючи лікування тривалістю до 12 міс, продемонстрували низьку частоту виявлення пенцикловірорезистентних культур: 0,2% з 913 усіх тестованих культур від імунокомпетентних пацієнтів та 2,1% з 288 вірусних культур, виділених у хворих із порушеною імунною системою [58].

Фамцикловір показаний для лікування інфекцій, спричинених вірусом *Varicella zoster*, або оперізуючого герпесу; інфекцій, спричинених вірусом *Herpes simplex* 1-го та 2-го типів, або оролабіального та генітального герпесу. Фамцикловір був схвалений для використання у Сполучених Штатах Америки у 1994 р. та широко використовується для лікування оперізуючого герпесу та профілактики генітального та оролабіального герпесу.

В Україні фамцикловір доступний у вигляді таблеток по 250 та 500 мг у загальній формі та під торговою маркою Віростат<sup>®</sup> виробництва Київського вітамінного заводу. Рекомендована доза фамцикловіру та тривалість терапії залежать від показань. Побічні ефекти нечасті, але можуть включати головний біль, запаморочення і розлад травного тракту.

Фамцикловір асоціюється з низьким рівнем підвищення амінотрансфераз у сироватці крові під час пероральної терапії. Підвищення було тимчасовим та безсимптомним й зникало навіть без зміни дози. Отже, клінічно виражене захворювання печінки, спричинене фамцикловіром, повинно бути рідкісним випадком, якщо воно взагалі виникає [10].

Накопичуються дані щодо терапевтичної ефективності фамцикловіру в імунокомпетентних пацієнтів із генітальною герпетичною інфекцією, хоча опубліковані на сьогодні дослідження були лише у формі рефератів. Рандомізоване подвійне сліпе плацебо-контрольоване дослідження супресивного лікування фамцикловіром повідомило про значне подовження часу до рецидиву симптоматичних епізодів генітального герпесу. Інші плацебо-контрольовані дослідження короточасного лікування продемонстрували, що фамцикловір був значно ефективнішим, ніж плацебо, у скороченні часу до припинення виділення вірусу, загоєнні шкірних уражень і скороченні часу до зникнення симптомів.

Пероральне вживання фамцикловіру та ацикловіру є однаково ефективним у лікуванні гострих симптомів у пацієнтів із симптоматичними епізодами генітального герпесу. Повідомляється, що фамцикловір – перший противірусний засіб, який значно зменшує симптоми, пов'язані з численними ураженнями генітальним герпесом [11].

Фамцикловір був представлений як препарат для підвищення компаєнсу пацієнтів та полегшення лікування у них оперізуючого герпесу, оскільки його потрібно було вживати лише тричі на день на відміну від ліків, які використовувалися раніше. Під час ліку-

вання оральних герпетичних інфекцій фамцикловір необхідний лише як однодозова терапія, що полегшує стан та сприяє кращому компаєнсу пацієнтів [24, 29].

Фамцикловір входить до європейських протоколів лікування герпетичної інфекції (*Herpes simplex* та *Varicella zoster*) та має докази щодо ефективності і безпечності при лікуванні герпетичної інфекції, можливо, за рахунок власної біодоступності – 77% проти 10–20% у ацикловіру та 54% валацикловіру, та найтривалішого періоду перебування в інфікованій вірусом клітині (до 20 год). Тому що активований пенцикловір (фамцикловір) більш стабільний у клітині, ніж ацикловір (тривалість його дії довша, ніж в інших протигерпетичних препаратів) [16]. Крім того, фамцикловір використовується для лікування первинних і рецидивних епізодів вірусу простого генітального герпесу в імунокомпетентних та ВІЛ-інфікованих пацієнтів. До того ж це засіб для тривалої супресивної терапії генітального ВПГ. Є також докази того, що фамцикловір може знижувати рівень ДНК вірусу гепатиту В у пацієнтів, якщо він використовується як довгострокове лікування [24, 38].

До того ж при резистентності до ацикловіру, що підтверджується, якщо ізоляти потребують концентрації ацикловіру >1–3 мг/л для інгібування (пов'язано з мутацією у гені, що кодує тимідинкіназу ВПГ, яка є відповідальною за початкове фосфорилування ацикловіру до його активної форми, у результаті чого тимідинкіназа або зменшує афінність до ацикловіру або не синтезується), рекомендуються інші інгібітори нуклеозидів (валацикловір, ганцикловір та фамцикловір) [42].

Отже, саме використання фамцикловіру (Віростат<sup>®</sup>) може розглядатися як сучасний підхід до ефективного та безпечного лікування генітального герпесу у жінок (первинного та рецидивного), які планують вагітність, особливо при резистентності до ацикловіру. Для оцінювання перспектив використання фамцикловіру (Віростат<sup>®</sup>) під час вагітності потрібні додаткові дослідження та їхній детальний аналіз з метою вивчення профілю безпеки для плода та новонародженого.

## ВИСНОВКИ

1. Від 10 до 20% людей, які мають вірус простого герпесу 2-го типу (ВПГ-2), повідомляють про те, що у них є симптоми наявності генітального герпесу (до 14% населення світу мають ВПГ-2).

2. Для підтвердження діагнозу доцільно верифікувати ДНК ВПГ, за можливості, визначення його типу молекулярно-біологічними методами (ПЛР) у вмісті везикул, біологічних рідин та секретів організму з урахуванням локалізації процесу.

3. На прегравідарному етапі подружня пара має бути попереджена про відсутність підвищення ризику спонтанного викидня при первинному генітальному герпесі у I триместрі вагітності; низький ризик інфекції неонатального герпесу (0–3% для вагінальних пологів) при рецидиві ВПГ; немає підвищеного ризику передчасних пологів, передчасного допологового розриву плодових оболонок або затримки розвитку плода, пов'язаного з жінками, серопозитивними щодо ВПГ; частота вроджених аномалій не підвищується за наявності рецидивної інфекції генітального герпесу.

4. Для лікування первинного клінічного епізоду аногенітального герпесу як епізодичну терапію рекомендовано призначати перорально ацикловір, або валацикловір, або фамцикловір.

5. Рутинний скринінг на ВПГ вагітним не рекомендується.

6. Під час вагітності для лікування герпесвірусної інфекції рекомендовано призначати перорально ацикловір або валацикловір.

7. Щоденне вживання ацикловіру 400 мг тричі на день слід розглянути з 36 тиж вагітності; за відсутності

інших акушерських показань до кесарева розтину слід передбачити вагінальні пологи.

8. Фамцикловір входить до світових протоколів (США, Канада, Європа, Австралія) ефективного лікування герпетичної інфекції через високу біодоступність (77,0%) та найтриваліший період перебування в інфікованій вірусом клітині (до 20 год), ніж інші препарати для лікування ВПГ-2.

**Конфлікт інтересів.** Автори заявляють, що досягли консенсусу та не мають конфлікту інтересів.

### Відомості про авторів

**Татарчук Тетяна Феофанівна** – д-р мед. наук, проф., член-кор. НАМН України, заступниця директора з наукової роботи, завідувачка, відділення ендокринної гінекології, ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О. М. Лук'янової НАМН України», м. Київ; тел.: (044) 483-80-87. *E-mail: ipag.gyn@femina-health.org*

ORCID: 0000-0002-5498-4143

**Коньков Дмитро Геннадійович** – д-р мед. наук, проф., кафедра акушерства і гінекології № 1, Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова; тел.: (067) 935-12-12. *E-mail drdiokonkov@gmail.com*

ORCID: 0000-0002-9375-7509

**Анфілова Марина Родіонівна** – д-р мед. наук, проф., кафедра шкірних та венеричних хвороб з курсом ПО, Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова; тел.: (067) 300-90-09. *E-mail: dr.anfilova@gmail.com*

ORCID: 0000-0001-5609-7399

**Зайченко Ганна Володимирівна** – д-р мед. наук, проф., завідувачка, кафедра фармакології, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ; тел.: (044) 454-49-24. *E-mail: anna.zajchenko@gmail.com*

ORCID: 0000-0002-3506-4800

**Адамчук Назарій Володимирович** – д-р мед. наук, доц., факультет післядипломної освіти, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького; тел.: (097) 886-61-75. *E-mail n.adamchuk81@gmail.com*

ORCID: 0000-0002-3888-6818

**Байда Людмила Степанівна** – асистентка, кафедра акушерства і гінекології № 1, Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова; тел.: (063) 243-45-11. *E-mail baidals1954@gmail.com*

ORCID: 0000-0001-6759-4702

### Information about the authors

**Tatarchuk Tetiana F.** – MD, PhD, DSc, Professor, Corresponding Member of the NAMS of Ukraine, Deputy Director for Research Work, Head of the Endocrine Gynecology Department, SI «O. M. Lukyanova Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology of the NAMS of Ukraine», Kyiv; tel.: (044) 483-80-87. *E-mail: ipag.gyn@femina-health.org*

ORCID: 0000-0002-5498-4143

**Konkov Dmytro H.** – MD, PhD, DSc, Professor, Department of Obstetrics and Gynecology N. 1, Vinnytsya National Pirogov Memorial Medical University; tel.: (067) 935-12-12. *E-mail drdiokonkov@gmail.com*

ORCID: 0000-0002-9375-7509

**Anfilova Maryna R.** – MD, PhD, DSc, Professor, Department of Skin and Venereal Diseases With a Course of Postgraduate Education, Vinnytsya National Pirogov Memorial Medical University; tel.: (067) 300-90-09. *E-mail: dr.anfilova@gmail.com*

ORCID: 0000-0001-5609-7399

**Zaichenko Hanna V.** – MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Pharmacology, O.O. Bogomolets National Medical University, Kyiv; tel.: (044) 454-49-24. *E-mail: anna.zajchenko@gmail.com*

ORCID: 0000-0002-3506-4800

**Adamchuk Nazarii V.** – MD, PhD, DSc, Associate Professor, Faculty of Postgraduate Education, Danylo Halysky Lviv National Medical University; tel.: (097) 886-61-75. *E-mail n.adamchuk81@gmail.com*

ORCID: 0000-0002-3888-6818

**Baida Liudmyla S.** – MD, Assistant of Professor, Department of Obstetrics and Gynecology N. 1, Vinnytsya National Pirogov Memorial Medical University; tel.: (063) 243-45-11. *E-mail baidals1954@gmail.com*

ORCID: 0000-0001-6759-4702

### ПОСИЛАННЯ

1. Konkov DG, Adamchuk NV, Klyvak W. The features of complex therapy of bacterial vaginosis in pregnant women with cervical incompetence. *Reprod Endocrinol.* 2020;54:55-62. doi: 10.18370/2309-4117.2020.54.55-62.

2. Starovier AV, Konkov DH. Kompleksnyi pidkhd do likuvannia heneralnoi herpetychnoi infektsii u zhinok. *Akusherstvo. Hinekologhiia. Henetyka.* 2018;4(3):38-44.

3. Abaitua F, Zia FR, Hollinshead M, O'Hare P. Polarized cell migration during cell-to-cell transmission of herpes simplex virus in human skin keratinocytes. *J Virol.* 2013;87(14):7921-32. doi: 10.1128/JVI.01172-1.

4. Aga IE, Hollier LM. Managing genital herpes infections in pregnancy. *Womens Health (Lond).* 2009;5(2):165-72; quiz 73-4. doi: 10.2217/17455057.5.2.165.

5. Aggerholm BS, Osterfeld EB, Andersen LHJ. Genital herpes simplex virus infection in pregnancy. *Ugeskr Laeger.* 2020;182(5):V09190527.

6. Ak AK, Mendez MD. Herpes simplex encephalitis [Internet]. In: StatPearls. Treasure Island (FL); 2020. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557643/>.

7. Anderson EJ, Roupael NG, Widge AT, Widge AT, Jackson LA, Roberts PC, et al.

mRNA-1273 Study Group. Safety and Immunogenicity of SARS-CoV-2 mRNA-1273 Vaccine in Older Adults. *N Engl J Med.* 2020;383(25):2427-38. doi: 10.1056/NEJMoa2028436.

8. ASHM. Australasian Society for HIV, Viral Hepatitis and Sexual Health Medicine (ASHM) [Internet]. Sydney: ASHM. 2022. Available from: <https://healthinfonet.ecu.edu.au/learn/health-topics/sexual-health/>

- organisations/126/?title=Australasian+Society+for+HIV+Medicine+%28ASHM%29&contentid=126.3.
9. Awasthi S, Friedman HM. An mRNA vaccine to prevent genital herpes. *Transl Res.* 2022;242:56-65. doi: 10.1016/j.trsl.2021.12.006.
10. Bist A, Savitha A, Gumma KM. Efficacy of valacyclovir and famciclovir in herpes zoster: A comparative study. *Indian J Pharmacol.* 2020;52(6):472-5. doi: 10.4103/ijp.1JP.555.18.
11. Bodsworth N, Fife K, Koltun W, Tyring S, Abudalu M, Prichard M, et al. Single-day famciclovir for the treatment of genital herpes: follow-up results of time to next recurrence and assessment of antiviral resistance. *Curr Med Res Opin.* 2009;25(2):483-7. doi: 10.1185/03007990802664678.
12. Brown EL, Gardella C, Malm G, Prober CG, Forsgren M, Krantz EM, et al. Effect of maternal herpes simplex virus (HSV) serostatus and HSV type on risk of neonatal herpes. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2007;86(5):523-9. doi: 10.1080/00016340601151949.
13. Christensen MH, Paludan SR. Viral evasion of DNA-stimulated innate immune responses. *Cell Mol Immunol.* 2017;14(1):4-13. doi: 10.1038/cmi.2016.06.
14. Cole S. Herpes Simplex Virus: Epidemiology, Diagnosis, and Treatment. *Nurs Clin North Am.* 2020;55(3):337-45. doi: 10.1016/j.cnur.2020.05.004.
15. Corey L, Wald A. Maternal and neonatal herpes simplex virus infections. *N Engl J Med.* 2009;361(14):1376-85. doi: 10.1056/NEJMra0807633.
16. Crumpacker C. The pharmacological profile of famciclovir. *Semin Dermatol.* 1996;15(2 Suppl 1):14-26.
17. D'Aiuto L, Bloom DC, Naciri JN, Smith A, Edwards TG, McClain L, et al. Modeling Herpes Simplex Virus 1 Infections in Human Central Nervous System Neuronal Cells Using Two- and Three-Dimensional Cultures Derived from Induced Pluripotent Stem Cells. *J Virol.* 2019;93(9):e00111-19. doi: 10.1128/JVI.00111-19.
18. Money DM, Steben M. No. 208-Guidelines for the Management of Herpes Simplex Virus in Pregnancy. *J Obstet Gynaecol Can.* 2017;39(8):e199-e205. doi: 10.1016/j.jogc.2017.04.016.
19. Dinh TH, Dunne EF, Markowitz LE, Weinstock H, Berman S. Assessing neonatal herpes reporting in the United States, 2000-2005. *Sex Transm Dis.* 2008;35(1):19-21. doi: 10.1097/OLQ.0b013e3181862c46.
20. Aggerholm BS, Ostenfeld EB, Andersen LHJ, Krogh RHA, Arendt LH Sandager P. Herpes genitalis under graviditet og fødsel [Internet]. 2019. Available from: <https://ugeskriftet.dk/videnskab/herpes-genitalis-under-graviditet-og-fodsels>.
21. Egan K, Hook LM, LaTourette P, Desmond A, Awasthi S, Friedman HM. Vaccines to prevent genital herpes. *Transl Res.* 2020;220:138-52. doi: 10.1016/j.trsl.2020.03.004.
22. Eggert-Kruse W, Mildener-Sandbrink B, Schnitzler P, Rohr G, Strowitzki T, et al. Herpes simplex virus infection of the uterine cervix--relationship with a cervical factor? *Fertil Steril.* 2000;73(2):248-57. doi: 10.1016/s0015-0282(99)00530-0.
23. Engelberg R, Carrell D, Krantz E, Corey L, Wald A. Natural history of genital herpes simplex virus type 1 infection. *Sex Transm Dis.* 2003;30(2):174-7. doi: 10.1097/00007435-200302000-00015.
24. Aronson JK. *Meyler's Side Effects of Drugs (Sixteenth Edition).* Amsterdam: Elsevier; 2016. 247-8. doi: 10.1016/B978-0-444-53717-1.00727-7.
25. Feltner C, Grodensky C, Ebel C, Middleton JC, Harris RP, Ashok M, et al. Serologic Screening for Genital Herpes: An Updated Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA.* 2016;316(23):2531-43. doi: 10.1001/jama.2016.17138.
26. Garland SM, Steben M. Genital herpes. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2014;28(7):1098-110. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2014.07.015.
27. Gaydos C, Coleman J. Molecular Diagnosis of Bacterial Vaginosis: an Update. *J Clin Microbiol.* 2018;56(9):e00342-18. doi: 10.1128/JCM.00342-18.
28. Gaydos C, Hardick J. Point of care diagnostics for sexually transmitted infections: perspectives and advances. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2014;12(6):657-72. doi: 10.1586/14787210.2014.880651.
29. Gopal MG, Shannoma, Kumar B C S, M R, A S N, Manjunath NC. A comparative study to evaluate the efficacy and safety of acyclovir and famciclovir in the management of herpes zoster. *J Clin Diagn Res.* 2013;7(12):2904-7. doi: 10.7860/JCDR/2013/7884.3670.
30. Groves MJ. Genital Herpes: A Review. *Am Fam Physician.* 2016;93(11):928-34.
31. Hollier LM, Wendel GD. Third trimester antiviral prophylaxis for preventing maternal genital herpes simplex virus (HSV) recurrences and neonatal infection. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008;(1):CD004946. doi: 10.1002/14651858.
32. James C, Harfouche M, Welton NJ, Turner KM, Abu-Raddad LJ, Gottlieb SL, et al. Herpes simplex virus: global infection prevalence and incidence estimates, 2016. *Bull World Health Organ.* 2020;98(5):315-29. doi: 10.2471/BLT.19.237149.
33. Johnston C. Diagnosis and Management of Genital Herpes: Key Questions and Review of the Evidence for the 2021 Centers for Disease Control and Prevention Sexually Transmitted Infections Treatment Guidelines. *Clin Infect Dis.* 2022;74(Suppl 2):S134-43. doi: 10.1093/cid/ciab1056.
34. Kimberlin DW, Whitley RJ, Wan W, Powell DA, Storch G, Ahmed A, et al. Oral acyclovir suppression and neurodevelopment after neonatal herpes. *N Engl J Med.* 2011;365(14):1284-92. doi: 10.1056/NEJMoa1003509.
35. Konkov DG, Starovier AV, Bulavenko OV, Vozniuk AV. Clinical efficacy of miramistin-containing vaginal suppositories in obstetric pessary users with nonspecific vaginitis. *Women's Health.* 2017;7:2-7.
36. Kropp KA, López-Muñoz AD, Ritter B, Martín R, Rastrojo A, Srivaratharajan S, et al. Herpes Simplex Virus 2 Counteracts Neurite Outgrowth Repulsion during Infection in a Nerve Growth Factor-Dependent Manner. *J Virol.* 2020;94(20):e01370-20. doi: 10.1128/JVI.01370-20.
37. Management of Genital Herpes in Pregnancy. ACOG Practice Bulletin/ACOG Practice Bulletin, Number 220. *Practice Guideline Obstet Gynecol.* 2020;135(5):e193-e202. doi: 10.1097/AOG.0000000000003840.
38. Manns MP, Neuhaus P, Atkinson GF, Griffin KE, Barnass S, Vollmar J, et al. Famciclovir Liver Transplant Study Group. Famciclovir treatment of hepatitis B infection following liver transplantation: a long-term, multi-centre study. *Transpl Infect Dis.* 2001;3(1):16-23. doi: 10.1034/j.1399-3062.2001.003001016.x
39. Sénat MV, Anselme O, Picone O, Renesme L, Sananès N, Vauloup-Fellous C, et al. Prevention and management of genital herpes simplex infection during pregnancy and delivery: Guidelines from the French College of Gynaecologists and Obstetricians (CNGOF). *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2018;224:93-101. doi: 10.1016/j.ejogrb.2018.03.011.
40. Omarova S, Cannon A, Weiss W, Brucoleri A, Puccio J. Genital Herpes Simplex Virus-An Updated Review. *Adv Pediatr.* 2022;69(1):149-62. doi: 10.1016/j.yapd.2022.03.010.
41. Ott M, Jing L, Lorenzo L, Casanova JL, Zhang SY, Koelle DM. T-cell Responses to HSV-1 in Persons Who Have Survived Childhood Herpes Simplex Encephalitis. *Pediatr Infect Dis J.* 2017;36(8):741-4. doi: 10.1097/INF.0000000000001631.
42. Patel R, Kennedy OJ, Clarke E, Nilsen A, Foley E, FRCOG FRCP, Lautenschlager S, European guidelines for the management of genital herpes. *Int J STD AIDS.* 2017;28(14):1366-79.
43. Peng T, Chanthaphavong RS, Sun S, Trigilio JA, Phasouk K, Jin L, et al. Keratinocytes produce IL-17c to protect peripheral nervous systems during human HSV-2 reactivation. *J Exp Med.* 2017;214(8):2315-29. doi: 10.1084/jem.20160581.
44. Plagens-Rotman K, Przybylska R, Gerke K, Adamski Z, Czarniecka-Operacz M. Genital herpes as still significant dermatological, gynaecological and venereological problem. *Postepy Dermatol Alergol.* 2021;38(2):210-13. doi: 10.5114/ada.2021.106198.
45. Poeran J, Wildschut H, Gaytant M, Galama J, Steegers E, van der Meijden W. The incidence of neonatal herpes in The Netherlands. *J Clin Virol.* 2008;42(4):321-5. doi: 10.1016/j.jcv.2008.02.004.
46. Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockhart S, et al. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. *N Engl J Med.* 2020;383(27):2603-15. doi: 10.1056/NEJMoa2034577.
47. Polansky H, Javaherian A, Itzkovitz E. Clinical study in genital herpes: natural Gene-Eden-VIR/Novirin versus acyclovir, valacyclovir, and famciclovir. *Drug Des Devel Ther.* 2016;10:2713-22. doi: 10.2147/DDDT.S112852.
48. Patel R, Kennedy OJ, Clarke E, Geretti A, Nilsen A, Lautenschlager S, et al. 2017 European guidelines for the management of genital herpes. *Int J STD AIDS.* 2017;28(14):1366-79. doi: 10.1177/0956462417727194.
49. Sahin U, Muik A, Derhovanessian E, Vogler I, Kranz LM, Vormehr M, et al. COVID-19 vaccine BNT162b1 elicits human antibody and T<sub>H</sub>1 T cell responses. *Nature.* 2020;586(7830):594-99. doi: 10.1038/s41586-020-2814-7.
50. Samies NL, James SH. Prevention and treatment of neonatal herpes simplex virus infection. *Antiviral Res.* 2020;176:104721. doi: 10.1016/j.antiviral.2020.104721.
51. Song R, Kouyuncu OO, Greco TM, Diner BA, Cristea IM, Enquist LW. Two Modes of the Axonal Interferon Response Limit Alphaherpesvirus Neuroinvasion. *mBio.* 2016;7(1):e02145-15. doi: 10.1128/mBio.02145-15.
52. Tuddenham S, Hamill MM, Ghanem KG. Diagnosis and Treatment of Sexually Transmitted Infections: A Review. *JAMA.* 2022;327(2):161-72. doi: 10.1001/jama.2021.23487.
53. Watson-Jones D, Weiss HA, Rusizoka M, Baisley K, Mugeye K, Changalucha J, et al. Risk factors for herpes simplex virus type 2 and HIV among women at high risk in northwestern Tanzania: preparing for an HSV-2 intervention trial. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2007;46(5):631-42. doi: 10.1097/QAI.0b013e31815b2d9c.
54. World Health Organization. WHO Guidelines for the Treatment of Genital Herpes Simplex Virus. Geneva: WHO; 2016. 56 p. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/978924154987>.
55. Woelfle T, Linkohr B, Waterboer T, Thorand B, Seissler J, Chadeau-Hyam M, et al. Health impact of seven herpesviruses on (pre)diabetes incidence and HbA<sub>1c</sub>: results from the KORA cohort. *Diabetologia.* 2022;65(8):1328-38. doi: 10.1007/s00125-022-05704-7.
56. Workowski KA, Bachmann LH, Chan PA, Johnston CM, Muzny CA, Park I, et al. Sexually Transmitted Infections Treatment Guidelines, 2021. *MMWR Recomm Rep.* 2021;70(4):1-187. doi: 10.15585/mmwr.r7004a1.
57. Zhang SY. Herpes simplex virus encephalitis of childhood: inborn errors of central nervous system cell-intrinsic immunity. *Hum Genet.* 2020;139(6-7):911-8. doi: 10.1007/s00439-020-02127-5.
58. Compendium. Virostat® tablets, coated with plaited shell 500 mg. 2022. Available from: <https://compendium.com.ua/dec/561547/818668/>.

Стаття надійшла до редакції 29.03.2023. – Дата першого рішення 05.04.2023. – Стаття подана до друку 10.05.2023

## Здоров'я жінки та остеопороз: сучасний погляд на проблему (Огляд літератури)

В. К. Кондратюк<sup>1</sup>, Н. Є. Горбань<sup>2</sup>, Н. П. Дзись<sup>3</sup>, К. О. Кондратюк<sup>4</sup>, Г. А. Дзюба<sup>1</sup>

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

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

<sup>3</sup>Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова

<sup>4</sup>Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ

Відповідно до формування Всесвітньої організації охорони здоров'я, остеопороз (ОП) визначається як «системне захворювання, котре характеризується низькою кістковою масою в одиниці об'єму та порушенням мікроархітектури кісткової тканини, що призводить до підвищеної крихкості кісток і, як наслідок, до збільшення ризику переломів». Висока та неухильно зростаюча поширеність остеопорозу в світі є підставою називати цю хворобу безмовною епідемією ХХІ століття, яка потребує значних матеріальних ресурсів.

Сьогодні серед неінфекційних захворювань, після хвороб серцево-судинної системи, онкологічної патології та цукрового діабету, ОП посідає четверте місце. Значущість проблеми ОП як для медицини, так і для соціально-економічної сфери життя суспільства неухильно зростає. ОП – величезна складна міждисциплінарна проблема, у вирішенні якої гідне місце повинні посідати доступні, маловитратні та ефективні інструменти. Недостатнє та незбалансоване харчування належить до дуже важливих чинників розвитку остеопенії і ОП; доведено – впливовими факторами є низька забезпеченість вітаміном D, нутритивний дефіцит мікроелементів (Ca, K, Mg) та низька фізична активність. Ефективна профілактика та лікування ОП – складний процес, для реалізації якого потрібен комплексний підхід. Першим кроком у нормалізації кісткового метаболізму є раціональне фізичне навантаження та збалансоване харчування, а у разі неможливості оптимізації дієти оптимальним є вживання препаратів вітаміну D, вітаміну K2, дієтичної добавки з магнієм та препаратів, які містять фітоалексин, що доведено позитивно впливають на метаболізм кісткової тканини. Лікар має можливість ефективно персоналізовано їх застосовувати у комплексній профілактиці і терапії ОП з метою покращення якості життя пацієнта.

**Ключові слова:** остеопороз, вітамін D, вітамін K, магній, ресвератрол, профілактика, лікування.

### Women's health and osteoporosis: a modern view on the problem (Literature review)

V. K. Kondratiuk, N. E. Gorban, N. P. Dzis, K. O. Kondratiuk, G. A. Dzuba

According to the definition of the World Health Organization, osteoporosis (OP) is “a systemic disease which is characterized by low bone mass per unit volume and disruption of the microarchitecture of bone tissue, which leads to increased bone fragility and, as a result, to an increased risk fracture”. The high and steadily growing prevalence of osteoporosis in the world is a reason to call this disease a silent epidemic of the 21st century, which requires significant material resources.

Today, among non-infectious diseases, after the cardiovascular system pathology, oncological pathology and diabetes, OP ranks the fourth place. The importance of the OP problem for both medicine and the social and economic sphere of society is steadily growing. OP is a huge complex interdisciplinary problem, in the solution of which affordable, low-cost and effective tools should be taking into account. Insufficient and unbalanced nutrition is one of the very important factors in the development of osteopenia and OP; it has been proven that low supply of vitamin D, nutritional deficiency of microelements (Ca, K, Mg) and low physical activity are the influential factors.

Effective prevention and treatment of OP is a complex process, the implementation of which requires a comprehensive approach. The first step for normalizing bone metabolism is the rational physical activity and a balanced diet, and if it is impossible to optimize the diet, it is optimal to use vitamin D, vitamin K2, dietary supplements with magnesium, and drugs containing phytoalexin, which have been proven to have a positive effect on bone metabolism. The doctor has the opportunity to use them individually and effectively in the comprehensive prevention and therapy of OP for the improvement of the patient's quality of life.

**Keywords:** osteoporosis, vitamin D, vitamin K, magnesium, resveratrol, prevention, treatment.

Відповідно до формулювання Всесвітньої організації охорони здоров'я, остеопороз (ОП) визначається як «системне захворювання, котре характеризується низькою кістковою масою в одиниці об'єму та порушенням мікроархітектури кісткової тканини, що призводить до підвищеної крихкості кісток і, як наслідок, до збільшення ризику переломів». Критерій ОП – зниження показника мінеральної щільності кісткової тканини (МЩК) нижче рівня T -2,5 [1].

Значущість проблеми ОП як для медицини, так і для соціально-економічної сфери життя суспільства неухильно зростає. Сьогодні серед неінфекційних захворювань, після хвороб серцево-судинної системи, онкологічної патології та цукрового діабету, ОП посідає четверте місце. У Європі загальна кількість остео-

порушення кісткової тканини, що призводить до підвищеної крихкості кісток і, як наслідок, до збільшення ризику переломів». Критерій ОП – зниження показника мінеральної щільності кісткової тканини (МЩК) нижче рівня T -2,5 [1].

поротичних переломів становить 2,7 млн, а витрати на їхнє лікування сягають 36 млрд євро [2, 3].

Кістки є надзвичайно щільною спеціалізованою формою сполучної тканини. Кісткова тканина виконує в організмі життєво важливі функції:

- механічну (кістки входять до складу опорно-рухового апарату),
- захисну (кістки утворюють каркас для внутрішніх органів та є вмістилищем для кісткового мозку),
- метаболічну (депо та баланс кальцію і фосфору в організмі) [4, 5].

Кісткова тканина – динамічна система, котра має властивості ремоделювання. Саме завдяки цій особливості кісткова тканина росте, відновлюється після травм, адаптується до навантаження, реагує на зміни навколишнього та внутрішнього середовища.

Саме у дитячому та підлітковому віці кістки піддаються масивному ремоделюванню. У цей час кісткове утворення переважає над кістковим руйнуванням (резорбцією). Існують гендерні відмінності у формуванні пікової кісткової маси. Так, у хлопчиків накопичення кісткової маси триває і після пубертату. У дівчаток максимальне накопичення кісткової маси настає раніше ( $\pm 1-2$  роки від початку менархе) [6–9].

У пубертатному та ранньому репродуктивному віці доведено наявність домінуючого впливу статевих гормонів на формування пікової кісткової маси. Накопичення кісткової маси є інтенсивним у пубертатному віці з досягненням максимуму до 20 років, подальшою стабілізацією та прогресивною її втратою після 35 років. На тлі дефіциту статевих гормонів при аменорей порушується формування пікової кісткової маси, а також можливий розвиток остеопенії та ОП. Відповідно до сучасних рекомендацій всім хворим при аменорей (дефіциті естрогенів) показано проведення остеоденситометрії [10–12].

Недостатнє та незбалансоване харчування належать до дуже важливих чинників порушення цього процесу та розвитку остеопенії і ОП. Доведено, що при обмеженні споживання їжі через страх ожиріння кісткова маса знижується і її значення корелюють зі ступенем зменшення маси тіла. Вважають, що, окрім зміщення кісткового обміну у бік переважання катаболічних процесів над анаболічними, у пацієток із обмеженнями у харчуванні виникає дисбаланс осі «соматотропний гормон – соматомедин С». Це призводить до порушення синтезу інсуліноподібного фактора росту-1 (ІФР-1) печінкою та зниження кісткової щільності.

Жінки з крайньою формою такого обмеженого харчування – нервовою анорексією, як правило, мають остеопенічний синдром та низький рівень естрогенів у крові. За допомогою гістоморфометрії у них виявляють зменшення кількості трабекул і товщини кортикального шару, вираженість яких залежить від тривалості захворювання [12–15].

Доведеними причинами порушення накопичення пікової кісткової маси є нутритивна недостатність остеотропних мікроелементів (дефіцит Са, К, Mg), низька забезпеченість вітаміном D, низька фізична активність, різні патологічні стани, тривале вживання деяких лікарських засобів (глюкокортикостероїди тощо). З ризиком розвитку ОП асоційований широкий спектр ендокрин-

них, ниркових, шлунково-кишкових, ревматичних, онкогематологічних захворювань, тривале вживання лікарських засобів (глюкокортикостероїдів, тиреоїдних гормонів, антиконвульсантів, цитостатиків тощо) [16–18].

З віком час, який потрібний на ремоделювання кісткової тканини, збільшується. Втрата кісткової маси у жінок розпочинається приблизно у 35–40 років і становить 0,7–1,3% на рік; з настанням періоду менопаузи, а також у перші 5–10 років постменопаузи цей показник зростає до 3–7% на рік. Отже, у перші роки постменопаузи жінка може втратити до 9–35% кісткової маси, а потім втрати знову стабілізуються на рівні 1% на рік.

При настанні періоду постменопаузи у жінок така втрата різко прискорюється – до 2–3% на рік, і так триває до віку 65–70 років, після чого швидкість знову сповільнюється до 0,3–0,5% на рік. У постменопаузальний період ОП уражає від третини до половини всіх жінок [19].

Головною причиною ОП у жінок є дефіцит естрогенів. У дослідженнях було встановлено, що замісна терапія препаратами естрогену дозволяє ефективно знизити темпи втрати кісткової маси і частоту виникнення переломів. Дефіцит естрогенів призводить до зменшення продукування кальцитоніну, у результаті прискорюється і посилюється деструкція кісткової тканини [21, 22].

Існують також дані, що естрогени змінюють чутливість кісткової тканини до паратиреоїдних гормонів, чим уповільнюють її резорбцію та інгібують колагеназну активність макрофагів як попередників остеокластів. У зв'язку зі зниженням синтезу естрогенів і прогестерону остеобласти позбавляються їхньої стимулювальної дії, тоді як остеокласти продовжують функціонувати у звичайному темпі – виникає десинхронізація процесів утворення і руйнування кістки з уповільненням і ослабленням кісткоутворення. У результаті губчаста речовина кістки починає швидко «танути».

Окрім естрогенів й інші статеві гормони також впливають на формування та резорбцію кісткової тканини. Андрогени чинять анаболічну дію на кісткову тканину, виступаючи стимуляторами кісткоутворення. Важлива роль андрогенів і у збільшенні сили та міцності м'язів скелета.

Дефіцит андрогенів також призводить до розвитку ОП. Адекватний рівень андрогенів є обов'язковою умовою досягнення пікової маси кісткової тканини та збільшення механічної щільності кісток скелета [23, 24].

З настанням менопаузи зменшення кісткової маси проходить дві стадії:

- *прискорена втрата*, яка починається протягом перших трьох років з моменту менопаузи і триває 5–8 років (стадії 0; 1-а та 2-а, за класифікацією репродуктивного старіння Staging of Reproductive Aging Workshop – STRAW);
- *тривала втрата* кісткової маси, що повільно розвивається та триває протягом усієї 2-ї стадії за STRAW [25–27].

Механізм виникнення остеопенії та ОП пов'язують зі зміною продукування  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ , оскільки дефіцит естрогенів спричинює зниження синтезу активного метаболіту вітаміну D і зменшує абсорбцію кальцію у кишечнику. Зменшуються кількість і активність остеогенних клітин, без яких не може відбуватися оновлення кістко-

вого матриксу. Основними причинами цього вважають зниження надходження кальцію через порушення його абсорбції у кишечнику і дефіцит вітаміну D з наступним розвитком вторинного гіперпаратиреозу [28, 29].

Кальцій – головний елемент у кістковій тканині, у зв'язку з чим його надходження з їжею та повноцінне засвоєння мають велике значення протягом усього життя, оскільки сприяють підтримці щільності кісткової тканини. Також кальцій посилює антирезорбтивний вплив естрогенів на кістки. Дані численних досліджень підтвердили існування прямої кореляції між вживанням кальцію та збільшенням МЩК. Біодоступність кальцію, що надходить з їжею, у середньому становить близько 30% з високою індивідуальною варіабельністю [30, 31].

Основним регулятором активної абсорбції кальцію в організмі є вітамін D, який у формі активних метаболітів бере безпосередню участь у регуляції процесів ремоделювання кістки, всмоктування кальцію у кишечнику та екскреції його нирками. У фізіологічних умовах рівень кишкової абсорбції кальцію не перевищує 20–30%, а застосування вітаміну D збільшує її до 60–80% [31, 32].

Кальцій після всмоктування у кров розподіляється по системах і органах, насамперед надходить до кісток, де бере участь у процесі мінералізації, а також до нирок. У нормі у дорослих здорових людей процес формування та резорбції кістки збалансований. У літньому віці через посилення процесів резорбції на тлі розвитку недостатності вітаміну D зазначений баланс порушується, і виведення кальцію з кістки нерідко перевищує його надходження [30–32].

Гіповітаміноз D асоціюється з від'ємним кальцієвим балансом, зниженням мінералізації кісткової тканини, а також із м'язовою слабкістю та болем у спині. Дефіцит вітаміну D зазвичай є результатом недостатності сонячного світла або дефіциту споживання продуктів, що містять вітамін D (жирної риби, овочів, злаків). Недостатність або дефіцит цього вітаміну зумовлюють вторинний гіперпаратиреоз, який своєю чергою призводить до підвищення кісткового метаболізму. Разом з цим вітамін D сприяє збереженню м'язової сили та зниженню ризику падінь [28, 29, 31, 32].

Важливо підкреслити, що навіть за достатнього надходження з продуктами харчування рівень вітаміну D може виявитися недостатнім, і в цьому випадку буде потрібно його вживання у вигляді спеціальних пероральних форм. Однією з таких є Декап®, європейський таблетований препарат вітаміну D, діючою речовиною якого є холекальциферол.

Холекальциферол – це форма вітаміну D, що виробляється в організмі людини, тому речовина рекомендована як потенційний терапевтичний додаток при остеопенії та ОП. Саме холекальциферол має більш високу ефективність у досягненні та збереженні цільових рівнів 25(ОН)D у сироватці крові, демонструє низьку токсичність, має широкий терапевтичний діапазон та дозволяє застосування у високих дозах. Таблетки Декап® представлені у двох дозуваннях – 2000 МО та 5000 МО, це дозволяє підібрати необхідну дозу як для здорових людей, так і для пацієнтів груп ризику стосовно ОП.

Разом з кальцієм та вітаміном D для нормального розвитку та формування скелета, підтримання його

структури та профілактики ОП важливі й інші вітаміни та мінерали. Суттєвою є підтримка необхідного рівня надходження вітаміну K2 для доставки кальцію до кісткової тканини та його подальшого утримання у кістках. Це протидіє розвитку остеопенії, ОП та знижує ризик переломів [33, 34].

Вітамін K2 активує остеокальцин (ОК), який регулює засвоєння кальцію у кістковій тканині. Спочатку за наявності активної форми вітаміну D утворюється неактивний ОК, який за допомогою вітаміну K2 піддається карбоксилюванню [2] і трансформується в активну, карбоксилювану форму – активний ОК. Останній отримує спорідненість до іонів кальцію та у кістковому матриксі зв'язується з гідроксіапатитом, який є основним мінеральним компонентом кістки [34, 35].

Численні дослідження продемонстрували, що вітаміни D3 і K2 справляють синергетичний ефект, тому їх слід використовувати разом для запобігання переломам як у здорових осіб, так і у пацієнтів з остеопорозом. Поєднання вживання вітамінів K2 і D3 приводить до збільшення кількості активного остеокальцину у 3,7 раза. Це не тільки сприяє засвоєнню кальцію під час побудови нової кісткової тканини, але й гарантовано перешкоджає розвитку кальцинозу у тканинах та органах.

На відміну від низки жиророзчинних поживних речовин, вітамін K2 накопичується печінкою в обмеженій кількості. Тому організм для нормального функціонування потребує його достатнього щоденного надходження з харчовими продуктами (переважно тваринного походження) або з дієтичними добавками [33–35].

Вітамін K2 існує у декількох хімічних формах – МК-4 та МК-7. Саме МК-7 (менахінон) є біоактивною формою, яка циркулює у крові понад 70 год. Препарат Кадван® (м'які желатинові мінікапсули) має у складі менахінон МК-7 та рекомендується у якості частини раціону як додаткове джерело вітаміну K2 для забезпечення його достатнього рівня в організмі, протидії ризикам, що супроводжують дефіцит цього нутрієнта. Тому раціональним є вживання препарату Кадван® після перенесених травм та переломів, а також з метою протидії розвитку остеопенії та ОП.

Не менш важливим є додаткове споживання вітаміну K2 для попередження накопичення кальцію в легенях, аорті, серцевому клапані, суглобах, інших внутрішніх органах та м'яких тканинах.

Рекомендована добова доза з метою усунення дефіциту вітаміну K2 становить 45 мкг. Саме таку дозу містить кожна м'яка капсула європейського препарату Кадван®. Ефективну тривалість курсу вживання K2 визначає лікар індивідуально для кожного пацієнта.

Дослідження ролі магнію у гомеостазі кістки проводять понад 70 років. Близько 60% загального вмісту магнію в організмі знаходиться у кістках – це головне його депо в організмі. У разі дефіциту магнію відбувається порушення процесів ремоделювання кісткової тканини. У результаті зменшуються обсяг губчастої кістки, максимальне навантаження і модуль пружності кісток, помітно зменшується товщина кортикального шару кістки, з'являються мікротріщини трабекул. Синтез 1,25-дигідроксивітаміну D відбувається під контролем магній-залежної гідроксилази. При дефі-

циті магнію концентрація 1,25-дигідроксिवітаміну D у сироватці значно знижена [36–39].

У середньому жінки споживають лише 68% магнію від добової норми, що свідчить про суттєвий дієтичний дефіцит у більшості жінок. За результатами плацебо-контрольованого дослідження, регулярне додаткове вживання магнію протягом року сприяло збільшенню мінеральної щільності кісток у жінок у постменопаузі, тоді як у групі, яка отримувала плацебо, цей показник продовжував знижуватися [38, 39].

Для відновлення нормального рівня магнію, що є важливим у комплексній профілактиці остеопенії та ОП, доцільно призначити комбінацію магнію гліцинату та піридоксаль-5-фосфату.

Магнію гліцинат (хелатна форма магнію) – це елементарний магній, тісно зчеплений з гліцином. Магнію гліцинат знаходиться на верхівці рейтингу сполук магнію – хелатна форма забезпечує високу біодоступність і добру переносимість. Піридоксаль-5-фосфат – це біологічно активна форма вітаміну B6, яка не потребує додаткових перетворень в організмі.

Пероральна комбінована форма Магнель® поєднує у кожній капсулі 75 мг елементарного магнію (у формі гліцинату) та 5 мг піридоксаль-5-фосфату. Такий склад дозволяє застосувати дробне (триразове) вживання магнію, яке забезпечує більш високий рівень засвоєння мікроелементу у кишечнику, ніж вживання такої самої дози магнію сумарно та одноразово протягом доби.

Саме тому Магнель® дає можливість швидкого відновлення рівня магнію і рекомендований як частина схеми профілактики остеопенії та ОП.

У цьому самому аспекті активно вивчається ресвератрол – антиоксидант рослинного походження. Це природний фітоалексин, який міститься у багатьох продуктах – винограді, горіхах, какао-бобах, ягодах та інших рослинах. Незважаючи на таку поширеність джерел ресвератролу, експерти радять звернути увагу на коріння гірчаку японського (*Polygonum cuspidatum*), давно відомого зі східної медицини та нещодавно оціненого як потужне джерело високоочищеного транс-ресвератролу. І хоча ресвератрол відомий вже давно, детальне вивчення його фармакологічних властивостей почалося після того, як у 1992 р. S. Renaud та M. de Lorgeril опублікували результати своїх досліджень, згодом охарактеризованих як «французький парадокс» [40].

Результати множинних досліджень свідчать, що ресвератрол, впливаючи на певні гени, що регулюють

багато ключових функцій в організмі, має цілий комплекс й інших позитивних ефектів: протизапальний, антиагрегантний, антиканцерогенний, гепатопротекторний тощо [40–44].

Фітоалексин ресвератрол має властивість зв'язуватися з рецепторами естрогенів, що позитивно впливає на метаболізм та ремоделювання кісткової тканини. Доведено, що активація естрогенних рецепторів під дією ресвератролу приводить, з одного боку, до підвищення функціональної активності остеобластів та остеоцитів, а з іншого – до інгібування остеокластогенезу. Зміна концентрації TGF- $\beta$  (трансформівного фактора росту  $\beta$ ) під дією ресвератролу також сприяє зменшенню вираженості кісткової резорбції внаслідок інгібування диференціювання остеокластів.

Вживання ресвератролу зумовлює зростання мінеральної щільності кістки та покращення кісткової мікроархітекτονіки без негативного впливу на ендометрій. Це дає підстави розглядати ресвератрол як важливий потенційний засіб профілактики та лікування ОП [46–50].

В Україні вже першим препаратом транс-ресвератролу з екстракту коріння гірчаку японського став Реверс®, одна капсула якого містить 250 мг високоочищеного транс-ресвератролу. Реверс® призначають дорослим по 1–2 капсули 1 раз на добу зранку під час споживання їжі. Стартовий курс вживання – не менш ніж 2 міс, при цьому індивідуальну добову дозу визначає лікар.

Пріоритетний принцип сучасної медичної практики – «лікувати не хворобу, а хворого» – стверджує індивідуальний підхід до кожного конкретного пацієнта. Такий персоналізований підхід базується на доведених патогенетичних механізмах і нових ефективних технологіях діагностики, лікування та профілактики ОП. У цьому аспекті на сьогодні накопичений величезний успішний практичний досвід застосування препаратів вітамінів D, K2, кальцію, магнію та ресвератролу [29–31, 38, 39, 44–49].

Добову схему дозування та тривалість курсу лікування має визначати лікар індивідуально для кожного пацієнта, урахувавши фактори ризику розвитку остеопенії та ОП, а також базуючись на результатах аналізів, об'єктивних даних, показниках денситометрії (таблиця).

Важливо розуміти, що персоналізована медицина не означає створення та застосування «універсальної диво-таблетки». Навпаки, базуючись на результатах лабораторної та інструментальної діагностики, ми маємо виявляти пацієнтів груп ризику виникнення захворювання (профілактика) та груп хворих на ОП

### Результати лабораторних та інструментальних досліджень, рекомендовані добові дози препаратів

Лабораторні та інструментальні дослідження			Що вживати					
Кальцій	Вітамін D	Щільність кісток	Вітамін D	Вітамін K2	Магній	Ресвератрол	Кальцій	Біфосфонати
			ДЕКАП®	КАДВАН®	МАГНЕЛЬ®	РЕВЕРС®		
2,18-2,6 ммоль/л	> 75 нмоль/л	Мінус 1 та >	2000 МО	45 мкг	225 мг	250 мг	-	-
↓	75-50 нмоль/л	Від мінус 1 до мінус 2,5	5000 МО	45 мкг	225 мг	250 мг – 500 мг	1000 мг	-
↓↓	< 50 нмоль/л	Від мінус 2,5	5000-10 000 МО	45 мкг	225 мг	500 мг	2000-3000 мг	.+



# ОСТЕОПОРОЗ

## "ТИХА ЕПІДЕМІЯ"

### XXI СТОЛІТТЯ



Забезпечуємо  
персоналізований підхід  
до профілактики остеопенії  
та остеопорозу

(лікування), індивідуально формувати етапність та тривалість застосування дієвих засобів, пропонуючи пацієнтам максимально ефективну схему.

### ВИСНОВКИ

Висока та неухильно зростаюча поширеність остеопорозу (ОП) у світі є підставою називати цю хворобу «безмовною епідемією ХХІ століття». ОП – величезна складна міждисциплінарна проблема, у вирішенні якої гідне місце мають посидати доступні, маловитратні та ефективні інструменти.

Ефективна профілактика та лікування ОП – складний процес, для реалізації якого потрібен комплексний підхід. Першим кроком у нормалізації кісткового обміну є раціональне фізичне навантаження та збалансоване харчування, а у разі неможливості оптимізації дієти оптимальним є вживання вітаміну D3 (Декап®), вітаміну K2 (Кадван®), магнію (Магнель®) та ресвератролу (Реверс®), які доведено позитивно впливають на метаболізм кісткової тканини. Лікар має можливість ефективно персоналізовано їх застосовувати у комплексній профілактиці і терапії ОП з метою покращення якості життя пацієнта.

### 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, головн. наук. співроб., 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

**Дзись Наталія Петрівна** – д-р мед. наук, проф., Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова; тел.: (067) 986-18-82. *E-mail: o.trohimovich@gmail.com*

ORCID: 0000-0001-8396-171X

**Кондратюк Катерина Олексіївна** – канд. мед. наук, доц., 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 Анастолівна** – канд. мед. наук, доц., Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ; тел.: (050) 608-65-21. *E-mail: dzuba\_ga88@ukr.net*

ORCID: 0000-0002-2807-6352

### 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, Chief 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: n.gorban@i.ua*

ORCID: 0000-0001-8175-6579

**Dzis Natalia P.** – MD, PhD, DSc, Professor, National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia; tel.: (067) 986-18-82. *E-mail: nata.d55svet90@gmail.com*

ORCID: 0000-0001-8396-171X

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

ORCID: 0000-0001-5915-1821

**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

- World Health Organization. WHO Scientific Group on the Prevention and Management of Osteoporosis. Prevention and management of osteoporosis : report of a WHO scientific group [Internet]. Geneva: WHO; 2003. 192 p. Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/42841>.
- Hernlund E, Svedbom A, Ivergård M, Compston J, Cooper C, Stenmark J, et al. Osteoporosis in the European Union: medical management, epidemiology and economic burden. A report prepared in collaboration with the International Osteoporosis Foundation (IOF) and the European Federation of Pharmaceutical Industry Associations (EFPIA). *Arch Osteoporos.* 2013;8(1):136. doi: 10.1007/s11657-013-0136-1.
- International Osteoporosis Foundation. Broken bones, broken lives: a roadmap to solve the fragility fracture crisis in Europe [Internet]. 2017. Available from: <http://share.iofbonehealth.org/Material/Reports/EU.pdf>.
- Clarke B. Normal bone anatomy and physiology. *Clin J Am Soc Nephrol: CJASN.* 2008;3(3):S131-9.
- Lopes D, Martins-Cruz C, Oliveira MB, Mano JF. Bone physiology as inspiration for tissue regenerative therapies. *Biomaterials.* 2018;185:240-75. doi: 10.1016/j.biomaterials.2018.09.028.
- Katsimbri P. The biology of normal bone remodelling. *Eur J Cancer Care (Engl).* 2017;26(6). doi: 10.1111/ecc.12740.
- Siddiqui JA, Partridge NC. Physiological Bone Remodeling: Systemic Regulation and Growth Factor Involvement. *Physiology (Bethesda).* 2016;31(3):233-45. doi: 10.1152/physiol.00061.2014.
- Hart NH, Newton RU, Tan J, Rantalainen T, Chivers P, Stafarikas A, Nimphius S. Biological basis of bone strength: anatomy, physiology and measurement. *J Musculoskelet Neuronal Interact.* 2020;20(3):347-71.
- Maltzev SV, Mansurova GSh, Kolesnichenko TV, Zotov NA. Bone mineral density in children in different age periods. *Pract Med.* 2013;75(6):106-8.
- Behary P, Cominos AN. Bone Perspectives in Functional Hypothalamic Amenorrhoea: An Update and Future Avenues. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022;13:923791. doi: 10.3389/fendo.2022.923791.
- Indirli R, Lanzi V, Mantovani G, Arosio M, Ferrante E. Bone health in functional hypothalamic amenorrhoea: What the endocrinologist needs to know. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022;13:946695. doi: 10.3389/fendo.2022.946695.
- Lopes MP, Robinson L, Stubbs B, Dos Santos Alvarenga M, Arajo Martini L,

- et al. Associations between bone mineral density, body composition and amenorrhoea in females with eating disorders: a systematic review and meta-analysis. *J Eat Disord.* 2022;10(1):173. doi: 10.1186/s40337-022-00694-8.
13. Fazeli PK, Klibanski A. Effects of Anorexia Nervosa on Bone Metabolism. *Endocr Rev.* 2018;39(6):895-910.
14. Thavaraputta S, Fazeli PK. Estrogen for the Treatment of Low Bone Mineral Density in Anorexia Nervosa. *J Psychiatr Brain Sci.* 2022;7(3):e220004. doi: 10.20900/jpbs.20220004.
15. Fazeli PK. Low bone mineral density in anorexia nervosa: Treatments and challenges. *Clin Rev Bone Miner Metab.* 2019;17(2):65-76. doi: 10.1007/s12018-019-09260-4.
16. Weaver CM, Gordon CM, Janz KF, Kalkwarf HJ, Lappe JM, Lewis R, et al. The National Osteoporosis Foundation's position statement on peak bone mass development and lifestyle factors: a systematic review and implementation recommendations. *Osteoporos Int.* 2016;27(4):1281-386. doi: 10.1007/s00198-015-3440-3.
17. Laurent MR, Goemaere S, Verroken C, Bergmann P, Body JJ, Bruyère O, et al. Prevention and Treatment of Glucocorticoid-Induced Osteoporosis in Adults: Consensus Recommendations From the Belgian Bone Club. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022;13:908727. doi: 10.3389/fendo.2022.908727.
18. Sobh MM, Abdalbari M, Elnagar S, Nagy E, Elshabrawy N, Abdelsalam M, et al. Secondary Osteoporosis and Metabolic Bone Diseases. *J Clin Med.* 2022;11(9):2382. doi: 10.3390/jcm11092382.
19. Povoroznyuk W, Grigorieva NV. Menopause and osteoporosis. *Kyiv: Express;* 2002. 356 p.
20. Pylypchuk IS, Pylypchuk II. Osteoporosis and the quality of life of women in the XXI century. In: Challenges and achievements of medical science and education. 2020, p. 253-75. doi: 10.30525/978-9934-26-024-7-13.
21. Emmanuelle NE, Marie-Cécile V, Florence T, Jean-François A, Françoise L, Coralie F, et al. Critical Role of Estrogens on Bone Homeostasis in Both Male and Female: From Physiology to Medical Implications. *Int J Mol Sci.* 2021;22(4):1568. doi: 10.3390/ijms22041568.
22. Mills EG, Yang L, Nielsen MF, Kassem M, Dhillon WS, Comninou AN. The Relationship Between Bone and Reproductive Hormones Beyond Estrogens and Androgens. *Endocr Rev.* 2021;42(6):691-719. doi: 10.1210/edrv/bnab015.
23. Cheng CH, Chen LR, Chen KH. Osteoporosis Due to Hormone Imbalance: An Overview of the Effects of Estrogen Deficiency and Glucocorticoid Overuse on Bone Turnover. *Int J Mol Sci.* 2022;23(3):1376. doi: 10.3390/ijms23031376.
24. Almeida M, Laurent MR, Dubois V, Claessens F, O'Brien CA, Bouillon R, et al. Estrogens and Androgens in Skeletal Physiology and Pathophysiology. *Physiol Rev.* 2017;97(1):135-87. doi: 10.1152/physrev.00033.2015.
25. Starrach T, Santl A, Seifert-Klaus VR. Perimenopausal Bone Loss Is Associated with Ovulatory Activity-Results of the PeKnO Study (Perimenopausal Bone Density and Ovulation). *Diagnostics (Basel).* 2022;12(2):305. doi: 10.3390/diagnostics12020305.
26. LeBoff MS, Greenspan SL, Insogna KL, Lewiecki EM, Saag KG, Singer AJ, et al. The clinician's guide to prevention and treatment of osteoporosis. *Osteoporos Int.* 2022;33(10):2049-102. doi: 10.1007/s00198-021-05900-y.
27. Bhatnagar A, Kekatpure AL. Postmenopausal Osteoporosis: A Literature Review. *Cureus.* 2022;14(9):e29367. doi: 10.7759/cureus.29367.
28. Lips P, van Schoor NM. The effect of vitamin D on bone and osteoporosis. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2011;25(4):585-91. doi: 10.1016/j.beem.2011.05.002.
29. Bouillon R, Marcocci C, Carmeliet G, Bikle D, White JH, Dawson-Hughes B, et al. Skeletal and Extraskeletal Actions of Vitamin D: Current Evidence and Outstanding Questions. *Endocr Rev.* 2019;40(4):1109-51. doi: 10.1210/er.2018-00126.
30. National Institutes of Health. Office of Dietary Supplements – Calcium [Internet]. 2019. Available from: <https://ods.od.nih.gov/factsheets/Calcium-Health-Professional/>.
31. Holick MF. Calcium and vitamin D. *Diagnostics and therapeutics.* *Clin Lab Med.* 2000;20(3):569-90.
32. Degli Esposti L, Girardi A, Saragoni S, Sella S, Andretta M, Rossini M, Giannini S; on the behalf of the Study group. Use of antiosteoporotic drugs and calcium/vitamin D in patients with fragility fractures: impact on re-fracture and mortality risk. *Endocrine.* 2019;64(2):367-77. doi: 10.1007/s12020-018-1824-9.
33. Khalil Z, Alam B, Akbari AR, Sharma H. The Medical Benefits of Vitamin K2 on Calcium-Related Disorders. *Nutrients.* 2021;13(2):691. doi: 10.3390/nu13020691.
34. Fusaro M, Tondolo F, Gasperoni L, Tripepi G, Plebani M, Zaninotto M, et al. The Role of Vitamin K in CKD-MBD. *Curr Osteoporos Rep.* 2022;20(1):65-77. doi: 10.1007/s11914-022-00716-z.
35. Bus K, Sztzerk A. Relationship between Structure and Biological Activity of Various Vitamin K Forms. *Foods.* 2021 Dec 17;10(12):3136. doi: 10.3390/foods10123136.
36. Rude RK, Singer FR, Gruber HE. Skeletal and hormonal effects of magnesium deficiency. *J Am Coll Nutr.* 2009;28(2):131-41. doi: 10.1080/07315724.2009.10719764.
37. Ciosek Ż, Kot K, Kosik-Bogacka D, Łanocha-Arendarczyk N, Rotter I. The Effects of Calcium, Magnesium, Phosphorus, Fluoride, and Lead on Bone Tissue. *Biomolecules.* 2021;11(4):506. doi: 10.3390/biom11040506.
38. Martiniakova M, Babikova M, Mondockova V, Blahova J, Kovacova V, Omelka R. The Role of Macronutrients, Micronutrients and Flavonoid Polyphenols in the Prevention and Treatment of Osteoporosis. *Nutrients.* 2022;14(3):523. doi: 10.3390/nu14030523.
39. Orchard TS, Larson JC, Alghothani N, Bout-Tabaku S, Cauley JA, Chen Z, et al. Magnesium intake, bone mineral density, and fractures: results from the Women's Health Initiative Observational Study. *Am J Clin Nutr.* 2014;99(4):926-33. doi: 10.3945/ajcn.113.067488.
40. Pezzuto JM. Resveratrol: Twenty Years of Growth, Development and Controversy. *Biomol Ther (Seoul).* 2019;27(1):1-14. doi: 10.4062/biomolther.2018.176.
41. Truong VL, Jun M, Jeong WS. Role of resveratrol in regulation of cellular defense systems against oxidative stress. *Biofactors.* 2018;44(1):36-49. doi: 10.1002/biof.1399.
42. Novakovic R, Rajkovic J, Gostimirovic M, Gojkovic-Bukarica L, Radunovic N. Resveratrol and Reproductive Health. *Life (Basel).* 2022;12(2):294. doi: 10.3390/life12020294.
43. Ochiai A, Kuroda K. Preconception resveratrol intake against infertility: Friend or foe? *Reprod Med Biol.* 2019;19(2):107-13. doi: 10.1002/rmb2.12303.
44. Rietjens IMCM, Lousse J, Beekmann K. The potential health effects of dietary phytoestrogens. *Br J Pharmacol.* 2017;174(11):1263-80. doi: 10.1111/bph.13622.
45. Kobylka P, Kucinska M, Kujawski J, Lazewski D, Wierchowski M, Murias M. Resveratrol Analogues as Selective Estrogen Signaling Pathway Modulators: Structure-Activity Relationship. *Molecules.* 2022;27(20):6973. doi: 10.3390/molecules27206973.
46. Wong RH, Thang Zaw JJ, Xian CJ, Howe PR. Regular Supplementation With Resveratrol Improves Bone Mineral Density in Postmenopausal Women: A Randomized, Placebo-Controlled Trial. *J Bone Miner Res.* 2020;35(11):2121-31. doi: 10.1002/jbmr.4115.
47. Amaya SC, Savaris RF, Filipovic CJ, Wise JD, Hestermann E, Young SL, Lessey BA. Resveratrol and endometrium: a closer look at an active ingredient of red wine using in vivo and in vitro models. *Reprod Sci.* 2014;21(11):1362-9. doi: 10.1177/1933719114525271.
48. Jayusman PA, Nasruddin NS, Baharin B, Ibrahim N', Ahmad Hairi H, Shuid AN. Overview on postmenopausal osteoporosis and periodontitis: The therapeutic potential of phytoestrogens against alveolar bone loss. *Front Pharmacol.* 2023;14:1120457. doi: 10.3389/fphar.2023.1120457.
49. Yu T, Wang Z, You X, Zhou H, He W, Li B, et al. Resveratrol promotes osteogenesis and alleviates osteoporosis by inhibiting p53. *Aging (Albany NY).* 2020;12(11):10359-69. doi: 10.18632/aging.103262.
50. Wang W, Zhang LM, Guo C, Jian-Feng H. Resveratrol promotes osteoblastic differentiation in a rat model of postmenopausal osteoporosis by regulating autophagy. *Nutr Metab (Lond).* 2020;17:29. doi: 10.1186/s12986-020-00449-9.

*Стаття надійшла до редакції 10.03.2023. – Дата першого рішення 17.03.2023. – Стаття подана до друку 21.04.2023*

# ВИМОГИ ДО ПОДАННЯ НАУКОВИХ СТАТЕЙ

Редакція приймає на розгляд статті за умови, що:

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

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

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

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

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

## Титул

1. УДК (Універсальна десятинна класифікація)
2. ПІБ автора
3. Назва статті

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

## Основний текст

1. Основний текст статті та матеріали до нього за структурою та змістом мають відповідати певному виду наукової публікації (оригінальна стаття, оглядова стаття, опис клінічних випадків, матеріали наукових медичних форумів).
2. У статті не допускається скорочення слів, крім загальноприйнятих в науковій літературі. Усі вимірювання подаються у системі одиниць СІ. Аббревіатури, що наводяться у статті, повинні бути розшифровані при першому згадуванні.
3. Ілюстрації (таблиці, рисунки) повинні розташовуватися після першого згадування у тексті.
4. У тексті слід вказувати бібліографічні посилання у вигляді цифри у квадратних дужках, що відповідає номеру у списку цитованої літератури.

## Додатки до основного тексту

До статті повинні бути додані всі використовувані в роботі таблиці, ілюстрації, список літератури.

Ілюстрації мають бути подані у формі фотографії, слайду, рентгенограми, електронного файлу та підготовлені на високому якісному рівні.

- Ілюстрації мають відповідати основному змісту статті.
- Ілюстрація повинна бути максимально вільна від написів, які слід перенести у підпис до неї.
- Підписи до ілюстрацій подаються на окремому аркуші у кінці статті.
- Кожна ілюстрація повинна мати загальну назву.
- Оригінальні ілюстрації слід передавати в окремому конверті із зазначенням назви статті та ПІБ автора.
- У статті слід зазначити місце, де, на думку автора, бажано було б помістити ілюстрацію.
- Ілюстрація, подана в електронному вигляді, повинна мати роздільну здатність не менше 300 dpi (масштаб 1:1).

Таблиці повинні мати заголовок і порядковий номер. На всі таблиці повинні бути посилання в основному тексті. Їх слід пронумерувати послідовно у тому порядку, в якому вони зустрічаються в основному тексті.

- Розміщувати таблиці слід в основному тексті статті одразу після абзацу, де вони згадуються.
- Посилання на таблицю робиться за допомогою арабських цифр.
- Таблиці не повинні дублювати зміст тексту.
- Автори повинні переконаватися, що дані у таблицях відповідають

тим, які зазначені у відповідних місцях у тексті.

- Підсумкові суми необхідно складати коректно, а відсотки – правильно розраховувати.
- Назви стовпців і рядків повинні відповідати їхньому змісту, текст подається без скорочень.
- Примітки до таблиці розміщуються під таблицею.

## Резюме

До статті додаються резюме українською та англійською мовами. Резюме на всіх мовах обов'язково містять назву статті (малими літерами, починаючи з великої), автора/авторів (ініціали та прізвище), назви організації (повні, без аббревіатур), місто, країна, ключові слова. Обсяг резюме має становити не менше ніж 1800 знаків.

Текст резюме є самостійним і повноцінним джерелом інформації з коротким і послідовним викладенням матеріалу публікації, що висвітлює зміст статті. Посилання на джерела літератури, рисунки і таблиці у резюме недопустимі.

- Резюме для оригінальних статей повинні бути структурованими з наступними підзаголовками: мета дослідження, матеріали та методи, результати, заключення та ключові слова.
- Структурування резюме оглядових статей не вимагається.
- Резюме статей, присвячених опису клінічних випадків, можуть бути структурованими з наступними підзаголовками: вступ, клінічний випадок, заключення, ключові слова.

## Список літератури

- Список літератури наводиться латиницею. Джерела на українській та російській мовах наводяться у тому написанні, як вони зазначені та реєструються на англійських сторінках сайтів журналів. **Якщо джерело не має назви англійською мовою – воно наводиться транслітерацією.**
- Оформлення списку літератури здійснюється відповідно до стилю Vancouver (Ванкуверський) **англійською мовою.**
- Посилання в тексті наводяться у квадратних дужках, повний бібліографічний опис джерела у списку літератури в порядку згадування у тексті статті.
- У список літератури – включаються тільки рецензовані джерела (статті з наукових журналів і монографії), що використовуються в тексті статті. Якщо необхідно посилатися на статтю у засобі масової інформації, на текст з онлайн-ресурсу, слід помістити інформацію про джерело у посиланні.
- Посилання на прийняті до публікації, але ще не опубліковані статті, повинні бути позначені словами «у друку»; автори повинні отримати письмовий дозвіл для посилання на такі документи і підтвердження того, що вони прийняті до друку. Інформація з неопублікованих джерел повинна бути відзначена словами «неопубліковані дані / документи», автори також повинні отримати письмове підтвердження на використання таких матеріалів.

Рекомендовано навести не менше: 25 літературних джерел в дослідницьких роботах, 40–50 – в теоретичних роботах/оглядах літератури. Автори несуть відповідальність за точність посилань.

## Відомості про авторів

Відомості про авторів наводяться у кінці рукопису і містять інформацію про авторів українською та англійською мовами:

- Прізвища, імена, по-батькові (повністю).
- Науковий ступінь, вчене звання, посада в установі/установах (якщо автор працює у декількох організаціях, зазначаються дані за всіма організаціями).
- Робоча адреса з поштовим індексом, службовий номер телефону (за бажанням – особистий).
- Адреса електронної пошти всіх авторів.
- Ідентифікатор ORCID (<https://orcid.org/register>).

Скорочення не допускаються.

На останній сторінці статті повинні бути підписи авторів та зазначено внесок кожного автора у підготовку рукопису.

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

## Контакти:

Електронна адреса [alexandra@professional-event.com](mailto:alexandra@professional-event.com)

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

Тел.: (044) 257-27-27

Вітамінний комплекс  
на всіх етапах вагітності

# Сумавіт

матерна

інноАКТИВНИЙ  
фолат

 Quatrefolic®  
4-те покоління



ОМЕГА-3  
вже з етапу  
планування



Активний  
фолат



Сумавіт. 30 капсул. Склад: глюкозамінова сіль (6S)-5-метилтетрагідрофолату (Кватрефолік/Quatrefolic®), йод, вітамін В<sub>1</sub>, вітамін В<sub>2</sub>, вітамін В<sub>6</sub>, вітамін В<sub>12</sub>, вітамін D<sub>3</sub>, 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](http://www.quatrefolic.com).

Виробник: **mibe** GmbH Arzneimittel, Німеччина  
Представник в Україні: ТОВ «Мібе Україна», 01021, м. Київ, Кловський узвіз, 13  
Тел./факс: (044) 254-39-36(38).

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



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

# САМЕ ЧАС ЗАХИСТИТИ ВІД ВПЛ

**ГАРДАСИЛ – вакцина проти вірусу папіломи людини, типів 6, 11, 16, 18\***



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

Вірус папіломи людини є найпоширенішою причиною вірусних інфекцій статевих шляхів у світі та спостерігається у 99% передракових захворювань шийки матки<sup>1,2,3</sup>

**90%** випадків раку анального отвору пов'язані з ВПЛ 16 та 18 типу.

**90%** випадків аногенітальних кондилом спричинені ВПЛ 6 та 11 типу.

**70%** випадків раку вульви та піхви пов'язані з ВПЛ 16 та 18 типу.

### КОМУ ТА ЯК ЗАСТОСОВУВАТИ?<sup>4</sup>

**ДІТЯМ ВІД 9 ДО 13 РОКІВ** • **ЗА СХЕМОЮ ІЗ ДВОХ ДОЗ (0,5 МЛ: 0 ТА 6 МІСЯЦІВ)**

**ДІТЯМ ВІД 14 РОКІВ ТА ДОРΟΣЛИМ** • **ЗА ТРЬОХДОЗОВОЮ СХЕМОЮ (0,5 МЛ: 0, 2 ТА 6 МІСЯЦІВ)**

**Вакцинація рекомендована усім дорослим: жінкам до 45 років та чоловікам до 26 років**

**Література**  
1. ВООЗ. Інформаційний бюлетень. Вірус папіломи людини і рак шийки матки, 22.02.2022. 2. CDC. Cancer Home. Basic Information About HPV and Cancer, [https://www.cdc.gov/cancer/hpv/basic\\_info](https://www.cdc.gov/cancer/hpv/basic_info). 3. Meites E, et al. Human Papillomavirus, Aug 2021, pp. 165–178. 4. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Гардасил/Gardasil®, вакцина проти вірусу папіломи людини (типів 6, 11, 16, 18) квадративалентна рекомбінантна, РП №UA/13451/01/01. Наказ МОЗ України №2378 від 29.12.2022.

#### Ключова інформація з безпеки

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

\*Мається на увазі дівчатам та жінкам віком від 9 до 45 років для попередження захворювань, які викликаються ВПЛ 6, 11, 16, 18 типів; рак шийки матки, вульви, піхви та раку анального каналу, спричинений ВПЛ типів 16 та 18; генітальні кондиломи, спричинені ВПЛ типів 6 та 11, та інфекції і наступні передракові або диспластичні стани, спричинені ВПЛ типів 6, 11, 16 та 18; цервікальна внутрішньоепітеліальна неоплазія 2 та 3 ступеня та аденокарцинома шийки матки *in situ*; цервікальна внутрішньоепітеліальна неоплазія 1 ступеня; внутрішньоепітеліальна неоплазія вульви 2 та 3 ступеня; внутрішньоепітеліальна неоплазія піхви 2 та 3 ступеня; внутрішньоепітеліальна неоплазія анального каналу 1, 2 та 3 ступеня; Дівчатам та жінкам віком від 9 до 26 років для попередження цервікальної внутрішньоепітеліальної неоплазії, що пов'язана з ВПЛ типів 31, 33, 32 та 35, або аденокарциноми шийки матки *in situ*. Хлопчикам та чоловікам віком від 9 до 26 років для попередження захворювань та інфекцій, спричинених ВПЛ типів 6, 11, 16 та 18; рак анального каналу, спричинений ВПЛ типів 16 та 18; генітальні кондиломи, спричинені ВПЛ типів 6 та 11. Вакцина також показана для попередження передракових та диспластичних станів, спричинених ВПЛ типів 6, 11, 16 та 18; внутрішньоепітеліальна неоплазія анального каналу 1, 2 та 3 ступеня. Перед застосуванням лікарського засобу, будь ласка, ознайомтесь з чинною інструкцією для медичного застосування. Компанія «МСД» не рекомендує застосування лікарських засобів інакше, ніж це передбачено в чинній інструкції для медичного застосування. Інструкція для медичного застосування Гардасил (РП №UA/13451/01/01).



UA-HPV-00064 Матеріал затверджений: 04.2023. Матеріал дійсний до: 04.2025.

ТОВ «МСД Україна» м. Київ, 03038, Бізнес-центр «Горизонт Парк», вул. Амосова, 12, пов. 3, корп. 1. [www.msd.ua](http://www.msd.ua)

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