



СИТУАЦІЙНИЙ АНАЛІЗ  
ПРОБЛЕМИ МАТЕРИНСЬКОЇ  
СМЕРТНОСТІ В УКРАЇНІ  
ТА ШЛЯХИ ЇЇ ВИРІШЕННЯ 7

ДОКАЗОВІ ОСНОВИ  
ЕТІОПАТОФІЗІОЛОГІЇ ТА  
ПРЕВЕНТИВНОГО КЛІНІЧНОГО  
МЕНЕДЖМЕНТУ НУДОТИ  
ТА БЛЮВАННЯ ВАГІТНИХ 13

ВАГІТНІСТЬ І ПСИХОЕМОЦІЙНІ  
СТРЕСОРНІ РЕАКЦІЇ.  
ФАКТОР ВІКУ 35

ОСОБЛИВОСТІ МІКРОБІОМУ  
ПІХВИ ТА ФУНКЦІОНАЛЬНОЇ  
АКТИВНОСТІ ЕПІТЕЛІАЛЬНИХ  
КЛІТИН ПРИ ЦЕРВІКАЛЬНІЙ  
ІНТРАЕПІТЕЛІАЛЬНІЙ НЕОПЛАЗІЇ  
ШИЙКИ МАТКИ У ЖІНОК  
ПЕРИМЕНОПАУЗАЛЬНОГО  
ВІКУ 66





# 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 мікрофлори; • поліпшення загального стану піхви; • створення умов для швидкого загоєння подриятин, спричинених запаленням або свербіжем; • 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 слизової оболонки; • 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'якшуючі властивості, сприяє природному процесу загоєння; • BioEcofla®, пребіотик, який стимулює ріст корисної бактеріальної флори та відновлює баланс мікрофлори 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 призупижити 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 пацієнтках 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.

**ВИБОВИК:** PAPILOCARE 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. О. Кониського, 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

4 (67)/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 30.06.2023.

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. Ботчорішвілі (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

4 (67)/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 30.06.2023.

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. Zhyzha  
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

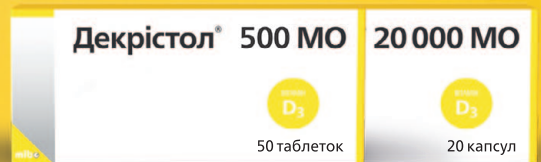
НІМЕЦЬКИЙ ВІТАМІН D  
ДЛЯ ВСІЄЇ РОДИНИ

# D<sub>3</sub> Декрістол®



4000 MO

5600 MO



20000 MO

20000 MO

НАЙБІЛЬШИЙ АСОРТИМЕНТ ДОЗ • ЩОДЕННИЙ / ЩОТИЖНЕВИЙ ПРИЙОМ

Certificate of Free Sale Декрістол® D3 – 1000 MO, 18 грудня 2017 р.; 2000 MO – 14 серпня 2017 р.; 4000 MO – 4 грудня 2017 р.; 5600 MO – 14 серпня 2017 р.  
Інструкція для медичного застосування Декрістол® 500 MO. Круглі, білі або 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 D3. Показання. Профілактика рахіту та остеопорозу 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. Гіперчувствливість до активної речовини або до будь-яких допоміжних речовин, вказаних у розділі «Склад». Побічні реакції зафіксовані на тлі прийому: Частота побічних реакцій невідома, оскільки масштабні клінічні дослідження, які дали 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 відзнято від оригінальних упаковок, що представлені в аптечних 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 D3. Показання. Лікування клінічно підтвердженого дефіциту вітаміну D у дорослих; профілактика дефіциту вітаміну D у пацієнтів з високим ризиком, як доповнення до спеціальної терапії остеопорозу у пацієнтів із дефіцитом вітаміну D або з високим ризиком нестачі вітаміну D. Протипоказання. Підвищена чутливість до активної речовини, арахісу, сої або будь-яких інших допоміжних речовин, що містяться в лікарському засобі. Гіперкальціємія. Гіперкальціємія. Гіпервітаміноз D. Гіпердиплопаратиріоз. Нефролітаз. Ниркова недостатність. Саркоїд. Туберкульоз. Додатковий прийом вітаміну D. Побічні реакції зафіксовані на тлі прийому: Нечасто (від 1/1000 до < 1/100): гіперкальціємія та гіперкальціурія. Детальна інформація про можливі побічні реакції міститься в інструкції для медичного застосування препарату. Реєстраційне посвідчення № UA/17901/01/01. Дата останнього перегляду інструкції – 16.01.21 р. № 60. Категорія відпуску. За рецептом.

Інформація надається для медичних та фармацевтичних працівників виключно з метою ознайомлення.  
Перед застосуванням ознайомтесь з формами текстом інструкції.



# ЗМІСТ 4 (67)/2023

## АКТУАЛЬНІ ТЕМИ

---

**Ситуаційний аналіз проблеми материнської смертності в Україні та шляхи її вирішення**  
Н. Я. Жилка, О. С. Щербінська,  
І. П. Нецкар ..... 7

**Доказові основи етіопатофізіології та превентивного клінічного менеджменту нудоти та блювання вагітних**  
В. І. Медведь, С. І. Жук, Д. Г. Коньков,  
С. К. Літвінов, О. Л. Очеретна ..... 13

## НА ДОПОМОГУ ЛІКАРЮ-ПРАКТИКУ

---

**Modern approaches to the correction of age-related skin changes in women**  
G. I. Makurina, V. G. Siusiuka,  
A. S. Chornenka, A. O. Shevchenko,  
L. O. Cherneda ..... 29

**Вагітність і психоемоційні стресорні реакції. Фактор віку**  
А. Є. Гусева ..... 35

**Патологія цервікального епітелію у жінок з різними формами безплідності**  
К. В. Середа ..... 44

## АКУШЕРСТВО

---

**Особливості порушень і методи корекції системи гемостазу у жінок з антенатальною загибеллю плода**  
В. О. Бенюк, А. С. Чеботарьова, Н. М. Гичка,  
Т. В. Ковалюк, С. В. Бенюк, І. А. Усевич,  
В. В. Курочка, В. О. Половинка ..... 50

**Ректальні кровотечі у вагітних**  
С. М. Василюк, О. М. Макарчук,  
О. М. Островська, І. Р. Лаб'як,  
М. І. Римарчук, С. А. Крimeць,  
В. І. Гудивок, Д. С. Мартинюк ..... 59

## ГІНЕКОЛОГІЯ

---

**Особливості мікробіому піхви та функціональної активності епітеліальних клітин при цервікальній інтраепітеліальній неоплазії шийки матки у жінок перименопаузального віку**  
В. О. Бенюк, В. М. Гончаренко,  
Т. Г. Ласкава, О. А. Щерба,  
Л. Д. Ластовецька, Т. Р. Никонюк,  
І. В. Майданник, Я. І. Веретельник ..... 66

**Біоценоз вагінального тракту у пацієнок з безпліддям на тлі хронічного ендометриту**  
О. М. Сусідко, О. А. Лубковська,  
О. А. Ковалишин ..... 74

## ЛЕКЦІЇ ТА ОГЛЯДИ

---

**Пологова діяльність як прояв системної запальної реакції (Огляд літератури)**  
О. С. Загородня, Ю. Б. Моцюк,  
Т. В. Амерханова ..... 79

## Q&A

---

**Вагінальний гель PAPILOCARE® – запитання та відповіді..... 85**

# КОМПЛЕКСНІ ГОМЕОПАТИЧНІ ПРЕПАРАТИ

## УБІХІНОН КОМПЗИТУМ

Клітинне дихання

Відновлює заблоковані ферментні системи



## ГЛЮКСАЛЬ КОМПЗИТУМ

Діє на GOT\*

Активує роботу ферментів клітинного дихання, що відновлюють синтез АТФ\*\*



## КОЕНЗИМ КОМПЗИТУМ

Цикл Кребса

Активізує і регулює ферментні системи циклу Кребса



\* GOT (глютамінна трансаміназа цавлевої кислоти)

\*\* АТФ (аденозинтрифосфат)



- в комплексному лікуванні гострих і хронічних захворювань будь-якого походження та локалізації;
- реконвалесценції після інфекційних захворювань;
- фізичному та психічному виснаженні;
- порушенні засвоєння вітамінів.



- для стимуляції захисних механізмів від впливу токсинів, відновлення заблокованих ферментних систем та при порушенні їх функціонування;
- дегенеративні захворювання (клітинні фази).



- в складі комплексної терапії гострих вірусних інфекцій, хронічних інфекційних і запальних захворювань;
- підтримуюча терапія при дегенеративно-дистрофічних захворюваннях.

Інформація про лікарські засоби призначена для професійної діяльності медичних і фармацевтичних працівників. З повною інформацією про лікарські засоби, в тому числі повним переліком можливих побічних реакцій, можна ознайомитись в інструкціях для медичного застосування лікарських засобів.

**Убіхінон композитум**, 2,2 мл розчин для ін'єкцій, Р.П. МОЗ України № UA/0018/01/01 від 21.03.2018 р. Склад: діючі речовини: 2,2 мл розчину містять: Acidum acetylsalicylicum D10 - 22 мг, Acidum alpha-liponicum D8 - 22 мг, Acidum ascorbicum D6 - 22 мг, Acidum sarcosolacticum D6 - 22 мг, Adenosinum triphosphoricum D10 - 22 мг, Anthrachinonum D10 - 22 мг, Coenzym A D10 - 22 мг, Colchicum autumnale D4 - 22 мг, Conium maculatum D4 - 22 мг, Gallium aparine D6 - 22 мг, Histaminum D10 - 22 мг, Hydrastis canadensis D4 - 22 мг, Hydrochinonum D8 - 22 мг, Magnesium gluconicum D10 - 22 мг, Manganum phosphoricum D8 - 22 мг, Nadidum D10 - 22 мг, Naphthochinonum D10 - 22 мг, Natrium diethyloxalacetatum D8 - 22 мг, Natrium riboflavinum phosphoricum D6 - 22 мг, Nicotinamidum D6 - 22 мг, p-Benzochinonum D10 - 22 мг, Podophyllum peltatum D4 - 22 мг, Pyridoxinum hydrochloricum D6 - 22 мг, Sulfur D8 - 22 мг, Thiaminum hydrochloricum D6 - 22 мг, Trichinolum D10 - 22 мг, Ubidecarenonum D10 - 22 мг, Vaccinium myrtillus D4 - 22 мг; допоміжні речовини: натрію хлорид, вода для ін'єкцій. Побічні реакції: Можуть виникати реакції гіперчутливості, включаючи алергічні реакції з боку шкіри

**Коензим композитум**, 2,2 мл розчин для ін'єкцій, Р.П. МОЗ України № UA/6999/01/01 від 09.08.2017 р. Склад: діючі речовини: 2,2 мл розчину містять: Acidum alpha-ketoglutaricum D8 - 22 мг, Acidum ascorbicum D6 - 22 мг, Acidum cis-aconiticum D8 - 22 мг, Acidum citricum D8 - 22 мг, Acidum fumaricum D8 - 22 мг, Acidum malicum D8 - 22 мг, Acidum succinicum D8 - 22 мг, Acidum thioccticum D6 - 22 мг, Adenosinum triphosphoricum D10 - 22 мг, Barium oxalsuccinicum D10 - 22 мг, Beta vulgaris rubra D4 - 22 мг, Cerium oxalicum D8 - 22 мг, Coenzym A D8 - 22 мг, Cysteinum D6 - 22 мг, Hepar sulfuris D10 - 22 мг, Magnesium oroticum dihydricum D6 - 22 мг, Manganum phosphoricum D6 - 22 мг, Nadidum D8 - 22 мг, Natrium diethyloxalacetatum D6 - 22 мг, Natrium rutivicum D8 - 22 мг, Natrium riboflavinum phosphoricum D6 - 22 мг, Nicotinamidum D6 - 22 мг, Pulsatilla pratensis D6 - 22 мг, Pyridoxinum hydrochloricum D6 - 22 мг, Sulfur D10 - 22 мг, Thiaminum hydrochloricum D6 - 22 мг; допоміжні речовини: натрію хлорид, вода для ін'єкцій. Побічні реакції: В поодиноких випадках можливі алергічні реакції, включаючи алергічні реакції з боку шкіри

**Глюксаль композитум**, 2,2 мл розчин для ін'єкцій, Р.П. МОЗ України № UA/7275/01/01 від 17.01.2018 р. Склад: Glyoxal D10 - 22 мг, Methylglyoxal D10 - 22 мг; допоміжні речовини: натрію хлорид, вода для ін'єкцій. Побічні реакції: Реакції гіперчутливості; реакції у місці введення.

# TABLE OF CONTENTS 4 (67)/2023

## TOPICAL ISSUES

---

**Situational analysis of the problem of maternal mortality in Ukraine and ways to solve it**  
N. Ya. Zhylka, O. S. Shcherbinska,  
I. P. Netskar ..... 7

**The evidence bases of etiopathophysiology and preventive clinical management of nausea and vomiting in pregnancy**  
V. I. Medved, S. I. Zhuk, D. H. Konkov,  
S. K. Litvinov, O. L. Ocheretna ..... 13

## TO HELP A PRACTICAL DOCTOR

---

**Modern approaches to the correction of age-related skin changes in women**  
G. I. Makurina, V. G. Siusiuka,  
A. S. Chornenka, A. O. Shevchenko,  
L. O. Cherneda ..... 29

**Pregnancy and psychoemotional stress reactions. Age factor**  
A. Ye. Husieva ..... 35

**Pathology of cervical epithelium in women with various forms of infertility**  
K. V. Sereda ..... 44

## OBSTETRICS

---

**Features of disorders and methods of correction of the hemostasis system in women with antenatal fetal death**  
V. O. Beniuk, A. S. Chebotarova, N. M. Hychka,  
T. V. Kovaliuk, S. V. Beniuk, I. A. Usevych,  
V. V. Kurochka, V. O. Polovynka ..... 50

## Rectal bleeding in pregnant women

S. M. Vasyliuk, O. M. Makarchuk,  
O. M. Ostrovska, I. R. Labiak,  
M. I. Rymarchuk, S. A. Krymets,  
V. I. Gudyvok, D. S. Martyniuk ..... 59

## GYNECOLOGY

---

**Peculiarities of the vagina microbiome and functional activity of epithelial cells in cervical intraepithelial neoplasia of the cervix in women of perimenopausal age**  
V. O. Beniuk, V. M. Goncharenko,  
T. G. Laskava, O. A. Shcherba,  
L. D. Lastovetska, T. R. Nykoniuk,  
I. V. Maidannyk, Ya. I. Veretelnyk ..... 66

**Biocenosis of the vaginal tract in patients with fertility on the background of chronic endometritis**  
O. M. Susidko, O. A. Lubkovska,  
O. A. Kovalishin ..... 74

## LECTURES AND REVIEWS

---

**Labour as a manifestation of systemic inflammatory reaction (Literature review)**  
O. S. Zahorodnia, Yu. B. Motsyuk,  
T. V. Amerkhanova ..... 79

## Q&A

---

PAPILOCARE® vaginal gel –  
questions and answers ..... 85



# Ситуаційний аналіз проблеми материнської смертності в Україні та шляхи її вирішення

Н. Я. Жилка, О. С. Щербінська, І. П. Нецкар

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

Показник материнської смертності (МС) вважається інтегрованим індикатором репродуктивного здоров'я жінок, який відображає не лише стан загального, у тому числі репродуктивного, здоров'я, якість медичної допомоги вагітним і рівень організаційної роботи родопомічних закладів, а й поєднану взаємодію цих факторів з економічними, екологічними, санітарно-гігієнічними, соціально-культурними та іншими чинниками.

**Мета дослідження:** висвітлення актуальної проблеми МС в Україні та світі, пошуку її основних чинників та шляхів вирішення.

**Матеріали та методи.** Використано бібліосемантичний, аналітичний, статистичний та концептуальний методи. Період дослідження становить 2010–2022 рр.

**Результати.** Коефіцієнт МС на сьогодні є надзвичайною проблемою у всьому світі. Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) наголошує, що МС є неприпустимо високою. У 2020 р. майже 287 000 жінок померли під час та після вагітності і пологів. Майже 95% всіх випадків материнської смерті у 2020 р. відбулися в країнах з низьким рівнем доходу та рівнем доходу, нижчим за середній, і в більшості випадків їм можна було запобігти.

**Висновки.** В Україні спостерігається негативна хвилеподібна ситуація з показником МС, тобто коливання від зниження до підвищення. І навіть зниження показника МС не досягає його рівня у розвинених країнах. У 2022 р. зареєстровано 19,3 на 100 тис. народжених живими. Основними причинами високих показників МС в Україні є: недосконалість системи охорони здоров'я щодо формування репродуктивного здоров'я у підлітків, втрата потенціалу системи планування сім'ї, недостатній рівень доступності українських жінок до послуг з охорони репродуктивного здоров'я, низький рівень організації перинатальної допомоги та її ефективності, відсутність системи моніторингу за дотриманням критеріїв якості клінічних протоколів, а також недостатній рівень соціально-економічного забезпечення населення.

Упровадження заходів Глобальної стратегії і цілей ВООЗ щодо попередження випадків материнської смерті до 2030 р. сприятиме зниженню показника МС, а саме – підвищенню доступності та якості медико-санітарних послуг у системі охорони здоров'я підлітків, матерів і новонароджених, у царині репродуктивного здоров'я, для профілактики материнської смертності, покращення ефективності системи охорони здоров'я.

**Ключові слова:** материнська смертність, стандартизація, патологія, планування сім'ї, Всесвітня організація охорони здоров'я, тенденції, глобальність, стратегія.

## Situational analysis of the problem of maternal mortality in Ukraine and ways to solve it

N. Ya. Zhyhka, O. S. Shcherbinska, I. P. Netskar

The maternal mortality (MM) rate is considered an integrated indicator of women's reproductive health, which reflects not only the state of general health, including reproductive one, the quality of medical care for pregnant women and the level of organizational work of maternity institutions, but also the combined interaction of these factors with economic, ecological, sanitary-cultural, social-hygienic and other ones.

**The objective:** to highlight the current problem of MM in Ukraine and the world, finding its main factors and ways to solve it.

**Materials and methods.** Bibliosemantic, analytical, statistical and conceptual methods were used. The research period is 2010–2022.

**Results.** The MM rate is currently an extreme problem worldwide. The World Health Organization (WHO) emphasizes that MM is unacceptably high. In 2020, almost 287,000 women died during and after pregnancy and childbirth. Almost 95% of all maternal deaths in 2020 occurred in low-income and lower-middle-income countries, and most of them were preventable.

**Conclusions.** In Ukraine, there is a negative wave-like situation with the MM indicator, that is fluctuations from decrease to increase. And even the decrease in the MM indicator does not reach its level in developed countries. In 2022, 19.3 per 100,000 live births were registered. The main reasons for the high rates of MM in Ukraine are: the imperfection of the health care system in relation to the formation of reproductive health in adolescents, the loss of the potential of the family planning system, the insufficient level of accessibility of Ukrainian women to reproductive health care services, the low level of organization of perinatal assistance and its effectiveness, lack of a monitoring system for compliance with quality criteria of clinical protocols, as well as an insufficient level of socio-economic support of the population.

The implementation of measures of the WHO Global Strategy and goals for the prevention of maternal mortality by 2030 will contribute to the reduction of the MM indicator, namely, the increase in the availability and quality of medical and sanitary services in the health care system of adolescents, mothers and newborns, in reproductive health, for the prevention of maternal mortality, improving the efficiency of the health care system.

**Keywords:** maternal mortality, standardization, pathology, family planning, World Health Organization, trends, globality, strategy.

**Мета дослідження:** висвітлення актуальної проблеми материнської смертності в Україні та світі, пошуку її основних чинників та шляхів вирішення.

### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Використано у ході виконання дослідження бібліосемантичний, аналітичний, статистичний та концептуальний методи. Період дослідження становить 2010–2022 рр.

### РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Показник материнської смертності (МС) вважається інтегрованим індикатором репродуктивного здоров'я жінок, який відображає не лише стан загального, у тому числі репродуктивного, здоров'я, якість медичної допомоги вагітним і рівень організаційної роботи родопомічних закладів, а й поєднану взаємодію цих чинників з економічними, екологічними, соціально-культурними, санітарно-гігієнічними та іншими факторами [1–4].

Саме ці завдання розглядаються у Глобальній стратегії Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) щодо попередження випадків запобіжної материнської смерті до 2030 р., що сприятиме зниженню показника МС: подолання нерівності у доступності та якості медико-санітарних послуг у галузі репродуктивного здоров'я, здоров'я матерів і новонароджених; забезпечення загального охоплення послугами охорони здоров'я для всеосяжної медико-санітарної допомоги у сфері репродуктивного здоров'я; подолання всіх причин МС, репродуктивної і материнської захворюваності та пов'язаної з нею інвалідності; зміцнення систем охорони здоров'я шляхом збору надійних даних з метою реагування на потреби та пріоритети жінок і дівчаток; забезпечення підзвітності для підвищення якості допомоги і справедливості [5–12].

МС є одним із найважливіших критеріїв, що характеризують репродуктивне здоров'я жінок. Материнська смерть – це зумовлена вагітністю смерть жінки у період вагітності або протягом 42 днів після її закінчення від будь-якої причини, пов'язаної з вагітністю, обтяженою нею або її медичним супроводом, але не від нещасного випадку або іншої випадкової причини [13–17].

ВООЗ визначає МС як смерть під час вагітності або протягом 42 днів після пологів від будь-якої причини, пов'язаної чи посиленої вагітністю або її веденням [18, 19].

МС на сьогодні є надзвичайною проблемою у всьому світі. ВООЗ наголошує, що МС є неприпустимо високою. У 2020 р. майже 287 000 жінок померли під час та після вагітності та пологів. Майже 95% усіх випадків материнської смерті у 2020 р. відбулися у країнах з низьким рівнем доходу та рівнем доходу, нижчим за середній, і в більшості випадків їм можна було запобігти.

Приблизно 87% (253 000) розрахункової чисельності випадків материнської смерті у 2020 р. припало на Африку на південь від Сахари та Південну Азію. Тільки у країнах Африки на південь від Сахари сталося приблизно 70% (202 000) всіх випадків материнської смерті, а частка Південної Азії становила приблизно 16% (47 000). При цьому з 2000 по 2020 р. у регіонах Східної Європи та Південної Азії було досягнуто най-

більшого сукупного скорочення коефіцієнта материнської смертності (КМС): його зниження становило відповідно 70% (з 38 до 11) та 67% (з 408 до 134).

За той самий період КМС також суттєво (на 33%) знизився у країнах Африки на південь від Сахари, залишаючись, однак, вкрай високим станом на 2020 р. У чотирьох підрегіонах Цілей розвитку тисячоліття – Східній Африці, Центральній Азії, Східній Азії та Північній Африці – КМС за цей період знизився приблизно вдвічі, а у країнах Західної Європи він скоротився приблизно на третину. У найменш розвинених країнах КМС разом зменшився майже на 50%. У країнах, що розвиваються, не мають виходу до моря, КМС скоротився на 50% (з 729 до 368). У малих острівних країнах зниження КМС становило 19% (з 254 до 206).

У 2020 р. щодня від попереджуваних причин, пов'язаних з вагітністю та пологами, помирали майже 800 жінок. Того самого року майже кожні дві хвилини траплявся один випадок материнської смерті. За період з 2000 до 2020 р. КМС (число материнських смертей на 100 000 живонароджень) у всьому світі скоротився приблизно на 34%. У 2020 р. майже 95% всіх випадків материнської смерті відбулися у країнах з низьким рівнем доходу та рівнем доходу нижче середнього. У Європі та Північній Америці, за даними ООН, рівень МС збільшився на 17% [20–22].

Міжвідомча група ООН, яка опікується оцінюванням МС (ММЕІG), урахувуючи у розрахунках показника коефіцієнт народжуваності і економічний стан країни, продемонструвала, що показник МС в Україні у 5 разів (32 на 100 тис. живонароджених у 2010 р.) перевищує цей показник у Європейському Союзі (6 на 100 тис. живонароджених у 2010 р.).

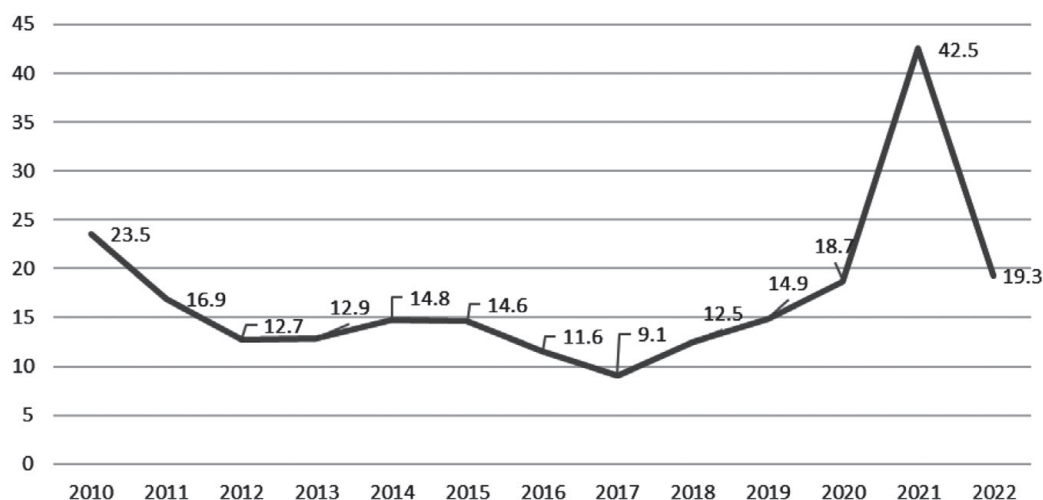
Однозначним твердженням учених міжнародного рівня є те, що зменшення народжуваності і економічне зростання створюють об'єктивні передумови для подальшого зниження МС у регіонах Східної Європи і Центральної Азії. Але для їхньої реалізації необхідне реформування системи охорони здоров'я, зокрема, розроблення інструкцій і протоколів, пов'язаних з веденням вагітності і породіль і заснованих на досягненнях доказової медицини, а також високий рівень дисциплінованості і ретельності їхнього виконання [23].

Відповідно до бази даних UNData, зниження показника МС в Україні за 1991–2015 рр. відбулося на 47,8% (1991 р. – 46,0 на 100 тис. живонароджених, 2015 р. – 24,0 на 100 тис. живонароджених) [24].

За даними Центру статистики, в Україні спостерігається після певного періоду зниження показника МС з 23,5 на 100 тис. народжених живими у 2010 р. до 9,1 у 2017 р. його зростання на 78,6% (2010 р. – 9,1 на 100 тис. народжених живими, 2021 р. – 42,5). У 2022 р. зареєстровано більш низький КМС – 19,3 порівняно з 2021 р. – 42,5 (рисунок) [25–27].

Про що свідчить наведена динаміка показника МС в Україні? Перш за все, це свідчить про відсутність стабільності в організації охорони материнства, як на рівні держави, так і на рівні галузі. Його коливання демонструють:

- недосконалість системи охорони здоров'я щодо формування репродуктивного здоров'я у підлітків,
- втрату потенціалу системи планування сім'ї,



**Динаміка рівня материнської смертності на 100 тис. народжених живими (Україна, 2010–2022 рр.)**

- недостатній рівень доступності українських жінок до послуг з охорони репродуктивного здоров'я,
- низький рівень організації перинатальної допомоги та її ефективності,
- відсутність системи моніторингу за виконанням критеріїв якості клінічних протоколів,
- недостатній рівень соціально-економічного забезпечення населення.

Жахлива розруха в країні, у тому числі закладів охорони здоров'я, на значній території України, пов'язана з широкомасштабним вторгненням російської армії, вкрай загострює означені проблеми. Тому зниження показника МС у 2022 р. порівняно з 2021 р. ймовірно свідчить про недостану реєстрацію випадків материнської смерті, зокрема на значній частині тимчасово окупованих територій України.

Окрім цього, однією із суттєвих детермінант смертей жінок під час вагітності або після пологів є недостатні заходи їхньої безпеки. Наприклад, за доступними даними у 2016 р. із загальної кількості смертей жінок 22 жінки померли внаслідок нещасного випадку, що становить 28,57%. Тобто життя третини жінок потребувало захисту від впливу зовнішніх причин, що має бути пріоритетним завданням держави. У 2021 р. таких жінок було 5, за 9 міс 2022 р. – 2 [26].

Надважливою проблемою материнських втрат є безпосередня причина смерті. У структурі причин МС вже багато років в Україні переважають екстрагенітальні захворювання, кровотечі, емболія навколплідними водами, інфекційна патологія, анестезіологічні ускладнення, високий рівень кесаревих розтинів.

Статистичні дані тяжких ускладнень вагітності та пологів свідчать про загрозу життю значної кількості жінок: за 9 міс 2022 р. зареєстровано 32 випадки еклампсії (0,21 на 1000 пологів), 16 випадків розриву матки (0,11 на 1000 пологів), 4 випадки генералізованого сепсису (0,03 на 1000 пологів), 37 випадків анестезіологічних ускладнень (0,24 на 1000 пологів), 583 випадки акушерської кровотечі з крововтратою 1000 мл і більше (3,86 на 1000 пологів), 27,4% пологів шляхом кесарева розтину. Наве-

дені ускладнення є тенденційними чинниками МС, які потребують поглибленого аналізу та побудови стратегії з профілактики МС [27].

ВООЗ наголошує, що надання кваліфікованої допомоги медичними спеціалістами до, під час та після пологів допомагає врятувати життя жінки та новонародженого [28].

На думку експертів з акушерства та гінекології, прогресуюча збіднілість населення України зумовлює випадки відмови вагітних від лікування виниклої або існуючої патології, що також може стати чинником МС.

У більшості економічно розвинених країн показник МС становить менше 10 на 100 тис. народжених живими. Проте найбільш низький він у країнах, де високий рівень економіки поєднується з вирішенням соціальних проблем, добре налагодженою системою захисту навколишнього середовища, якістю надання медичної допомоги, високою санітарною культурою населення: Канада, Швеція, Бельгія, Люксембург, Швейцарія, Данія, Ісландія, Ізраїль (показник МС – менше 10). У багатих країнах Перської затоки, де поряд з розвинутою економікою є потужна соціальна підтримка населення (Об'єднані Арабські Емірати, Катар, Ємен, Оман), він становить від 4 до 12 [24].

У рамках Глобальної стратегії і цілі попередження випадків запобіжної материнської смерті до 2030 р. ВООЗ рекомендує:

- подолання нерівності у доступності та якості медико-санітарних послуг у галузі репродуктивного здоров'я, здоров'я матерів і новонароджених;
- забезпечення загального охоплення послугами охорони здоров'я для всеосяжної медико-санітарної допомоги у сфері репродуктивного здоров'я;
- подолання всіх причин материнської смертності, репродуктивної і материнської захворюваності та пов'язаної з нею інвалідності;
- зміцнення систем охорони здоров'я шляхом збору надійних даних з метою реагування на потреби та пріоритети жінок і дівчаток;
- забезпечення підзвітності для підвищення якості допомоги і справедливості [5].

Ймовірно пошук шляхів вирішення проблеми МС повинен базуватись на аналізі вітчизняних чинників МС, а також на глобальних рекомендаціях ВООЗ на основі аналізу світових проблем, що стоюється України.

Висока МС у деяких районах світу зумовлена про-явами нерівності у доступі до якісної медичної до-помоги та свідчить про розрив між багатими та бідними. У 2020 р. КМС становив 430 випадків на 100 тис. народжених живими у країнах із низьким рівнем доходу порівняно з 12 випадками на 100 тис. народжених жи-вими у країнах із високим рівнем доходу.

Гуманітарні кризи, збройні конфлікти та їхні на-слідки ускладнюють досягнення прогресу у змен-шенні тягаря МС. У 2020 р. відповідно до «рейтингу слабкості держав» [29] до категорій, що викликають «вкрай серйозну тривогу» і «серйозну тривогу», було віднесено дев'ять країн (у порядку зменшення рівня тривоги): Ємен, Сомалі, Південний Судан, Сирій-ська Арабська Республіка, Демократична Республі-ка Конго, Центральноафриканська Республіка, Чад, Судан та Афганістан. У цих країнах КМС у 2020 р. варіював від 30 випадків (Сирійська Арабська Рес-публіка) до 1223 випадків (Південний Судан).

Середнє значення КМС у країнах, що виклика-ють вкрай серйозну тривогу, у 2020 р. становило 551 випадок на 100 тис. народжених живими, що вдвічі перевищує середньосвітовий показник. У країнах із низьким рівнем доходу жінкам загрожує підви-щений ризик материнської смерті протягом життя. Ризик материнської смерті протягом життя – й-мовірність того, що 15-річна дівчина протягом подаль-шого життя помре через причину, пов'язану з мате-ринством. Він становить 1 до 5300 у країнах із ви-соким рівнем доходу та 1 до 49 у країнах із низьким рівнем доходу [20].

Випадки материнської смерті відбуваються вна-слідок ускладнень, що виникають під час вагітності та після пологів. Більшість таких ускладнень розви-ваються у період вагітності та піддаються профілак-тиці чи лікуванню. У деяких випадках ускладнення виникають до настання вагітності, але посилюються у період гестації, особливо якщо вони не отримують належної уваги медичних фахівців під час надання допомоги жінці. Найбільш поширеними ускладнен-нями, що призводять до 75% всіх випадків материн-ської смерті, є [30]:

- сильна кровотеча (переважно післяпологова);
- інфекції (переважно післяпологові);
- високий артеріальний тиск під час вагітності (прееклампсія та еклампсія);
- післяпологові ускладнення;
- наслідки небезпечного абортів.

До факторів, які перешкоджають жінкам в отри-манні медичної допомоги під час вагітності та поло-гів або звернення по таку допомогу, належать [31]:

- слабкість систем охорони здоров'я, яка є причи-ною таких явищ, як: неякісне надання допомо-ги, у тому числі в обстановці неповажного, не-уважного та грубого поводження; незадовільна кваліфікація медичних працівників; недостатня

забезпеченість основними медичними виробами; низька підзвітність системи охорони здоров'я;

- такі соціальні детермінанти, як рівень доходу, можливість здобуття освіти, расова та етнічна приналежність, що створюють додатковий ри-зик для деяких підгруп населення;
- згубні гендерні норми та/або прояви гендерної нерівності, що призводять до зневаги до прав жінок і дівчат, у тому числі їхнього права на отримання безпечних, якісних та доступних за вартістю послуг у галузі охорони сексуального та репродуктивного здоров'я;
- зовнішні фактори, що сприяють дестабілізації чи ослабленню систем охорони здоров'я, зокре-ма зміна клімату та гуманітарні кризи.

Для покращення показників материнського здоров'я необхідно виявляти та усувати як медико-санітарні, так і суспільні фактори, що обмежують до-ступність якісних послуг з охорони здоров'я матерів.

З метою подолання проблем МС ВООЗ ставить наступні завдання:

- усунення проявів нерівності у доступності та якості послуг з охорони репродуктивного здоров'я, здоров'я матерів та новонароджених;
- забезпечення загального охоплення комплекс-ною медичною допомогою з метою охорони репродуктивного здоров'я, здоров'я матерів та новонароджених;
- протидія всім факторам, що спричиняють ма-теринську смерть, захворювання, пов'язані зі станом репродуктивної системи та материн-ством, та зумовлену цим інвалідність;
- розширення можливостей систем охорони здоров'я для збору якісних даних, що дозволя-ють реагувати на потреби та пріоритети жінок та дівчаток;
- забезпечення підзвітності для підвищення якості допомоги та зміцнення принципу справедливості.

## ВИСНОВКИ

Отже, в Україні спостерігається негативна ситу-ація з коефіцієнтом материнської смертності (МС). Основними причинами високих показників МС в Україні є: недосконалість системи охорони здоров'я щодо формування репродуктивного здоров'я у під-літків, втрата потенціалу системи планування сім'ї, недостатній рівень доступності українських жінок до послуг з охорони репродуктивного здоров'я, низь-кий рівень організації перинатальної допомоги та її ефективності, відсутність системи моніторингу за виконанням критеріїв якості клінічних протоколів, а також недостатній рівень соціально-економічного забезпечення населення.

Упровадження заходів Глобальної стратегії і цілі ВООЗ щодо попередження випадків запобіжної ма-теринської смерті до 2030 р. сприятиме зниженню МС: підвищення доступності та якості медико-сані-тарних послуг в охороні здоров'я матерів і новона-роджених; у сфері репродуктивного здоров'я та пла-нування сім'ї; профілактика причин МС; зміцнення систем охорони здоров'я [32–42].

## Відомості про авторів

**Жилка Надія Яківна** – д-р мед. наук, проф., проф., кафедра акушерства, гінекології та перинатології, Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ; тел.: (067) 790-85-85. *E-mail: zhyllka.nadya@gmail.com*  
ORCID: 0000-0003-0732-1141

**Щербінська Олена Станіславівна** – д-р мед. наук, доц., проф., кафедра акушерства, гінекології та медицини плода, Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ; тел.: (067) 507-27-27. *E-mail: 703alena@gmail.com*  
ORCID: 0000-0002-5401-7110

**Нецкар Ірина Петрівна** – канд. мед. наук, доц., кафедра акушерства, гінекології та перинатології, Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ; тел.: (097) 965-19-65. *E-mail: netskar19doctor@gmail.com*  
ORCID: 0000-0003-4162-7179

## Information about the authors

**Zhyllka Nadiya Ya.** – MD, PhD, DSc, Professor, Professor, Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv; tel.: (067) 790-85-85. *E-mail: zhyllka.nadya@gmail.com*  
ORCID: 0000-0003-0732-1141

**Shcherbinska Olena S.** – MD, PhD, DSc, Associate Professor, Professor, Department of Obstetrics, Gynecology and Fetal Medicine, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv; tel.: (067) 507-27-27. *E-mail: 703alena@gmail.com*  
ORCID: 0000-0002-5401-7110

**Netskar Iryna P.** – MD, PhD, Associate Professor, Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv; tel.: (097) 965-19-65. *E-mail: netskar19doctor@gmail.com*  
ORCID: 0000-0003-4162-7179

## ПОСИЛАННЯ

- Hoyert DL, Division of Vital Statistics. Maternal Mortality Rates in the United States [Internet]. National Center for Health Statistics; 2021. Available from: <https://www.cdc.gov/nchs/data/hestat/maternal-mortality/2021/maternal-mortality-rates-2021.pdf>.
- World Health Organization. International statistical classification of diseases and related health problems, 10th revision (ICD-10). Fifth edition, 2016. [Internet]. Geneva: WHO; 2009. Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/246208>.
- Hoyert DL, Division of Vital Statistics. Maternal mortality rates in the United States, 2020 [Internet]. NCHS Health E-Stats; 2022. Available from: <https://www.cdc.gov/nchs/data/hestat/maternal-mortality/2020/maternal-mortality-rates-2020.htm>.
- Xu J, Murphy SL, Kochanek KD, Arias E. Mortality in the United States, 2021. NCHS Data Brief. 2022;(456):1-8.
- World Health Organization. Global Strategy for Women's, Children's and Adolescents' Health (2016-2030): Early Childhood Development: Report by the Director-General. World Health Organization. [Internet]. Geneva: WHO; 2018. Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/276426>.
- World Health Organization. Global issues on the agenda. Healthcare [Internet]. Geneva: WHO; 2020. Available from: <https://www.un.org/en/global-issues/health>
- Every Woman Every Child. Saving lives, protecting futures: Progress report on the Global Strategy for Women's and Children's Health. New York: United Nations; 2015. 112 p.
- World Health Organization. Family planning/contraception methods [Internet]. Geneva: WHO; 2020. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/family-planning-contraception>.
- Kantorová V, Wheldon MC, Ueffing P, Dasgupta ANZ. Estimating progress towards meeting women's contraceptive needs in 185 countries: A Bayesian hierarchical modelling study. PLoS Med. 2020;17(2):e1003026. doi: 10.1371/journal.pmed.1003026.
- United Nations, Department of Economic and Social Affairs, Population Division. Family Planning and the 2030 Agenda for Sustainable Development [Internet]. New York: United Nations; 2019. Available from: [https://www.un.org/en/development/desa/population/publications/pdf/family/familyPlanning\\_Data-Booklet\\_2019.pdf](https://www.un.org/en/development/desa/population/publications/pdf/family/familyPlanning_Data-Booklet_2019.pdf).
- The Allan Guttmacher Institute. Family Planning Can Reduce High Infant Mortality Levels [Internet]. The Allan Guttmacher Institute; 2002. Available from: [https://www.guttmacher.org/sites/default/files/report\\_pdf/fib\\_2-02.pdf](https://www.guttmacher.org/sites/default/files/report_pdf/fib_2-02.pdf).
- Estimates by WHO, UNICEF, UNFPA, World Bank Group, UNDESA/Population Division. Levels and Trends of Maternal Mortality [Internet]. 2020. Available from: <https://mmr2020.srhr.org>.
- ICC 10-AM International Statistical Classification of Ailments and Controversial Health Problems. Ten revision. Australian modification. Volume 4 / WHO. Kyiv; 2001. 163 p.
- World Health Organization. Trends in maternal mortality 2000 to 2020: estimates by WHO, UNICEF, UNFPA, World Bank Group and UNDESA/Population Division [Internet]. Geneva: WHO; 2023. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240068759>.
- World Health Organization. Maternal mortality per 100,000 live births according to clinical data [Internet]. Geneva: WHO European Office; 2022. Available from: [https://gateway.euro.who.int/ru/indicators/hfa\\_95-1215-maternal-deaths-per-100-000-live-births-according-to-clinical-data/](https://gateway.euro.who.int/ru/indicators/hfa_95-1215-maternal-deaths-per-100-000-live-births-according-to-clinical-data/).
- Kochanek KD, Xu J, Arias E. Mortality in the United States, 2019. NCHS Data Brief. 2020;(395):1-8.
- Hoyert DL, National Center for Health Statistics (U.S.). Maternal mortality rates in the United States, 2019 [Internet]. NCHS Health E-Stats; 2020. Available from: <http://dx.doi.org/10.15620/cdc:103855>.
- Health Care Crisis: Maternal Mortality Hits Highest Level in Years [Internet]. Electronic publication «Focus»; 2023. Available from: <https://focus.ua/uk/technologies/555605-krizis-zdravohhraneniya-materinska-smertnost-dostigla-vysochayshego-urovnya-zapovednie-gody>.
- Minino AM, Hedegaard H. Drug poisoning mortality, by state and by race and ethnicity: United States, 2019 [Internet]. NCHS Health E-stats; 2021. doi: 10.15620/cdc:103967.
- World Health Organization. Материнская смертность [Internet]. Geneva: WHO; 2023. Available from: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/maternal-mortality>.
- Hoyert DL, Minio AM. Maternal Mortality in the United States: Changes in Coding, Publication, and Data Release, 2018. Natl Vital Stat Rep. 2020;69(2):1-18.
- World Health Organization. In Europe and North America, the maternal mortality rate increased by 17 percent [Internet]. Geneva: WHO; 2023. Available from: <https://news.un.org/ru/story/2023/02/1437942>.
- Zhilka N.A., Kudrya A.V. Maternal mortality trends in Ukraine and its main factors. Medical case. 2018;3-4:146-53.
- World Health Organization. Maternal mortality ratio per 100,000 live births [Internet]. Geneva: WHO. Available from: <https://www.who.int/data/gho/indicator-metadata-registry/imr-details/26>.
- Center for Medical Statistics of the Ministry of Health. State of health of the female population in Ukraine in 2015. Kyiv: Ministry of Health of Ukraine, State University «Center for Medical Statistics of the Ministry of Health of Ukraine; 2015. 261 p.
- Center for Medical Statistics of the Ministry of Health. Statistical data 1991-2016 [Internet]. Kyiv: Ministry of Health of Ukraine, State University «Center for Medical Statistics of the Ministry of Health of Ukraine; 2016. Available from: <http://medstat.gov.ua>.
- Zabolotko VM, editor. Monitoring the state of health of the mother and child. Maternity care and information about newborns. Analytical and statistical handbook. Kyiv; 2022. 87 p.
- World Health Organization. State of inequality: reproductive, maternal, newborn and child health [Internet]. Geneva: WHO; 2015. Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/164590>.
- Fragile States Index. Global Data [Internet]. 2020. Available from: <https://fragilestatesindex.org/data>.
- Say L, Chou D, Gemmill A, Tunçalp Ö, Moller AB, Daniels J, et al. Global causes of maternal death: a WHO systematic analysis. Lancet Glob Health. 2014;2(6):e323-33. doi: 10.1016/S2214-109X(14)70227-X.
- World Health Organization. SDG Global Database gives you access to data on more than 210 SDG indicators for countries across the globe [Internet]. Geneva: WHO, Department of Economic and Social Affairs. Available from: <https://unstats.un.org/sdgs/indicators/database/>.

32. World Health Organization. Global Acceleration of Actions in the Interest of Adolescent Health: Guidelines for Implementation in Countries [Internet]. Geneva: WHO; 2019. Available from: <https://knowledge.org.ua/ru/globalnoe-uskorenienie-dejstvij-v-interesah-zdorovja-podrostkov-aa-ha-rukovodstvo-po-osushhestvleniju-v-stranah-rezjume>.
33. United Nations Department of Economic and Social Affairs, Population Division World Family Planning 2020 Highlights: Accelerating action to ensure universal access to family planning (ST/ESA/SER.A/450). United States: United Nations; 2020. 46 p.
34. World Health Organization, Johns Hopkins, United States Agency for International Development. Family Planning: A Global Handbook for Providers [Internet]. Geneva: WHO; 2018. Available from: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/260156/9780999203705-eng.pdf?sequence=1>.
35. World Health Organization. Coronavirus disease (COVID-19): Pregnancy, childbirth and the postnatal period. [Internet]. Geneva: WHO; 2022. Available from: <https://www.who.int/news-room/questions-and-answers/item/coronavirus-disease-covid-19-pregnancy-and-childbirth>.
36. Demographic and Health Surveys (DHS). Program has collected, analyzed, and disseminated accurate and representative data on population, health, HIV, and nutrition through more than 400 surveys in over 90 countries [Internet]. 2023. Available from: <https://dhsprogram.com>.
37. UNICEF. 7th round of MICS. Official launch at the side event to the UN Statistical Commission. Multiple Indicator Cluster Surveys [Internet]. 2023. Available from: <https://mics.unicef.org>.
38. World Health Organization. Sexual and Reproductive Health and Research (SRH). Our vision is the attainment by all people of the highest possible level of sexual and reproductive health [Internet]. Geneva: WHO; 2023. Available from: [https://www.who.int/teams/sexual-and-reproductive-health-and-research-\(srh\)](https://www.who.int/teams/sexual-and-reproductive-health-and-research-(srh)).
39. World Health Organization. WHO announces the first meeting of the Hemoglobinopathies Guideline Development Subgroup. [Internet]. Geneva: WHO; 2023. Available from: <https://www.who.int/news/item/14-05-2023-meeting-hemoglobinopathies-subgroup-for-who-recommendations-on-screening-and-management-of-ncds>.
40. World Development Indicators database [Internet]. Washington, DC. Available from: <https://databank.worldbank.org/source/world-development-indicators>.
41. United Nations. World Economic Situation and Prospects 2022 [Internet]. United States: United Nations; 2022. Available from: <https://desapublications.un.org/file/728/download>.
42. Bill & Melinda Gates Foundation. Global Progress and Projections for Maternal Mortality [Internet]. Available from: <https://www.gatesfoundation.org/goalkeepers/report/2022-report/progress-indicators/maternal-mortality/>.

*Стаття надійшла до редакції 12.04.2023. – Дата першого рішення 19.04.2023. – Стаття подана до друку 31.05.2023*

# Доказові основи етіопатофізіології та превентивного клінічного менеджменту нудоти та блювання вагітних

В. І. Медведь<sup>1</sup>, С. І. Жук<sup>2</sup>, Д. Г. Коньков<sup>3</sup>, С. К. Літвінов<sup>3</sup>, О. Л. Очеретна<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О. М. Лук'янової НАМН України, м. Київ

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

<sup>3</sup> Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова

Нудота та блювання, або ранній токсикоз, є поширеним розладом під час гестації, на який страждають до 80% вагітних. Тяжка форма відома як надмірне блювання вагітних (НБВ) і є виснажливим та потенційно небезпечним для життя захворюванням під час вагітності, що пояснюється невинною нудотою та/або блюванням; характеризується втратою маси тіла, недоїданням та зневодненням, підвищує ризик несприятливих наслідків для матері та дитини.

Без методичного втручання досвідчених клініцистів можуть розвинути небезпечні для життя ускладнення. Ефективні профілактичні та лікувальні стратегії НБВ вимагають розуміння як патофізіологічних, так і психосоціальних факторів, усвідомлення потенційних ризиків та ускладнень, а також проактивного оцінювання та методів лікування з використанням інноваційних клінічних інструментів. НБВ характеризується зневодненням, електролітним і метаболічним дисбалансом, а також дефіцитом харчування, що може стати приводом до госпіталізації. Тяжкість нудоти та блювання під час вагітності можна оцінити за допомогою унікальної кваліфікації блювання під час гестації (шкала PUQE-24), яка продемонструвала відносно точну оцінку способу життя пацієнтки, включаючи години сну.

Для якісної диференціальної діагностики необхідні цілеспрямований збір анамнезу та обстеження, оскільки діагноз цього стану переважно визначається клінічно. Лабораторні дослідження є корисними інструментами для оцінювання таких ускладнень, як електролітний або метаболічний дисбаланс чи ураження нирок. Крім того, вони допомагають визначити етіологію у рефрактерних випадках.

Гіпотези, які сприяють розумінню патогенезу НБВ, ґрунтувались на підставі асоціацій, які є причинно-наслідковими, послідовними або випадковими. Необхідно докласти багато зусиль, щоб точно встановити ці взаємозв'язки у рамках добре спланованих досліджень. НБВ є найпоширенішим показанням до госпіталізації у першій половині вагітності. Виявлено численний дефіцит поживних речовин, таких, як дефіцит тіаміну, який може призвести до енцефалопатії Верніке, дефіцит вітаміну К і тяжка гіпокаліємія.

Примітно, що окрім зазначених вище фізичних ускладнень, НБВ також асоціюється з психологічними несприятливими наслідками. Хоча це було пов'язано з серйозними ускладненнями, мало відомо про його прогностичні фактори.

Метою даного систематичного огляду був пошук та критичне оцінювання досліджень, які визначали пріоритетні напрямки клінічного менеджменту блювання вагітних, виходячи з диференціації та патофізіологічної складової, аналіз профілю безпеки нефармакологічних засобів, що були використані для профілактики розвитку наведеної вище гестаційної патології та роз'яснення ефективної стратегії міжпрофесійної команди для покращення координації догляду та результатів у вагітних із нудотою та блюванням.

Проведений систематичний пошук даних по базах MEDLINE, ISI Web of Science, PubMed, Scopus, Google Scholar, Cochrane Database of Systematic Reviews й Database of Abstracts of Reviews of Effects та публікацій у фахових виданнях України за 2010–2023 рр.

Основним результатом було прогнозування виникнення блювання вагітних та НБВ, ефективності превентивного втручання, зменшення або припинення нудоти/блювання; кількості епізодів блювання; тривалості госпіталізації. Вторинні результати включали інші показники ефективності превентивної стратегії, несприятливі результати для матері/плода/неонатального періоду, показники якості життя та економічні витрати. Профілактичні заходи: імбир, точковий масаж/голковколвання, дієта, гіпнотерапія. Економічна оцінка стратегій профілактики урахувала й перинатальні результати. Терапевтичні стратегії, насамперед інфузійна терапія, будуть нами розглянуті та проаналізовані у наступному огляді.

Представлені в оглядах результати доказової медицини можуть бути використані при створенні клінічної настанови, протоколу, консенсусу або клінічних рекомендацій стосовно клінічного менеджменту нудоти, блювання вагітних та НБВ.

**Ключові слова:** вагітність, блювання вагітних, надмірне блювання вагітних, кетонурія, кетоз, шкала PUQE-24, зневоднення, акупунктура, енцефалопатія Верніке, імбир, гіпнотерапія, перинатальна патологія, ентодермальний рак, гіпотиреоз, трофобластична хвороба.

## The evidence bases of etiopathophysiology and preventive clinical management of nausea and vomiting in pregnancy

V. I. Medved, S. I. Zhuk, D. H. Konkov, S. K. Litvinov, O. L. Ocheretna

Nausea and vomiting, or early toxicosis, is a common disorder during pregnancy, affecting up to 80% of pregnant women. The severe form is known as excessive vomiting of pregnancy – hyperemesis gravidarum (HG) and is a debilitating and potentially life-threatening illness during pregnancy which is characterized by persistent nausea and/or vomiting, weight loss, malnutrition and dehydration, increases the risk of adverse maternal and perinatal outcomes.

Without the methodical intervention of experienced clinicians, life-threatening complications can develop. Effective prevention and treatment strategies for HG require an understanding of both pathophysiological and psychosocial factors, awareness of potential risks and complications, and proactive assessment and treatment methods using innovative clinical tools. HG is characterized by dehydration, electrolyte and metabolic imbalance, as well as nutritional deficiency, which can lead to hospitalization. The severity of nausea and vomiting during pregnancy can be assessed using the Unique Gestational Vomiting Qualification (scale PUQE-24), which has been shown to be a relatively accurate assessment of the patient's lifestyle, including hours of sleep.

For high-quality differential diagnosis, a focused anamnesis collection and examination are necessary, since the diagnosis of this condition is mainly determined clinically. Laboratory tests are useful tools for evaluating complications such as electrolyte or metabolic imbalances or kidney damage. In addition, they help to determine the etiology in refractory cases.

Hypotheses that contribute to the understanding of the pathogenesis of HG have been based on associations that are causal, sequential, or coincidental. Much efforts are needed to precisely establish these relationships in well-designed studies. HG is the most common indication for hospitalization in the first half of pregnancy. Numerous nutrient deficiencies have been identified, such as thiamine deficiency, which can lead to Wernicke's encephalopathy, vitamin K deficiency, and severe hypokalemia.

It is noteworthy that, in addition to the above-mentioned physical complications, HG is also associated with psychological adverse consequences. Although it has been associated with serious complications, little is known about its prognostic factors. The purpose of this systematic review was to find and critically evaluate studies that determined the priority areas of clinical management of vomiting in pregnant women, based on the differentiation and pathophysiological component, the analysis of the safety profile of non-pharmacological agents to prevent the development of the above-mentioned gestational pathology, and the clarification of an effective strategy of interprofessional teams to improve care coordination and outcomes in pregnant women with nausea and vomiting.

A systematic data search was carried out in the databases MEDLINE, ISI Web of Science, PubMed, Scopus, Google Scholar, Cochrane Database of Systematic Reviews and Database of Abstracts of Reviews of Effects and publications in professional publications of Ukraine for 2010–2023.

The main result was the prediction of the occurrence of vomiting in pregnant women and HG, the effectiveness of preventive intervention, the reduction or cessation of nausea/vomiting; the number of episodes of vomiting; duration of hospitalization. Secondary outcomes included other parameters of preventive strategy effectiveness, adverse maternal/fetal/neonatal outcomes, quality of life measures, and economic costs. Preventive measures: ginger, acupressure/acupuncture, diet, hypnotherapy. The economic evaluation of prevention strategies also took into account perinatal outcomes. Therapeutic strategies, primarily infusion therapy, will be reviewed and analyzed by us in the following review.

The results of evidence-based medicine presented in the reviews can be used in the creation of a clinical guideline, protocol, consensus or clinical recommendations regarding the clinical management of nausea, vomiting of pregnancy and HG.

**Keywords:** pregnancy, vomiting of pregnancy, hyperemesis gravidarum, ketonuria, ketosis, scale PUQE-24, dehydration, acupuncture, Wernicke's encephalopathy, ginger, hypnotherapy, perinatal pathology, endodermal cancer, hypothyroidism, trophoblastic disease.

Нудоту та блювання під час вагітності, або ранній токсикоз (РТ), діагностують у 80,0% вагітних. РТ характеризується різним ступенем тяжкості симптомів, які зазвичай виникають на 5–6-у тижні вагітності, і в більшості випадків зникають до кінця I триместра [1–3]. До 90,0% вагітних здебільшого відчують нудоту.

Інші дослідження зазначають, що приблизно від 27,0 до 30,0% жінок відчують лише нудоту, тоді як блювання може спостерігатися у 28–52,0% усіх вагітностей. Проте для більшості з них достатньо превентивного лікування для запобігання переходу звичайного РТ у тяжкий варіант патології і надмірне блювання вагітних (НБВ), яке уражає 0,6–3,2% жінок [35].

Немає загально визнаного моменту, від якого нудота та блювання вагітних переходить у НБВ. Останнє асоціюється з різноманітними метаболічними порушеннями, такими, як вуглеводне виснаження, зневоднення або електролітний дисбаланс [78]. Окрім цього, тяжкі симптоми НБВ зумовлюють серйозне психосоціальне навантаження, що призводить до депресії, тривожності та навіть до термінації вагітності. РТ та НБВ є найпо-

ширенішим показанням до госпіталізації у першій половині вагітності та у якості причини госпіталізації під час вагітності поступається лише передчасним пологам.

Клінічно НБВ є діагнозом виключення, що характеризується тривалою та тяжкою нудотою і блюванням, зневодненням, кетонурією та/або кетонемією, втратою понад 5% маси тіла. Немає єдиних загальноприйнятих діагностичних критеріїв цього стану, але, як правило, вони визначаються ступенем тяжкості/тривалості нудоти та блювання. Слід підкреслити роль міждисциплінарної команди у профілактиці та лікуванні НБВ.

Незважаючи на те що РТ та НБВ є поширеними проблемами у вагітних, досліджень, сфокусованих на патогенезі, бракує. Причина може полягати у тому, що РТ часто вважається нормальним й самообмежувальним станом, але тягар РТ та НБВ значною мірою недооцінюється. Згідно з останніми дослідженнями, більшість клінічних випробувань та інших досліджень, пов'язаних з НБВ, підвищують обізнаність та підтримку вагітних, що є критично важливим для подальших зусиль щодо вирішення цієї проблеми [45].



Доведено, що НБВ негативно впливає на здоров'я та самопочуття жінки, яка страждає від втрати маси тіла, дефіциту харчування, ацидозу та кетонуриї, втоми, розчарування, образи і депресії. Ці жінки повідомляють про значне погіршення якості свого життя: нездатність піклуватися про себе, своїх дітей та сім'ю, працювати та спілкуватися. Ці симптоми інколи спонукають жінок розглядати питання про переривання вагітності або уникати наступної вагітності після НБВ [40].

У 1956 р. комісія, призначена Американськими фармацевтичними та хімічними радами, вперше визначила НБВ як рефрактерне блювання та групу розладів, включаючи зміни електролітного балансу, втрату маси тіла  $\geq 5\%$ , кетоз та кетонурию, неврологічні розлади, пошкодження печінки, крововиливи у сітківку та нирки.

Міжнародне консенсусне визначення НБВ (2019 р.) передбачає такі характеристики: симптоми починаються на ранніх термінах вагітності (до 16 тиж гестації); нудота та блювання, принаймні одне з яких сильне; неможливість нормально їсти та/або пити; значно обмежена повсякденна діяльність. Ознаки дегідратації (втрата маси тіла, дефіцит електролітів) вважаються визначальними для НБВ [21].

J. N. Robinson із співавторами (1998) повідомляли, що порушення харчування вагітної внаслідок НБВ може призвести до дефіциту вітаміну К, що своєю чергою може спричинити порушення згортання крові [67]. Крім того, НБВ потенційно пов'язане з багатьма серйозними ускладненнями, включаючи енцефалопатію Верніке (наслідок дефіциту вітаміну  $B_1$ ), гостру печінкову та ниркову недостатність, розрив стравоходу, пневмоторакс, пізніше – прееклампсію, відшарування плаценти і затримку росту плода. Інші несприятливі наслідки включають передчасні пологи, малий для гестаційного віку плід, електролітні порушення, які можуть призвести до серцевої аритмії, нервово-м'язові та ниркові ускладнення, тиреотоксикоз та навіть смерть жінки [9, 21, 45].

Наведені в огляді дослідження виявили докази того, що деякі методи профілактики (імбир, точковий масаж, дієта, голкорексфлексотерапія, гіпноз) були кращими, ніж плацебо, у разі наявності помірних симптомів нудоти та блювання під час вагітності, але є небагато даних, або контрверсійні думки, щодо ефективності лікування РТ та НБВ [3, 35, 47, 49, 74].

Отже, представлений тут огляд літератури має на меті:

- визначити пріоритетні напрямки клінічного менеджменту блювання вагітних, виходячи з диференціації та патофізіологічної складової,
- провести оцінювання профілю безпеки нефармакологічних засобів, що використовуються для профілактики даної гестаційної патології та її ускладнень,
- навести ефективні стратегії міжпрофесійної команди для покращення якості догляду за вагітними із нудотою та блюванням і, в остаточному підсумку, материнських та перинатальних результатів вагітності.

**Джерела даних.** Рандомізовані контрольовані дослідження були виявлені шляхом пошуку в електронних базах даних MEDLINE, EMBASE, Кумулятивний індекс суміжної медичної літератури, Кокранівський

центральный реестр контрольованих випробувань, база даних суміжної та додаткової медицини, наукове цитування Index, Social Sciences Citation Index, Scopus, Conference Proceedings Index, NHS Economic Evaluation Database, Health Economic Evaluations Database, China National Knowledge Infrastructure, Cochrane Database of Systematic Reviews і Database of Abstracts of Reviews of Effects та публікації у фахових виданнях України. Проводили пошук з початку 2010 р. до лютого 2023 р. Акушерські розділи були перевірені вручну, як і веб-сайти відповідних організацій.

**Методологія огляду.** Основним критерієм, що його враховували у знайдених джерелах, була ефективність превентивного втручання, визначена динамічною тяжкістю загального стану, зменшенням кількості епізодів або тривалості нудоти/блювання; припиненням блювання; кількістю днів госпіталізації. Вторинні результати включали такі показники ефективності втручання, як несприятливі результати для матері/плода/новонародженого, якість життя та економічні витрати. Профілактичні заходи включали: імбир, точковий масаж/голковколювання, дієта, гіпноотерапія. Економічна оцінка стратегій профілактики враховувала перинатальні результати.

Консенсус усіх авторів був використаний для прийняття остаточного рішення під час вибору рекомендацій. Будь-який конфлікт, який виникав, вирішувався після обговорення з усіма авторами.

### Етіологія та патофізіологія НБВ

Існують фактори ризику РТ та НБВ під час вагітності. Деякі дослідники відзначають, що захворюваність на НБВ була на 40% вищою у жінок віком до 20 років, жінок, які народжували вперше, жінок з освітою  $< 12$  років, некурців та жінок із ожирінням. Деякі суперечливі чинники, такі, як сімейний дохід, паритет і використання оральних контрацептивів до вагітності, також можуть бути пов'язані з тяжкістю ступеня НБВ [45]. Повідомлялося, що частота НБВ у І триместрі багатоплідної вагітності вище порівняно з одноплідними вагітностями [19].

Збільшення маси плаценти в умовах молярної або багатоплідної вагітності асоціюється з вищим ризиком виникнення НБВ. Крім того, жінки з нудотою та блюванням поза вагітністю через вживання препаратів, що містять естроген, мають порушення координації або мігрені в анамнезі, піддаються більшому ризику виникнення нудоти та блювання під час вагітності. Деякі дослідження також свідчать про вищий ризик НБВ у жінок, які мають родичів першого ступеня, наприклад, мати або сестра, що страждали на гіперемезис вагітних.

Хоріонічний гонадотропін людини (ХГЛ) є гормоном вагітних, що виділяється клітинним шаром плацентарного цитотрофобласта та пов'язаний із ростом плода і різними функціями плаценти, матки та плода [30]. ХГЛ вважається важливим фактором у патогенезі НБВ. Така думка, в основному, ґрунтується на збігу піків вироблення ХГЛ та симптомів НБВ на 12 та 14 тиж вагітності [11].

Проспективні дослідження повідомили, що рівень ХГЛ у сироватці крові був значно вищий у пацієток із НБВ, ніж за звичайного РТ. Припускають, що ХГЛ може провокувати розвиток НБВ шляхом стимулю-

вального впливу на гіперсекрецію у верхніх відділах травного тракту. Проте слід обережно ставитися до наявності причинно-наслідкового зв'язку, тому що насправді роль ХГЛ у патогенезі НБВ досі не з'ясована, а крім того, інші стани з високим рівнем ХГЛ, наприклад хоріокарцинома, не проявляються блюванням, і деякі вагітні з високим рівнем ХГЛ у сироватці крові не скаржаться на блювання [23].

Дослідники виявили, що у деяких пацієток є мутація у позаклітинному домені рецепторів, що робить їх чутливими навіть до нормального рівня ХГЛ у сироватці крові [68]. Крім того, з'ясовано, що високі рівні ХГЛ пов'язані із затримкою росту плода та передчасними пологами, тоді як РТ та НБВ, ймовірно, справляють протективний ефект щодо передчасних пологів. Це робить малоімовірним те, що ХГЛ є єдиним фактором, який сприяє патогенезу НБВ [82]. Спеціальні генетичні дослідження не знайшли доказів зв'язку НБВ з ХГЛ або його рецептором [64].

Рівень естрадіолу підвищується на початку гестації та знижується пізніше, віддзеркалюючи типовий перебіг нудоти та блювання під час вагітності. Одне дослідження повідомило про позитивний зв'язок між нудотою та блюванням та рівнем естрогенів у сироватці крові матері [74]. Вважається, що підвищений вміст стероїдного гормону у сироватці крові спричинює зниження моторики кишечника та спорожнення шлунка, що своєю чергою змінює рН травного тракту та стимулює розвиток субклінічної інфекції *Helicobacter pylori* (*H. pylori*).

Однак в огляді, який включає 17 досліджень, виявлено, що лише п'ять з них продемонстрували позитивну кореляцію між РТ та концентрацією естрогенів [26]. Крім того, час піку вмісту естрогену та НБВ не узгоджується – РТ та НБВ досягають піку у I триместрі, тоді як рівень естрогену досягає максимуму у III триместрі [45]. З огляду на те, що потенційна роль естрогену, за даними якісно проведених досліджень, суперечлива, напевно чи він відіграє роль в етіології НБВ.

Клініцистам добре відома висока функціональність жовтого тіла у I триместрі, що пов'язана із високим рівнем прогестерону, тому вони постулюють зв'язок між високим рівнем прогестерону та НБВ [23]. Цей факт можна пояснити дією прогестерону на сфінктери, зокрема розслабленням нижнього сфінктера стравоходу [23, 80]. Однак М. F. Verberg із співавторами згадували, що деякі ятрогенні процеси підвищують рівень прогестерону, але не призводять до підвищення частоти НБВ, наприклад, вагітність, під час якої прогестерон вводять для підтримки лютеїнової фази, або вагітність із кількома жовтими тілами, яка настала шляхом контрольованої стимуляції яєчників. Це свідчить про те, що високий рівень прогестерону (ендогенного чи екзогенного) як такий може не спричинювати НБВ [80].

Але ген рецептора прогестерону було пов'язано з виникненням НБВ у загальногеномному дослідженні асоціації та дослідженні реплікації, яке надає докази того, що сигнальний шлях прогестерону може бути пов'язаний з НБВ без аномальних рівнів самого гормону [20]. Необхідно провести більше порівняльних і молекулярних досліджень, щоб визначити роль прогестерону у генезі РТ та НБВ.

Серотонін відіграє власну роль у патогенезі блювання через вплив на ЦНС і травний тракт. Хоча А. Borgeat із співавторами виявили, що вагітні з РТ та НБВ не мають високих рівнів серотоніну у сироватці крові, роль антисеротонінових препаратів у блюванні, спричиненому хіміотерапією, та їхня ефективність при НБВ є двома переконливими доказовими фактами, які підтверджують цей зв'язок [10].

На ранніх термінах вагітності фізіологічна стимуляція щитоподібної залози іноді призводить до транзиторного тиреотоксикозу. Біохімічний гіпертиреоз (підвищений рівень вільного тироксину та/або пригнічений тиреотропний гормон) був діагностований у 66,0% пацієток із НБВ. Гормони щитоподібної залози можуть відігравати посередницьку роль у багатьох складних механізмах, необхідні подальші дослідження, щоб вивчити їх.

Аномальний функціональний тест щитоподібної залози не вимагає лікування тиреостатичними препаратами та зникає у міру зменшення гіперемезису. Справжній тиреотоксикоз може проявлятися на ранніх термінах вагітності. Дискримінаційні ознаки, що дозволяють відрізнити це від гестаційного гіпертиреозу, включають наявність тремору, екзофтальму, зоба з бруїтом та тиреостимулюючих антитіл [35]. R. Wilson із співавторами припустили, що високий рівень гормонів щитоподібної залози, антитіла до щитоподібної залози та високий вміст ХГЛ не можуть бути причиною блювання [83].

Деякі дослідники розглядають TNF- $\alpha$  як фактор патогенезу НБВ. У сироватці крові вагітних із наведеною патологією було виявлено підвищені концентрації вільної ДНК у клітинах плода, що призводило до гіперактивної імунної відповіді та пошкодження трофобласта у матері. Існує припущення, що саме гіперактивована імунна система матері зумовлює НБВ [75]. TNF- $\alpha$  може впливати на клітини трофобласта під час ранньої вагітності, щоб зменшити секрецію ХГЛ [45].

На сьогодні неясно, чи є високі рівні TNF- $\alpha$  у пацієток з НБВ причиною або наслідком надмірного блювання. Однак оскільки НБВ є самообмежувальним станом, підвищення цих, здавалося б, випадкових імунних факторів може бути ланкою компенсаторної відповіді, яка обмежує її прогресування. Додаткові дослідження навряд чи дозволять вирішити ці проблеми, а ресурси, призначені для з'ясування етіології, краще зосередити на іншому [80].

Відомо, що під час вагітності нижній сфінктер стравоходу розслабляється через підвищення рівнів естрогену та прогестерону. Це призводить до почастішання симптомів гастроєзофагеального рефлюксу (ГЕР) під час вагітності. Слід нагадати, що одним із симптомів ГЕР є нудота. Дослідження, що вивчають зв'язок між ГЕР та блюванням під час вагітності, повідомляють про суперечливі результати [35].

Було виявлено, що більшість вагітних з НБВ є серопозитивними щодо інфекції *H. pylori*, тоді як не існує зв'язку між серопозитивністю щодо інфекції *H. pylori* та тривалістю симптомів НБВ. У 2018 р. А. Гоумен із співавторами встановили, що НБВ може призводити до значного збільшення окисного навантаження та де-

якого зниження антиоксидантної здатності слини. Це може бути результатом інфекції *H. pylori*, й таку інфекцію частіше діагностували у жінок із поганою гігієною ротової порожнини. Загалом інфекція *H. pylori* може посилити симптоми РТ або НБВ, але з досліджень незрозуміло, чи може ерадикація *H. pylori* до вагітності істотно знизити ризик виникнення НБВ [27].

Вагітні з психологічними розладами схильні до несприятливих наслідків для здоров'я, включаючи РТ та НБВ [59]. На сьогодні у 17 дослідженнях виявлено, що несприятливі психологічні фактори пов'язані з даною патологією вагітності. Можливі несприятливі психологічні фактори включали депресію, тривожність, розлади настрою та стрес. Було встановлено закономірність, за якою жінки з блюванням під час вагітності відчували значне покращання загального стану після депресії, тривожності та стресу. До III триместра рівень психологічного стресу у жінок, які мали НБВ, був навіть нижчим, ніж у контрольній групі. Це спостереження свідчило про те, що значна частина психологічного дистресу НБВ є самообмеженою [31].

Продемонстровано підвищений ризик гіперемезису вагітних серед жінок, члени родини яких також мали гіперемезис вагітних. Два гени – GDF15 та IGFBP7 – потенційно пов'язані з розвитком гіперемезису вагітних [35]. Наявність НБВ в анамнезі асоційована з підвищеним ризиком рецидиву під час наступних вагітностей, що важливо для оцінювання ризику, консультування пацієнток та лікування.

Крім того, визначають кілька факторів, які можуть змінювати ризик рецидиву НБВ, включаючи термін вагітності на момент встановлення діагнозу і тяжкість захворювання під час першої вагітності. Ризик рецидиву був значно вищий під час другої вагітності для пацієнток, у яких перша вагітність призвела до пологів на 32–36-у тижнях та  $\geq 37$  тиж вагітності [23].

Відповідно до попереднього аналізу Д. Г. Конькова [2016], до факторів ризику виникнення надмірного блювання у вагітних належать:

- зниження маси тіла напередодні вагітності;
- попередня вагітність, що ускладнилася міхуровим заносом (ВР 3,3; 95% ДІ: 1,6–6,8);
- друга вагітність (ВР 26,4; 95% ДІ: 24,2–28,7);
- гіпертиреоз (ВР 4,5; 95% ДІ: 1,8–11,1);
- цукровий діабет (ВР 2,6; 95% ДІ: 1,5–4,7);
- психічні розлади та захворювання (ВР 4,1; 95% ДІ: 3,0–5,7);
- шлунково-кишкові розлади (ВР 1,5; 95% ДІ: 1,8–3,6);
- інфекція *H. pylori* (ВР 3,32; 95% ДІ: 2,25–4,90);
- бронхіальна астма (ВР 1,5; 95% ДІ: 1,2–1,9).

Також простежувався певний асоціативний зв'язок між розвитком НБВ та багатоплідністю; пієлонефри- том та іншою інфекцією сечовивідних шляхів; депресією або тривожністю; незапланованою вагітністю; надмірною масою тіла; молодим віком; обтяженим алергологічним анамнезом; обмежувальною дієтою (наприклад, виключення лактози, вегетаріанство або дефіцит поживних речовин); фінансовим та іншим ситуативним стресом; культурною ізоляцією, віддаленням від країни походження та від чоловіка або сім'ї [1].

### Диференціальний діагноз

Діагноз РТ та НБВ є клінічним та переважно діагнозом виключення. Перелік можливих діагнозів у пацієнток із подібними симптомами досить великий. Відповідно до клінічної настанови Morgannwg University (2022) та огляду S. A. Lowe та співавторів (2022), захворювання, які мають бути виключені у процесі диференціальної діагностики, такі [49, 85].

- синдром подразненого кишечника;
- гепатит;
- порушення обміну речовин (наприклад, діабетичний кетоацидоз, порфірія, хвороба Аддісона);
- рефлюкс-езофагіт;
- гастрит;
- запальні захворювання кишечника;
- холелітіаз;
- гастроезофагеальний рефлюкс;
- доброякісна внутрішньочерепна гіпертензія;
- виразкова хвороба;
- гормонозалежна пухлина гіпофіза;
- апендицит;
- гіперпаратиреоз;
- гіпертиреоз;
- перекрут кістки яєчника;
- пієлонефрит;
- малярія;
- непрохідність кишечника;
- вестибулярна дисфункція.

Інші акушерські проблеми у I триместрі включають позаматкову вагітність, яка, швидше за все, включає біль у животі, синкопе або вагінальні кровотечі, що також може бути оцінено за допомогою акушерського ультразвуку та рівня бета-ХГЛ.

Поява нудоти та блювання через дев'ять тижнів має викликати занепокоєння щодо альтернативних діагнозів. Прееклампсія, HELLP (гемоліз, підвищений рівень печінкових ферментів і низький рівень тромбоцитів) та гостра жирова дистрофія печінки під час вагітності зазвичай з'являються наприкінці II або III триместра вагітності. Неакушерські причини нудоти та блювання також можуть виникати під час вагітності, і їх слід завжди урахувати, пам'ятаючи, що вагітні пацієнтки мають більш високий ризик згорання крові; отже, діагнози, які призводять до ішемії або утворення тромбу, можуть бути більш поширеними під час вагітності.

Слід враховувати такі шлунково-кишкові причини, як гастроентерит, непрохідність тонкої кишки, гастропарез, виразкова хвороба, холецистит, панкреатит, гепатит та апендицит. Пієлонефрит, інфекції сечовивідних шляхів, камені у нирках та перекрут яєчників також можуть включати блювання. Метаболічні порушення, такі, як діабетичний кетоацидоз, гіпертиреоз й гіперпаратиреоз, можуть мати схожі симптоми. Неврологічні розлади, такі, як мігрень, внутрішньочерепний крововилив, псевдопухлина головного мозку та тромбоз венозних синусів, також можуть спричинювати блювання, але, ймовірно, супроводжуватимуться головним болем або неврологічним дефіцитом. Психіатричні розлади, такі, як тривожність і депресія, також можуть призвести до блювання, токсичного проковтування та ішемії міокарда [35].

Тривале вживання канабісу може сприяти виникненню циклічного блювання, відомого як синдром канабіноїдної гіперемезії (СКГ) [5]. Опис цього синдрому є відносно недавнім, а сам СКГ все ще недостатньо вивченим або належним чином визнаним [63, 69]. СКГ є періодичним синдромом, насамперед серед деяких регулярних споживачів канабісу з високою частотою та дозою, і має три фази:

1) продромальна – симптоми включають нудоту, особливо рано-вранці, біль у животі та страх перед блюванням, але режим харчування нормальний;

2) гіпереметична – симптоми включають інтенсивне, постійне, рецидивне або циклічне блювання, яке часто супроводжується зневодненням; наслідки тривають у більшості випадків 1–2 дні, але іноді до 7–10 днів;

3) одужання – повне зникнення симптомів і повернення до нормальної харчової поведінки [24].

До 2015 р. СКГ, який вважали відносно рідкісним, діагностували приблизно у 6% пацієток, які звернулися до відділення невідкладної допомоги з повторним блюванням. Однак кількість діагностованих випадків зростає у країнах з легалізованим вживанням канабісу через значну подібність між симптомами у продромальній фазі та поширеною «ранковою нудотою», відносно низьку поширеність НБВ та небажання вагітних повідомляти про вживання канабісу. Саме тому СКГ можна легко сплутати з нудотою та блюванням іншої етіології, гіперемезисом та синдромом циклічного блювання [41].

Слушними є рекомендації інших клініцистів та дослідників стосовно того, що СКГ слід розглядати у диференціальному аналізі випадків атипової або резистентної НБВ [41]. На сьогодні СКГ включено до рекомендованої американською спільнотою акушерів-гінекологів диференціальної діагностики НБВ як «Різні стани: токсичність або непереносимість лікарських засобів» [32, 33].

Скринінг на ранніх термінах вагітності на вживання канабісу має бути запроваджений та проведений у

спосіб, що базується на доказах, без засудження, пояснюючи, що лікарі знають про переконання людей щодо канабісу як природного протиблювотного засобу та парадоксальні ефекти, які відчувають вагітні. Крім того, якщо симптоми можуть бути частково спричинені вживанням канабісу, ефективне лікування буде дещо іншим. Для вагітних доступні дійсні інструменти скринінгу з доброю чутливістю та відповідною прогностичною цінністю, якщо потрібні стандартизовані інструменти [16].

### Класифікація та діагностичні тести

Критерії для діагностики включають блювання, яке спричиняє значне зневоднення (про що свідчить кетонурія або порушення електролітного балансу) і втрату маси тіла (найчастішим маркером для цього є втрата щонайменше 5% маси тіла пацієнтки до вагітності) в умовах вагітності, без будь-якої іншої основної патологічної причини блювання. Значна чутливість живота, органів малого таза або вагінальна кровотеча повинні спонукати до обстеження для встановлення альтернативних діагнозів.

Клінічна кваліфікація РТ та НБВ достатньо умовна та суб'єктивна, складна в інтерпретації та може обмежено використовуватися на практиці (табл. 1).

Модифікована шкала PUQE-24 була розроблена для застосування під час вагітності, що дозволяє оцінити ступінь тяжкості РТ та НБВ. Саме на підставі оцінки за шкалою PUQE-24, у якій враховуються три параметри – нудота, блювання та блювотні позиви, відбувається подальше надання допомоги (табл. 2). Ця шкала може бути використана і для оцінювання стану пацієнта у динаміці при проведенні лікування.

Відповідно до клінічної настанови Австралійської спільноти акушерів-гінекологів, нудота, блювання та/або позиви до блювання, що спричинені вагітністю, із появою симптомів у I триместрі без альтернативного діагнозу за шкалою PUQE-24 поділяються за ступенем

Таблиця 1

Клінічна класифікація блювання вагітних [1]

Симптом	Ступінь тяжкості блювання		
	Легкий	Помірний	Тяжкий
Частота блювання на добу	3–5 разів	6–10 разів	11-15 разів та частіше
Частота пульсу, за 1 хв	80–90	90–100	> 100
Систолічний АТ, мм рт.ст.	120-110	110–100	< 100
Зниження маси тіла на тиждень, кг	1–3 (до 5% вихідної маси)	3–5 (1–1,5 кг на тиждень, 6-10% вихідної маси)	Понад 5 кг (2–3 кг на тиждень, >10% вихідної маси)
Підвищення температури тіла до субфебрильних показників	Відсутнє	Спостерігається рідко	Спостерігається часто (у 35% хворих)
Жовтяничність склер і шкірних покривів	Відсутня	У 5–7% хворих	У 20–30% хворих
Гіпербілірубінемія	Відсутня	21–40 мкмоль/л	21–60 мкмоль/л
Сухість шкірних покривів	+	++	+++
Випорожнення	Щодня	Раз на 2–3 доби	Затримка випорожнення
Діурез, мл	>800	800-700	< 700
Кетонурія	-/+	+, ++, +++ (періодично у 20-30% пацієток)	+++ , ++++ (у 70–100% пацієток)

Примітка. +, ++, +++ – Ступінь вираженості симптомів.

**Модифікована шкала оцінки вираженості нудоти та блювання у вагітних PUQE-24 [84]**

Як довго Ви відчували нудоту, неприємні відчуття чи біль у шлунку протягом останніх 24 год?				
Не було	≥ 1 год	2–3 год	4–6 год	> 6 год
1 бал	2 бали	3 бали	4 бали	5 балів
Чи було у Вас блювання та скільки разів протягом останніх 24 год?				
Не було	1–2 рази	3–4 рази	5–6 разів	> 6 разів
1 бал	2 бали	3 бали	4 бали	5 балів
Скільки разів у Вас були позиви, які не призвели до блювання?				
Не було	1–2 рази	3–4 рази	5–6 разів	> 6 разів
1 бал	2 бали	3 бали	4 бали	5 балів
Інтерпретація: легкий ступінь – ≤ 6 балів; помірний ступінь – 7–12 балів; тяжкий ступінь – ≥ 13 балів.				

тяжкості на: легкий = 4–6 балів; середній = 7–12 балів і тяжкий ≥ 13 [48].

Пацієнтки з легкою та помірною нудотою і блюванням під час вагітності (показник за шкалою PUQE-24 ≤ 12), у яких симптоми не є підозрілими щодо НБВ чи іншого діагнозу, не потребують дообстеження. Збір анамнезу та фізикальне обстеження мають бути спрямовані на визначення альтернативних діагнозів. Фізичне обстеження повинно включати оцінювання температури тіла, маси тіла, пальпацію живота на чутливість та ознаки перитонізму, а також ригідності шиї та ознак підвищеного внутрішньочерепного тиску, якщо анамнез свідчить про причину симптомів з боку центральної нервової системи.

Ознаки, що підтверджують діагноз дегідратації, включають зниження тургору шкіри, сухість слизових оболонок, зменшення виділення сечі, зниження концентрації сечі та постуральне зниження артеріального тиску [48]. Оцінювання повинно включати аналіз сечі для перевірки кетонурії та питомої ваги на додаток до загального аналізу крові та вмісту електролітів.

Підвищення рівня гемоглобіну або гематокриту може бути наслідком гемокоцентрації на тлі зневоднення. Значне зневоднення може призвести до гострого ураження нирок, про що свідчать підвищення рівня креатиніну сироватки крові, азоту сечовини крові та зниження клубочкової фільтрації. На рівень калію, кальцію, магнію, натрію та бікарбонату можуть вплинути тривалі напади блювання та зменшене пероральне споживання рідини. Тести щитоподібної залози, ліпази та функції печінки також можуть бути завершені для визначення альтернативних діагнозів [35].

У жінок із тяжкою формою РТ (показник за шкалою PUQE-24 ≥ 13) або підозрою на НБВ при першому зверненні слід провести такі дослідження:

1. Натрій, калій, хлорид, бікарбонат, магній, сечовина та креатинін сироватки крові
2. Білірубін, аланінтрансаміназа, аспартатаміно-трансфераза, альбумін
3. Акушерське УЗД для виключення багатоплідної вагітності або гестаційної трофобластичної хвороби
4. Тести для виключення альтернативних діагнозів (сироватковий показник ХГЛ у якості вихідного,

якщо міхуровий занос запідозрений на УЗД, та ін.), якщо це зазначено

5. Тиреотропний гормон (ТТГ), якщо показано [38].

*Електроліти та функція нирок*

Вагітні з НБВ часто мають гіпонатріємію, гіпокаліємію, гіпохлоремію, гіпомагніємію та низький рівень сечовини у сироватці крові з метаболічним гіпохлоремічним алкалозом. За тяжкого перебігу може розвинути метаболічна ацидемія [15, 66]. Підвищення рівня креатиніну сироватки (>70 мкмоль/л) свідчить про значне зневоднення. Рідко може виникнути голодний кетоацидоз, що призводить до значного метаболічного порушення.

- Пацієнткам, які не потребують госпіталізації або лікування інфузійної терапії, рівень електролітів слід повторно вимірювати, лише якщо їхній стан погіршується.
- Для жінок, які потребують повторної інфузійної терапії або госпіталізації, рівень електролітів слід вимірювати щодня або рідше, якщо він стабільний після початку терапії.
- Кальцій (Ca) – гіперкальціємія є рідкісною, але потенційно виліковною причиною блювання.
- Жінкам з цукровим діабетом або іншими серйозними захворюваннями потрібен більш частий контроль рівня електролітів (принаймні щодня).

*Функціональні проби печінки*

- Рівні печінкових ферментів підвищені у 15–50% пацієнток із НБВ, але, як правило, вони менш ніж у чотири рази перевищують верхню межу норми [25].
- Дисфункція печінки найчастіше включає легке або помірне підвищення рівнів трансаміназ (>дво-, трилокального референсного діапазону для вагітності), однак підвищений рівень білірубину також може спостерігатися, хоча він нижчий зазвичай [25].
- Дисфункція печінки, як правило, швидко усувається із полегшенням симптомів РТ та НБВ [48].
- Якщо дисфункція печінкових ферментів у 4 рази перевищує верхню межу норми для вагітності, слід розглянути можливість проведення подальших досліджень.

*Дослідження функції щитоподібної залози*

- Жінки з РТ, які не відповідають діагностичним критеріям НБВ, не потребують вимірювання ТТГ.
- ТТГ слід вимірювати у жінок із рефрактерним до лікування РТ чи НБВ або із більш легкими симптомами, які мають ознаки та/або симптоми тиреотоксикозу.

*Апаратні дослідження*

- Необхідно виконати для діагностики для виключення багатоплідної вагітності, позаматкової вагітності та гестаційної трофобластичної хвороби ультразвукове акушерське обстеження, якщо це ще не було зроблено раніше.
- Магнітно-резонансна томографія може бути використана для оцінювання альтернативних діагнозів, таких, як гормонзалежна пухлина гіпофіза [35, 49].

**Тактика медичного персоналу та нефармакологічна профілактика**

Ранній токсикоз є настільки поширеною проблемою на ранніх термінах вагітності, що всі клінічні фахівці, включаючи акушерок, лікарів загальної практики, а також акушерів-гінекологів, повинні бути добре підготовлені для догляду за більшістю жінок із легкими або помірними симптомами (оцінка за PUQE-24 < 12 балів). Жінки часто звертаються й до фармацевтів – вони також можуть бути важливим джерелом інформації та порад щодо превентивного лікування [49].

Ретельний збір анамнезу у жінок із підозрюваною або підтвердженою РТ та НБВ повинен включати стан вагітності, передбачуваний термін вагітності, історію ускладнень під час попередніх вагітностей, частоту та тяжкість нудоти і блювання, будь-які втручання, зроблені для лікування їхніх симптомів, та результати спроб втручань. Фізичне обстеження повинно включати визначення показників артеріального тиску, частоти серцевих скорочень, сухості слизових оболонок, наповнення капілярів та тургору шкіри. Слід виміряти масу тіла пацієнтки для порівняння із попередньою та майбутньою масою тіла [35].

Одне дослідження цінності професійної підтримки (включаючи індивідуальну медико-санітарну освіту шляхом надання інформаційного буклета і телефонних дзвінків для підтримки) для жінок з РТ та НБВ продемонструвало зменшення тяжкості симптомів та дистресу і значне покращення якості життя ( $p < 0,05$ ) [46]. Незважаючи на те що не було суттєвої різниці між двома групами щодо збільшення маси тіла на 4-у тижні гестації, уважний емпатичний догляд є важливим аспектом цілісного лікування.

Клінічне обстеження та догляд за жінками з тяжким РТ або НБВ (балів за шкалою PUQE-24  $\geq 13$ ) повинні здійснюватися клініцистами, які мають досвід розпізнавання ознак та симптомів НБВ, а також ефективного лікування цього стану. Ці клініцисти мають бути визначені у кожному лікувальному закладі, де здійснюється догляд за вагітними. Залежно від місцевих ресурсів це може бути акушер, лікар (терапевт, лікар невідкладної допомоги чи гастроентеролог) або лікар загальної практики [48].

Доцільно також проконсультуватися з дієтологом для всіх жінок, які потребують стаціонарного лікування, а також для жінок із тривалими симптомами РТ, особливо якщо є ознаки недостатнього або неповноцінного харчування. Через дефіцит ресурсів доступ до досвідченого клініциста може бути обмежений, тому слід звернутись до досвідчених практикуючих лікарів через відповідний шлях направлення (наприклад до пологового будинку третього рівня) або за допомогою телемедицини [48].

Більшість жінок із показником за шкалою PUQE-24 < 13 можна лікувати амбулаторно. У жінок із тяжким РТ або НБВ (оцінка за шкалою PUQE-24  $\geq 13$ ) сама по собі медична допомога може бути недостатньою. Жінки з цукровим діабетом 1-го типу та іншими захворюваннями високого ризику (наприклад синдром короткої кишки) або ті, що потребують безперервного вживання основних пероральних препаратів (наприклад, тяжка епілепсія, після трансплантації), повинні бути госпіталізовані принаймні для початкового лікування та до тих пір, поки їхній стан не стабілізується [66].

Там, де це можливо, амбулаторні заклади денного перебування та послуги стаціонару вдома слід використовувати для жінок, які потребують інфузійної терапії та парентерального введення протиблювотних засобів, якщо вони не можуть вживати їх орально в умовах амбулаторії [48]. Амбулаторні послуги з лікування РТ та НБВ забезпечують швидкий й простий доступ до жінок із вираженою симптоматикою, мають потенційну перевагу для самостійного звернення [37]. Можливість отримати доступ до амбулаторних послуг замість госпіталізації в стаціонар є корисною для мінімізації збоїв та збереження доброзичливої атмосфери у сім'ї.

Одне дослідження встановило, що амбулаторна медична допомога була пов'язана з полегшенням симптомів у 89% жінок. Характеристики тих, хто не отримав амбулаторного лікування у цьому дослідженні, включали вищий середній бал за PUQE-24 на початку амбулаторного лікування, більш ранній гестаційний вік на початку НБВ та потребу у додатковому парентеральному введенні рідини під час амбулаторного лікування [49].

Рандомізоване дослідження з участю 98 жінок із РТ продемонструвало, що амбулаторне денне лікування за протоколами з переходом на внутрішньовенне введення рідини та протиблювотну терапію, знизило частоту госпіталізації та було задовільним для жінок, зареєстрованих у програмі [55].

Подальший аналіз корисності витрат підтвердив економічну ефективність організації денного догляду порівняно зі стаціонарним лікуванням [49]. За відсутності доступу до стаціонарних амбулаторних закладів денного перебування та стаціонару вдома необхідно розглянути альтернативні варіанти надання допомоги. Це може включати: застосування парентеральної регідратаційної терапії та/або протиблювотних засобів у відділеннях невідкладної допомоги місцевої лікарні; центрах загальної практики/сімейної медицини; приватних інфузійних центрах [48].

Під час амбулаторного лікування жінкам потрібен регулярний огляд, принаймні кожні 1–2 тиж, їхнім провідним клініцистом для забезпечення належного коригування та оптимізації призначеної терапії. Амбулаторна допомога під керівництвом акушерки була пов'язана з меншою кількістю годин госпіталізації, ніж звичайна госпіталізація (середня різниця (MD) 33,20, 95% ДІ: від 46,91 до 19,49) без різниці у кількісній оцінці блювання та нудоти (PUQE-24), рішенням про переривання вагітності, частотою викидня, випадками діагностики малого для гестаційного віку плода [8].

Жінкам із тяжким НБВ амбулаторного лікування може бути недостатньо, може знадобитися госпіталізація. Нещодавнє дослідження задокументувало, що 38% жінок були госпіталізовані у середньому через 11,2 доби після надання допомоги амбулаторно [60]. Було визначено три фактори, які передбачають повторну госпіталізацію: гестаційний вік < 9 тиж, тривалість госпіталізації понад 2 доби та НБВ під час попередньої вагітності.

Стационарне лікування необхідно жінкам із:

- серйозними порушеннями рівня електролітів, наприклад калію < 3,0 ммоль/л;
- значним порушенням функції нирок або гострим ураженням нирок: креатинін > 90 ммоль/л;
- коморбідними захворюваннями, наприклад цукровий діабет 1-го типу, погано контрольована епілепсія, після трансплантації або вагітні пацієнтки, які потребують значної імуносупресії;
- Недостатнім харчуванням/перманентною значною втратою маси, незважаючи на лікування або дієту, кетоацидозом;
- супутніми захворюваннями, що потребують стаціонарного лікування, наприклад інфекція.

Виписка зі стаціонару буде показана, коли пацієнтка може отримувати пероральну фармакотерапію, пероральне харчування та переносить зволоження порожнини рота [48].

У всіх випадках клініцист повинен повідомити пацієнтці та її родині чітко задокументований план поточного лікування, включаючи деталі терапії, заходи щодо повторного клінічного оцінювання та заходи щодо постійного антенатального догляду [49].

Хоча блювання вагітних є поширеним явищем, не всі жінки звертаються по допомогу. Перехресне дослідження на підставі веб-анкети отримало відповіді від 9113 жінок з усієї Європи, Північної Америки та Австралії щодо частоти нудоти та факторів, пов'язаних з лікуванням РТ та НБВ [29]. Серед цих жінок 17,9% використовували «звичайні ліки», а 8,3% – лікарські трави. Серед австралійських респондентів показники становили 24,0% та 21,7% відповідно.

У нещодавньому австралійському дослідженні лише 39,0% жінок використовували різне лікування блювання вагітних, з яких 15,0% – фармакотерапію, причому більшість використовували безрецептурні методи лікування, такі, як вітамін В6, імбир та «природні засоби» [48].

У численних систематичних оглядах намагалися оцінити неоднорідні та обмежені докази високого рівня щодо ефективності та безпеки лікування РТ та

НБВ [8, 54, 57]. Під час оцінювання результату лікування, динаміки зникнення РТ і НБВ та подальшого впливу на перинатальні наслідки слід урахувати несприятливі реакції на лікування, включаючи розлад кишечника, гастроєзофагеальний рефлюкс, седацію, симптоми неконтрольованого сечовипускання, а також вагінальні кровотечі, біль у животі та викидень.

Оскільки нудота та блювання дуже поширені під час вагітності, запропоновано такі нефармакологічні профілактичні стратегії.

### Відпочинок

Перший триместр вагітності часто пов'язаний із втомою, у той час, коли про вагітність часто не повідомляють публічно. У проспективному дослідженні за участю понад 7000 голландських жінок 44,0% з них описали щоденну втому, що було асоційовано із підвищенням частоти випадків нудоти під час вагітності [6]. Втручання для зменшення нудоти та втоми включають модифікацію режиму роботи, фізичні вправи, денний сон й більш раннє засинання увечері, однак даних щодо ефективності подібних методів недостатньо [13, 48].

### Дієта

Незважаючи на те що великі обсерваційні дослідження продемонстрували зміну кількості та якості раціону жінок з РТ та НБВ, немає даних про те, чи є це ефективним [17]. Екологічне дослідження в 21 країні повідомило про вищий рівень нудоти та блювання при більшому споживанні м'яса, молока та яєць, а також низькому споживанні зернових та бобових [14]. Однак жодне з цих досліджень не оцінювало результати дієти до вагітності для порівняння. До вагітності дієта з більш високим добовим споживанням насичених жирів підвищувала частоту госпіталізації через випадки блювання вагітних в американських жінок [48]. Вживання вітамінів пов'язують зі зниженим ризиком виникнення блювання у вагітних пацієнток, особливо НБВ [36, 49].

Стандартні рекомендації включають більш часте споживання невеликих порцій їжі з низьким вмістом жиру, переважно у першій половині доби, уникання молочних продуктів та залізовмісних пігулок, запобігання впливу запахів, які зумовлюють нудоту, заміну пренатальних вітамінів пацієнтки лише на вживання фолієвої кислоти [12]. Одне з досліджень продемонструвало, що білкова їжа може вибірково зменшити нудоту та шлункову повільну аритмію у I триместрі вагітності [48].

За потреби слід розглянути використання імбиру (250 мг перорально 4 рази на день) [35]. Профілактична терапія із використанням імбиру є простим, доступним, зручним та ефективним методом лікування нудоти та блювання під час вагітності. Імбир стимулює рух травного тракту, відтік слини, жовчі та шлункової секреції. Екстракти імбиру не тільки пригнічують ріст деяких штамів *H. pylori*, але також було встановлено, що один із його компонентів має подібну активність до антагоніста 5-HT<sub>3</sub>-ондансетрону щодо зменшення нудоти та блювання під час вагітності [51]. Безпечно використан-

ня 1000 мг імбиру на добу протягом 4 днів може полегшити симптоми нудоти та блювання у вагітних – цей ефект може бути зумовлений його антихолінергічними та антигістамінними властивостями [77].

У порівняльному дослідженні за участю 70 пацієнток Т. Vutyavanich із співавторами (2001) порівняли зміни ступеня нудоти між двома групами за допомогою точного тесту Фішера й продемонстрували, що імбир може ефективно полегшити тяжкість нудоти та блювання під час вагітності без значних побічних ефектів [81]. Крім того, F. Saberi із співавторами (2014) також встановили у контрольованому дослідженні, що імбир ефективно полегшує легку або помірну нудоту і блювання у вагітних у термінах до 16 тиж гестації [70].

У Кокранівському метабілізі R. C. Voelgel із співавторами (2018) повідомили, що використання імбиру для зменшення тяжкості нудоти та блювання протягом перших трьох місяців гестації було безпечним і кращим, ніж плацебо та піридоксин [8]. Проте Y. Hu із співавторами (2018) повідомили, що імбир може дещо зменшити вираженість загальних симптомів блювання вагітних, але він не мав значного впливу на блювання порівняно з плацебо [34].

Вражаючи те, що проведене опитування жінок із РТ та НБВ виявило, що 87% респонденток пробували імбир для полегшення симптомів, а 88% із них повідомили, що він був абсолютно неефективний; 51% респондентів поінформували, що їхні симптоми загострилися, а 82% – що вживання імбиру спричинило погіршення їхнього настрою, наприклад виникло почуття гніву, відсутності ефекту, ізоляції, провини та відчуття, що їх неправильно зрозуміли. Крім того, 79% жінок, яким медичний працівник рекомендував споживати імбир, повідомили, що це шкодить їхній довірі та впевненості у лікарі [18]. Тому необхідні додаткові дослідження, щоб продемонструвати ефективність імбиру в лікуванні нудоти та блювання під час вагітності.

Крім того, через відсутність досліджень безпеки при дозах >1000 мг/добу та через потенційну пригнічувальну дію на функцію тромбоцитів імбир не рекомендується вагітним, які отримують антикоагулянтну терапію [45].

### *Акупунктура/точковий масаж*

В англійських журналах доступно дуже мало досліджень щодо використання традиційної акупунктури для лікування РТ та НБВ. Лише два дослідження порівнювали акупунктуру з фіктивним лікуванням, або лікуванням плацебо, і жодне не виявило клінічно значущого полегшення симптомів [48]. Про жодні серйозні побічні ефекти від використання акупунктури не повідомлялося.

Стимуляція точки Р6 (Nei guan) на зап'ястку тисячоліттями використовувалася акупунктуристами для лікування нудоти та блювання з різних причин. Акупресурні браслети зазвичай використовують жінки, які відчувають нудоту на ранніх термінах вагітності. Однак опублікований у 2015 р. Кокранівський огляд 6 досліджень, у яких порівнювали точковий масаж з плацебо, не виявив загального значного зменшення симптомів у жінок [54].

Нещодавно у малайзійському дослідженні порівняли дві групи з 60 жінок, які були госпіталізовані з приводу помірної гіперемезії. Їх було рандомізовано для носіння акупресурних пов'язок або плацебо-пов'язок мінімум 12 год на день протягом трьох днів [4]. Це дослідження продемонструвало значне покращення показника за шкалою PUQE-24 на 3-й день у тих, хто був рандомізований у групу лікування (середнє  $\pm$  стандартне відхилення:  $4,40 \pm 0,63$  проти  $7,10 \pm 1,61$ ;  $p < 0,001$ ). Автори підкреслили важливість носіння акупресурної стрічки протягом мінімум 12 год на день. Цікаво, що більший відсоток жінок у групі плацебо були задоволені лікуванням (85%), ніж у групі лікування (72%;  $p < 0,8$ ) [48].

Механізм точкового масажу РС-6 при РТ та НБВ неясний, більшість жінок і медичних працівників залишаються скептичними щодо його переваг. A. Heazell із співавторами (2006) відзначали, що точковий масаж Р6 не зменшує потреби у протиблювотних препаратах, кількості інфузій або середньої тривалості госпіталізації порівняно з плацебо [28].

C. Smith із співавторами (2002) провели контрольоване випробування з використанням традиційної акупунктури із застосуванням групи акупунктурних точок у середній та верхній частині живота, акупунктури РС-6 й без акупунктури, спостерігаючи за тяжкістю нудоти та часом блювання. Через 4 тиж вони виявили, що акупунктура РС-6 була більш ефективною для зменшення нудоти та блювання у жінок, ніж традиційна акупунктура або відсутність акупунктури [73].

Подібним чином K. Sridharan із співавторами (2020) також встановили, що акупунктура зменшує нудоту та блювання у вагітних [74]. Крім того, у порівняльному дослідженні за участю 90 пацієнток Z. N. Mao із співавторами (2009) виявили, що після 7 днів лікування загальна ефективність у групі акупунктури становила 96,7%, а експериментальні результати продемонстрували, що акупунктура була швидкою, очевидною та без побічних ефектів стратегією терапії блювання під час вагітності [52].

У метабілізі PROSPERO було включено 16 досліджень, які охоплювали 1043 вагітності. Порівняно зі звичайним лікуванням акупунктура мала значно вищу ефективність (ВШ 8,11; 95% ДІ: 5,29–12,43;  $p < 0,00001$ ), коефіцієнт перетворення кетону у сечі (ВШ 1,36; 95% ДІ: 1,15–1,60;  $p = 0,0003$ ), швидкість позбавлення від нудоти та блювання (ВШ 26,44; 95% ДІ: 3,54–197,31;  $p = 0,001$ ) та відносно вищий рівень покращення споживання їжі (ВР 1,17; 95% ДІ: 1,01–1,36;  $p = 0,04$ ). Застосування акупунктури також скоротило час госпіталізації та знизило частоту переривання вагітності і зменшило кількість побічних ефектів.

Тим не менш, не спостерігалось жодних статистичних варіацій у зменшенні інтенсивності нудоти, епізодів блювання та симптомів слабкості, зниженні частоти рецидивів і нормалізації рівня калію у сироватці крові [50]. Проте за відсутності високоякісних рандомізованих досліджень переваги акупунктури у лікуванні нудоти та блювання на ранніх термінах вагітності залишаються скептичними. Згідно з метабілізом С. Liu із співавторами (2022), ні акупунктура, ні акупресура не були ефективними у лікуванні жінок з нудотою та блюванням під час вагітності [45].



### Гіпноз

Огляд 45 досліджень щодо використання гіпнозу для профілактики та лікування РТ не виявив якісних клінічних доказів його ефективності [56]. Результати дослідження S. E. Ozgunay із співавторами (2022) продемонстрували, що допоміжне застосування гіпнотерапії у пацієток з діагнозом НБВ значно зменшило вираженість нудоти та знизило частоту блювання порівняно з лише звичайним лікуванням. Також виявилося, що перебування у стаціонарі було коротшим у групі лікування порівняно з контрольною групою. Ці результати обнадійливі та свідчать про те, що доцільно та потенційно корисно включити додаткову гіпнотерапію у лікування НБВ [62].

Тематика оптимізації фармакологічного лікування, особливо інфузійної терапії, буде висвітлена у нашому наступному аналітичному огляді.

### Безпосередні та віддалені наслідки блювання вагітних

Нудота та блювання – поширений стан у вагітних, їхній спектр варіюється від легкої до помірної нудоти та блювання, а НБВ є патологічною формою, що зумовлює тяжкі клінічні наслідки. Лікування РТ та НБВ полягає в основному у симптоматичній терапії – від зміни дієти та пероральних протиблювотних препаратів до госпіталізації із призначенням інфузійної терапії та внутрішньовенним введенням антиеметиків. Більшість досліджень свідчать про те, що блювання вагітних не шкідливе для плода, але може значно погіршити якість життя пацієнтки під час вагітності [45].

Більшість жінок із НБВ мають підвищений ризик несприятливих наслідків вагітності, таких, як малий для гестаційного віку плід, низька маса тіла при народженні, передчасні пологи та низька 5-хвилинна оцінка за шкалою Апгар [40].

Неконтрольоване НБВ пов'язане зі збільшенням несприятливих наслідків у матері та плода, включаючи енцефалопатію Верніке (дефіцит вітаміну В1), геморагічний діатез (дефіцит вітаміну К), гостре ураження нирок і розрив стравоходу, а також значний вплив на емоційне та психологічне благополуччя. НБВ також може спричинити дисфункцію плаценти з підвищеним ризиком народження дитини з низькою масою тіла (ВШ 1,42; 95% ДІ: 1,27–1,58), передчасних пологів (ВШ 1,32, 95% ДІ: 1,04–1,68), передчасних пологів і прееклампсії (ВШ 2,09, 95% ДІ: 1,38–3,16) та відшарування плаценти (ВШ 3,07, 95% ДІ: 1,88–5,00) [49].

**Неврологічні ускладнення.** Пошук виявив 11 статей щодо тяжких неврологічних ускладнень НБВ, з яких чотири статті розглядали інсульт, дві статті були зосереджені на судом, три – на церебральному венозному тромбозі (ЦВТ), дві статті пов'язані з енцефалопатією Верніке (ЕВ), а дві статті зосереджені лише на ЕВ [65].

З 1 408 015 пологів були ідентифіковані 183 випадки перинатального інсульту та 170 випадків перипаритального внутрішньочерепного венозного тромбозу (ВЧТ). Ризик виникнення інсульту та ВЧТ у пацієток із НБВ був статистично значущим ( $p=0,009$ ) [43]. Важливо зазначити, що наявні обмежені докази щодо ризику виникнення судом у пацієток із НБВ. Крім

того, незважаючи на те що причиною їхнього виникнення є пошкодження головного мозку, можуть також бути задіяні інші фактори, включаючи колювання артеріального тиску, метаболічні розлади та інфекції [7].

ЦВТ є одним із найрідкісніших, але потенційно смертельних ускладнень НБВ. Він в основному спричинений такими станами: швидка корекція гіпонатріємії, алкоголізм, недостатнє харчування, опіки, гіпокаліємія, психогенна полідипсія (пацієнтки з шизофренією), цироз печінки і тяжкі електролітні та кислотнolужні розлади [72].

ЕВ є типом енцефалопатії, яка спричинена дефіцитом вітаміну В1. Це захворювання клінічно характеризується класичною тріадою – проблеми із зором, дезорієнтація та порушення рівноваги. Епідеміологічні дослідження є рідкісними та ненадійними, оскільки у >80% пацієток з ЕВ або діагноз не встановлений, або був встановлений хибний діагноз, що унеможливило розрахунок рівня захворюваності та смертності. ЕВ є найчастішим неврологічним ускладненням НБВ, про це повідомляли понад 70 статей за останні 60 років. Ці документи не включені до поточного огляду, оскільки всі вони були випадками. Сьогодні ЕВ можна легко діагностувати, лікувати, запобігти її розвитку та навіть вилікувати у тяжких випадках завдяки новим фармакологічним препаратам та індивідуальній терапії [61].

**Серцево-судинні ускладнення.** Існуючої літератури щодо серцево-судинних ускладнень внаслідок НБВ мало, більшість опублікованих статей є описами випадків. Стратегія пошуку виявила 7 статей з інформацією стосовно серцево-судинних ускладнень при НБВ: три звіти про випадки, пов'язані із шлуночковими аритміями. У всіх обговорювалися наслідки електролітного дисбалансу у сироватці крові, головним чином гіпокаліємія, серед яких: один звіт описував випадок подовження інтервалу  $Q-T$  та два випадки включали шлуночкову тахікардію; одне популяційне когортне дослідження, що оцінювало ризик розвитку прееклампсії; одне загальнонаціональне когортне дослідження з оцінкою подальшого довгострокового ризику розвитку серцево-судинної захворюваності матері та один випадок щодо значних коливань артеріального тиску [65].

Подовження інтервалу  $Q-T$  із подальшими злов'язними шлуночковими аритміями є станом, спричиненим дисбалансом електролітів у сироватці крові (переважно гіпокаліємією, але також гіпомагніємією та гіпокальціємією), який можна лікувати введенням протиблювотних засобів. Нудоту лікують антиеметичними препаратами, які можуть додатково подовжувати інтервал  $Q-T$  та зумовлювати появу злов'язних шлуночкових аритмій [58].

Зв'язок між НБВ та прееклампсією обговорювався у дослідженні M. Volin [9], який оцінював можливий зв'язок між НБВ протягом I чи II триместра вагітності та розладами плацентарної дисфункції, включаючи прееклампсію, відшарування плаценти, мертвородження. Протягом 13 років було включено 1 156 050 вагітностей. Результати продемонстрували, що у жінок із НБВ у I триместрі вагітності фіксували вищий ризик розвитку прееклампсії порівняно з тим, що

спостерігався в осіб з НБВ у II триместрі вагітності, які демонстрували підвищення ризику прееклампсії більш ніж у 2 рази (ВШ 2,09; 95% ДІ: 1,38–3,16).

Норвезьке когортне дослідження включало аналіз даних пацієнток із НБВ та без нього за період з 1967 до 2002 р. Ці випадки спостерігалися з 1994 до 2009 р., і були зареєстровані такі серцево-судинні наслідки: нелетальний інсульт, інфаркт міокарда або стенокардія та смерть від серцево-судинних захворювань. Автори підкреслили, що поширеність НБВ у когорті з 989 473 жінок становила 1,3%. Не було виявлено жодного зв'язку між НБВ та ризиком летальних або нефатальних серцево-судинних подій (скоригований коефіцієнт ризиків (HR) 1,08; 95% ДІ: 0,99–1,18). Лише ризик госпіталізації з приводу стенокардії виявився вищим у пацієнток із НБВ (HR 1,28; 95% ДІ 1,15–1,44). Ризик смерті внаслідок серцево-судинної патології суттєво не відрізнявся у пацієнток із та без НБВ (HR 0,73; 95% ДІ: 0,59–0,91) [22].

**Торакальні ускладнення.** Ця стратегія пошуку дала 8 статей, пов'язаних з торакальними ускладненнями НБВ, більшість з яких були описами випадків. Серед обраних статей були представлені докази щодо пневмотораксу, пневмомедіастинуму, розривів діафрагми та випадків венозного тромбоемболізму [65].

**Системні ускладнення.** Стратегія пошуку дала 17 статей, пов'язаних із системними ускладненнями НБВ, з яких дві статті стосувалися рабдоміолізу, одна – порфірії, три – електролітного дисбалансу, сім – дефіциту вітаміну К, дві – ендокринних ускладнень та дві – інфекційних ускладнень [65]. НБВ може призвести до гіповолемії та порушення електролітного балансу, що своєю чергою спричинює рабдоміоліз. Загалом у двох звітах це ускладнення описано у I триместрі вагітності [44].

Гіпонатріємія, гіпокаліємія, гіпохлоремія, гіпософатемія та дегідратація, спричинені НБВ, можуть впливати на інші параметри, включаючи подовження QRS, підвищення гематокриту, холестази печінки та цитоліз із підвищенням рівня трансаміназ, стеатоз печінки та гіпоальбуміємія [38].

Гіпокаліємія зазвичай спричинена дефіцитом поживних речовин у результаті втрати електролітів, зменшення об'єму позаклітинної рідини та активації ренін-ангіотензин-альдостеронової осі [39]. Автори наведеного вище дослідження повідомили про випадок нефрогенного нецукрового діабету (що характеризується поліурією з порушенням концентрації сечі) та рабдоміолізу (з підвищенням рівня креатинкінази) як наслідку електролітного дисбалансу з гіпокаліємією, яка спостерігалася під час тривалого НБВ.

Дефіцит вітаміну К рідко асоціюється з НБВ, але може спричинити серйозні ускладнення. А. S. Lane із співавторами (2015) повідомили, що ембріопатія з гіпоплазією носа була причинно пов'язана з НБВ [42]. Крім того, D. Shigemі із співавторами (2015) інформували про випадок НБВ, пов'язаний із внутрішньочерепним крововиливом плода [71]. Дефіцит вітаміну К є ускладненням недостатнього харчування та дисфункції печінки, пов'язаних із тривалим НБВ. У надзвичайно рідкісних випадках дефіцит вітаміну К може спричинити коагулопатію та внутрішньочерепний

крововилив у плода, що призводить до гідроцефалії та викидня.

У кількох звітах зроблено висновок про можливий зв'язок між НБВ і тяжкими ускладненнями у плода, включаючи гетеротопії сірої речовини, пов'язані з судомами та різними типами кісткових дисплазій, такими, як брахітелефалангічна хондродисплазія точкова, що відповідає фенотипу Біндера [65]. Транзиторний гестаційний тиреотоксикоз при НБВ є дуже поширеним із захворюваністю ~48%, а його тяжкість корелює зі значеннями ХГЛ у сироватці крові [76].

Підсумовуючи наведене, загрозливі для життя ускладнення надзвичайно рідкісні при НБВ. Найчастішими тяжкими ускладненнями є енцефалопатії, електrolітний дисбаланс та дефіцит вітаміну К. Низький рівень смертності пацієнток із НБВ за останнє десятиліття пояснюється високою ефективністю сучасної терапії, завдяки якій індивідуальне лікування кожного ускладнення можна проводити за допомогою сучасних рекомендацій.

Метою наступного систематичного огляду (2021) було синтезування наявних доказів обсерваційних досліджень про вплив НБВ на неонатальні результати. Його проводили відповідно до рекомендацій PRISMA, а оцінювання якості включених досліджень проводили за шкалою Ньюкасла–Оттави. Результати цього систематичного огляду свідчили про те, що поточні дані суперечливі щодо зв'язку між НБВ та несприятливими наслідками для новонароджених. Більшість досліджень, які вивчали зв'язок між НБВ та передчасними пологами, не виявили статистично значущих відмінностей. Одне дослідження встановило, що частота передчасних пологів була однаковою між групами, а три дослідження виявили позитивний зв'язок між НБВ та передчасними пологами [79].

Жінки з НБВ мали більший ризик розвитку ентодермального раку порівняно з жінками без наведеної патології вагітності – 5,8 проти 4,8 на 10 000 людинороків (ВР 1,36; 95% ДІ: 1,17–1,57), але не мезодермального або ектодермального раку. НБВ з метаболічним порушенням було більшою мірою пов'язане з раком ентодермального зародкового шару (ВР 1,97; 95% ДІ: 1,51–2,58), а саме – раком сечового міхура (ВР 2,49; 95% ДІ: 1,37–4,53), колоректальним раком (ВР 1,41; 95% ДІ: 1,08–1,84) та раком щитоподібної залози (ВР 1,43; 95% ДІ: 1,09–1,64) [53].

## ВИСНОВКИ

1. Нудота та блювання під час вагітності спостерігаються приблизно у 80% жінок і характеризуються різним ступенем тяжкості симптомів, які зазвичай з'являються на 5–6-у тижні вагітності.

2. Діагноз надмірного блювання вагітних встановлюють шляхом виключення інших причин. Воно характеризується тяжкою тривалою нудотою та повторним блюванням, призводить до дегідратації, електролітного дисбалансу та дуже часто – до госпіталізації.

3. Жінки, які вперше відчувають нудоту та починають блювати після 10 тиж гестації, найімовірніше мають альтернативний діагноз, а не нудота/блювання вагітних.

# Ксилат®

КОМПЛЕКСНИЙ ІНФУЗІЙНИЙ РОЗЧИН  
З АНТИКЕТОГЕННОЮ ДІЄЮ<sup>1</sup>

## Механізм антикетогенної дії

- Зменшує кількість жирних кислот, здатних окиснюватися до ацетил-КоА<sup>2</sup>
- Сприяє окисненню ацетил-КоА в циклі Кребса<sup>2</sup>
- Є джерелом енергії з інсулін-незалежним метаболізмом<sup>1</sup>
- Підсилює синтез глікогену в печінці, зменшуючи ліполіз на периферії<sup>1, 2</sup>
- Стимулює секрецію інсуліну<sup>3</sup>

КЕТОЗ  
АЦИДОЗ  
ДЕГІДРАТАЦІЯ  
ЕЛЕКТРОЛІТНІ ПОРУШЕННЯ

КСИЛІТОЛ  
НАТРІЮ АЦЕТАТ  
ЗБАЛАНСОВАНА  
ІНФУЗІЯ 6 – 10 МЛ/КГ  
ЗБАЛАНСОВАНИЙ  
КОМПЛЕКС  
ЕЛЕКТРОЛІТІВ



Режим дозування:  
6 – 10 мл/кг, 50 – 70 крапель за хвилину<sup>1</sup>

## Приклад розрахунку дози для дорослих

60 кг x 10 мл



= 600 мл

80 кг x 10 мл



= 800 мл

100 кг x 10 мл



= 1000 мл

Література: 1. Інструкція для медичного застосування препарату Ксилат. 2. Шлапак І.П., Галушко О.А. «Застосування комплексного препарату Ксилат при ускладненому перебігу цукрового діабету»// Мистецтво лікування. – травень 2007. – С.66. 3. Коновалов Е.П., Терлецький В.Н., Плячок А.А., Яковлев Б.Ф. Комплексный ксилитосодержащий инфузионный препарат Ксилат: клинико-экспериментальное обоснование и перспективы использования у больных острым панкреатитом// Мистецтво лікування. – 2005. – №7 (23). – С.28–31.

### КОРОТКА ІНСТРУКЦІЯ ДЛЯ МЕДИЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ ПРЕПАРАТУ КСИЛАТ<sup>1</sup>

**Склад:** 1 мл ксилітолу 50 мг, натрію ацетату тригідрату (у перерахунку на натрію ацетат) 2,6 мг, натрію хлориду 6 мг, кальцію хлориду дигідрат (у перерахунку на кальцію хлорид) 0,1 мг, калію хлориду 0,3 мг, магнію хлориду гексагідрату (у перерахунку на магнію хлорид) 0,1 мг; **Фармакотерапевтична група.** Кровозамінники і перфузійні розчини. Розчини електролітів. Електроліти в комбінації з іншими препаратами. Код АТС B05X A31. **Фармакологічні властивості.** Основними діючими речовинами в препараті є ксилітол і натрію ацетат. Ксилітол - п'ятиатомний спирт, який при введенні швидко включається в загальний метаболізм, надає виражену антикетогенну дію, є джерелом енергії з незалежним від інсуліну метаболізмом. Натрію ацетат відноситься до залужуючих засобів спільної дії. **Показання.** Для зменшення інтоксикації, поліпшення мікроциркуляції, для часткового покриття потреби у вуглеводах, що виникає при цукровому діабеті і при інших порушеннях утилізації глюкози. **Протипоказання.** Гіперосмолярна кома, анурія, набряки, крововилив у мозок, тромбоемболія, серцево-судинна декомпенсація, артеріальна гіпертензія III ст. **Спосіб застосування та дози.** Дорослим вводять внутрішньовенно крапельно зі швидкістю 50-70 крапель на хвилину. При хронічних і токсичних гепатитах - дорослим по 400 мл (5-6 мл/кг). Для парентерального харчування дорослим по 600-1000 мл (10-15 мл/кг). При травматичному, опіковому, післяопераційному і гемолітичному шоці - дорослим по 600-1000 мл (10-15 мл/кг). У передопераційний період і після різних хірургічних втручань дорослим в дозі 400-600 мл (6-10 мл/кг) щодня протягом 3 - 5 днів. При гострій кровотраті - дорослим по 1000 - 1400 мл (до 20 мл/кг). **Категорія відпуску. За рецептом.** Інформація для професійної діяльності медичних і фармацевтичних працівників. РС МОЗ України UA / 1070/01/01 №468 від 27.07.2015. **Перед застосуванням слід обов'язково ознайомитися з повною інструкцією для медичного застосування.**



4. Має бути розроблена тактика амбулаторного лікування жінок з цукровим діабетом, гіпер/гіпотиреозом, епілепсією або іншими наявними захворюваннями, на які можуть негативно вплинути нудота та блювання. За жінками з цукровим діабетом слід ретельно спостерігати, оскільки зневоднення підвищує ризик діабетичного кетоацидозу.

5. Ступінь тяжкості нудоти, блювання та надмірного блювання вагітних доцільно визначати за допомогою модифікованої 24-годинної шкали PUQE-24 (Unique Quantification of Emesis and Nausea при вагітності).

6. Немає жодних доказів, які б підтверджували ефективність дієтичних обмежень для полегшення симптомів, тому пацієнткам рекомендується лише уникати особистих провокаторів нудоти.

7. Під час планування вагітності та на ранніх термінах гестації всіх жінок слід запитувати про вживання ними наркотиків, включаючи марихуану та інші канабіоїди чи ліки, які використовують з немедичних причин.

8. Психологічна підтримка повинна бути запропонована усім вагітним із блюванням, наголошуючи на самообмежувальному характері стану.

9. Жінки з надмірним блюванням вагітних входять до групи ризику розвитку ентодермального раку у майбутньому.

**Конфлікт інтересів.** Автори заявляють, що дослідження проводилося за відсутності будь-яких комерційних чи фінансових відносин, які можна було б втлумачити як потенційний конфлікт інтересів.

### Відомості про авторів

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

ORCID: 0000-0002-4283-1211

**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: fetalmedic@ukr.net*

ORCID: 0000-0003-1565-8166

**Коньков Дмитро Геннадійович** – д-р мед. наук, проф., кафедра акушерства і гінекології № 1, Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова, тел.: (067) 935-12-12. *E-mail: drdiokonkov@gmail.com*

ORCID: 0000-0002-9375-7509

**Літвінов Сергій Костянтинович** – канд. мед. наук, доц., кафедра акушерства і гінекології № 1, Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова, тел.: (067) 430-64-23. *E-mail: litvinovsk@gmail.com*

ORCID: 0009-0000-0226-0074

**Очеретна Ольга Леонідівна** – канд. мед. наук, доц., кафедра нормальної фізіології, Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова; тел.: (097) 580-86-82. *E-mail: ocheretnaya77@gmail.com*

ORCID: 0000-0001-7895-2931

### Information about the authors

**Medved Volodymyr I.** – MD, PhD, DSc, Professor, Corresponding Member of the NAMS of Ukraine, Head of Department Internal Pathology of Pregnant Women, SI «O. M. Lukyanova Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology of the NAMS of Ukraine», Kyiv; tel.: (044) 483-61-67. *E-mail: vladimirmedved@ukr.net*

ORCID: 0000-0002-4283-1211

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

ORCID: 0000-0003-1565-8166

**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

**Litvinov Serhii K.** – MD, PhD, Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology N. 1, Vinnytsya National Pirogov Memorial Medical University; tel.: (067) 430-64-23. *E-mail: litvinovsk@gmail.com*

ORCID: 0009-0000-0226-0074

**Ocheretna Olha L.** – PhD, Associate Professor, Department of Human Physiology, Vinnytsya National Pirogov Memorial Medical University; tel.: (097) 580-86-82. *E-mail: ocheretnaya77@gmail.com*

ORCID: 0000-0001-7895-2931

### ПОСИЛАННЯ

- Konkov DG. Vomiting of pregnant women. *With Care Woman*. 2016;2(68):26-9.
- Konkov DH, Klyvak VV, Taran OA, Lastovetska OB. The modern clinical features of effective prevention of gestational and fetal pathology. *Reprod Endocrinol*. 2020;5(55):2937.
- American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Practice Bulletin No. 189: Nausea and vomiting of pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2018;131(1):e15-e30.
- Adlan AS, Chooi KY, Mat Adenan NA. Acupressure as adjuvant treatment for the inpatient management of nausea and vomiting in early pregnancy: A double-blind randomized controlled trial. *J Obstet Gynaecol Res*. 2017;43(4):662-8. doi: 10.1111/jog.13269.
- Albert K, Sivilotti MLA, Gareri J, Day A, Ruberto AJ, Hookey LC. Hair cannabinoid concentrations in emergency patients with cannabis hyperemesis syndrome. *CJEM*. 2019;21(4):477-81. doi: 10.1017/cem.2018.479.
- Bai G, Korlage IJ, Groen EH, Jaddoe WW, Mautner E, Raat H. Associations between Nausea, Vomiting, Fatigue and Health-Related Quality of Life of Women in Early Pregnancy: The Generation R Study. *PLoS One*. 2016;11(11):e0166133. doi: 10.1371/journal.pone.0166133.
- Beach RL, Kaplan PW. Seizures in pregnancy: diagnosis and management. *Int Rev Neurobiol*. 2008;83:259-71. doi: 10.1016/S0074-7742(08)00015-9.
- Boelig RC, Barton SJ, Saccone G, Kelly AJ, Edwards SJ, Berghella V. Interventions for treating hyperemesis gravidarum: a Cochrane systematic review and meta-analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2018;31(18):2492-505. doi: 10.1080/14767058.2017.1342805.
- Bolin M, Åkerud H, Cnattingius S, Stephansson O, Wikström AK. Hypereme-

- sis gravidarum and risks of placental dysfunction disorders: a population-based cohort study. *BJOG*. 2013;120(5):541-7. doi: 10.1111/1471-0528.12132.
10. Borgeat A, Fathi M, Valiton A. Hyperemesis gravidarum: is serotonin implicated? *Am J Obstet Gynecol*. 1997;176(2):476-7. doi: 10.1016/S0002-9378(97)70518-0.
11. Bustos M, Venkataraman R, Caritis S. Nausea and vomiting of pregnancy – What's new? *Auton Neurosci*. 2017;202:62-72. doi: 10.1016/j.autneu.2016.05.002.
12. Campbell K, Rowe H, Azzam H, Lane CA. The Management of Nausea and Vomiting of Pregnancy. *J Obstet Gynaecol Can*. 2016;38(12):1127-37. doi: 10.1016/j.jogc.2016.08.009.
13. Chandra K, Magee L, Einarson A, Koren G. Nausea and vomiting in pregnancy: results of a survey that identified interventions used by women to alleviate their symptoms. *J Psychosom Obstet Gynaecol*. 2003;24(2):71-5. doi: 10.3109/01674820309042804.
14. Chorlatos A, Haugen M, Iversen PO, Vikanes Å, Magnus P, Veierød MB. Nausea and vomiting in pregnancy: associations with maternal gestational diet and lifestyle factors in the Norwegian Mother and Child Cohort Study. *BJOG*. 2013;120(13):1642-53. doi: 10.1111/1471-0528.12406.
15. Chraïbi Z, Ouldamer L, Body G, Bacq Y. Hyperemesis gravidarum: a ten-year French retrospective study of 109 patients. *Presse Med*. 2015;44(1):e13-22. doi: 10.1016/j.lpm.2014.04.028.
16. Coleman-Cowger VH, Oga EA, Peters EN, Trocin KE, Koszowski B, Mark K. Accuracy of Three Screening Tools for Prenatal Substance Use. *Obstet Gynecol*. 2019;133(5):952-61. doi: 10.1097/AOG.0000000000003230.
17. Crozier SR, Inskip HM, Godfrey KM, Cooper C, Robinson SM; SWS Study Group. Nausea and vomiting in early pregnancy: Effects on food intake and diet quality. *Matern Child Nutr*. 2017;13(4):e12389. doi: 10.1111/mcn.12389.
18. Dean CR, O'Hara ME. Ginger is ineffective for hyperemesis gravidarum, and causes harm: an internet based survey of sufferers. *MIDIRS Midwifery Digest*. 2015;25:449-55.
19. Einarson TR, Piwko C, Koren G. Quantifying the global rates of nausea and vomiting of pregnancy: a meta analysis. *J Popul Ther Clin Pharmacol*. 2013;20(2):e171-83.
20. Fejzo MS, Sazonova OV, Sathirapongsasuti JF, Hallgrimsdóttir IB, Vaccic V, MacGibbon KW, et al. Placenta and appetite genes GDF15 and IGF1BP7 are associated with hyperemesis gravidarum. *Nat Commun*. 2018;9(1):1178. doi: 10.1038/s41467-018-03258-0.
21. Fejzo MS, Trovik J, Grooten IJ, Sridharan K, Roseboom TJ, Vikanes Å, et al. Nausea and vomiting of pregnancy and hyperemesis gravidarum. *Nat Rev Dis Primers*. 2019;5(1):62. doi: 10.1038/s41572-019-0110-3.
22. Fossum S, Næss Ø, Halvorsen S, Tell GS, Vikanes ÅV. Long-term cardiovascular morbidity following hyperemesis gravidarum: A Norwegian nationwide cohort study. *PLoS One*. 2019;14(6):e0218051. doi: 10.1371/journal.pone.0218051.
23. Gabra A, Habib H, Gabra M. Hyperemesis Gravidarum, Diagnosis, and Pathogenesis. *Crit Care Obst Gyne*. 2018;5(1):5.
24. Galvin SL, Coulson CC. Addressing cannabis consumption among patients with hyperemesis gravidarum. *AJOG Glob Rep*. 2023;3(2):100180. doi: 10.1016/j.xagr.2023.100180.
25. Goel A, Jamwal KD, Ramachandran A, Balasubramanian KA, Eapen CE. Pregnancy-related liver disorders. *J Clin Exp Hepatol*. 2014;4(2):151-62. doi: 10.1016/j.jceh.2013.03.220.
26. Goodwin TM. Nausea and vomiting of pregnancy: an obstetric syndrome. *Am J Obstet Gynecol*. 2002;186(5):S184-9. doi: 10.1067/mob.2002.122592.
27. Göymen A, Özdurak İ, Özkaplan ŞE, Şimsek Y, Avcı F, Akpak YK. The relationship between the helicobacter pylori seropositivity with systemic and local oxidative status and hyperemesis gravidarum: a pilot study. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2018;31(9):1204-08. doi: 10.1080/14767058.2017.1312328.
28. Heazell A, Thornycroft J, Walton V, Etherington I. Acupressure for the in-patient treatment of nausea and vomiting in early pregnancy: a randomized control trial. *Am J Obstet Gynecol*. 2006;194:815-20. doi: 10.1016/j.ajog.2005.08.042.
29. Heitmann K, Holst L, Lupattelli A, Maltepe C, Nordeng H. Treatment of nausea in pregnancy: a cross-sectional multinational web-based study of pregnant women and new mothers. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2015;15:321. doi: 10.1186/s12884-015-0746-2.
30. Heřman J, Rob L, Bobová H, Drochýtek V, Hruđa M, Pichlík T, et al. Histopathological and clinical features of molar pregnancy. *Ceska Gynekol*. 2019;84(6):418-24.
31. Hizli D, Kamalak Z, Kosus A, Kosus N, Akkurt G. Hyperemesis gravidarum and depression in pregnancy: is there an association? *J Psychosom Obstet Gynaecol*. 2012;33(4):171-5. doi: 10.3109/0167482X.2012.717129.
32. American College of Obstetricians and Gynecologists. Marijuana Use During Pregnancy and Lactation Number 722 (Replaces Committee Opinion No. 637, July 2015. Reaffirmed 2021) [Internet]. 2017. Available from: [https://www.acog.org/clinical/clinical-guidance/committee-opinion/articles/2017/10/marijuana-use-during-pregnancy-and-lactation?utm\\_source=redirect&utm\\_medium=web&utm\\_campaign=otn](https://www.acog.org/clinical/clinical-guidance/committee-opinion/articles/2017/10/marijuana-use-during-pregnancy-and-lactation?utm_source=redirect&utm_medium=web&utm_campaign=otn).
33. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Recommendations on Marijuana Use During Pregnancy and Lactation [Internet]. 2023. Available from: <https://www.obgproject.com/2023/01/23/acog-recommendations-on-marijuana-use-during-pregnancy-and-lactation/>
34. Hu Y, Amoah AN, Zhang H, Fu R, Qiu Y, Cao Y, et al. Effect of ginger in the treatment of nausea and vomiting compared with vitamin B6 and placebo during pregnancy: a meta-analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2022;35(1):187-96. doi: 10.1080/14767058.2020.1712714.
35. Jennings LK, Mahdy H. Hyperemesis Gravidarum. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK532917/>.
36. Källén B, Lundberg G, Aberg A. Relationship between vitamin use, smoking, and nausea and vomiting of pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2003;82(10):916-20.
37. Khan TN, Karpate S, Shehmar M. Hyperemesis day centre audit. *BJOG*. 2013;120(1):527-8.
38. Kochhar PK, Ghosh P. Ventricular tachycardia in a primigravida with Hyperemesis Gravidarum. *J Obstet Gynaecol Res*. 2018;44(7):1308-12. doi: 10.1111/jog.13651.
39. Kondo T, Nakamura M, Kawashima J, Matsumura T, Ohba T, Yamaguchi M, et al. Hyperemesis gravidarum followed by refeeding syndrome causes electrolyte abnormalities induced rhabdomyolysis and diabetes insipidus. *Endocr J*. 2019;66(3):253-8. doi: 10.1507/endocrj.EJ18-0496.
40. Koren G, Ornoy A, Berkovitch M. Hyperemesis gravidarum-Is it a cause of abnormal fetal brain development? *Reprod Toxicol*. 2018;79:84-8. doi: 10.1016/j.reprotox.2018.06.008.
41. LaFoguel EJ, Lesage A, Schreck B, Guerlais M, Victorri-Vigneau C. Cannabinoid Hyperemesis Syndrome Among Pregnant Women: Beyond Diagnosis-Potentially Harmful Consequences. *J Stud Alcohol Drugs*. 2020;81(6):824-5.
42. Lane AS, Stallworth JL, Eichelberger KY, Trofatter KF. Vitamin K Deficiency Embryopathy from Hyperemesis Gravidarum. *Case Rep Obstet Gynecol*. 2015;2015:324173. doi: 10.1155/2015/324173.
43. Lanska DJ, Kryscio RJ. Risk factors for peripartum and postpartum stroke and intracranial venous thrombosis. *Stroke*. 2000;31(6):1274-82. doi: 10.1161/01.str.31.6.1274.
44. Lassey SC, Robinson JN. Rhabdomyolysis After Hyperemesis Gravidarum. *Obstet Gynecol*. 2016;128(1):195-6. doi: 10.1097/AOG.0000000000001418.
45. Liu C, Zhao G, Qiao D, Wang L, He Y, Zhao M, et al. Emerging Progress in Nausea and Vomiting of Pregnancy and Hyperemesis Gravidarum: Challenges and Opportunities. *Front Med (Lausanne)*. 2022;8:809270. doi: 10.3389/fmed.2021.809270.
46. Liu MC, Kuo SH, Lin CP, Yang YM, Chou FH, Yang YH. Effects of professional support on nausea, vomiting, and quality of life during early pregnancy. *Biol Res Nurs*. 2014;16(4):378-86. doi: 10.1177/1099800413506036.
47. London V, Grube S, Sherer DM, Abulafia O. Hyperemesis Gravidarum: A Review of Recent Literature. *Pharmacol*. 2017;100(3-4):161-71. doi: 10.1159/000477853.
48. Lowe SA, Armstrong G, Beech A, Bowyer L, Grzeskowiak L, Marnoch CA, et al. SOMANZ position paper on the management of nausea and vomiting in pregnancy and hyperemesis gravidarum. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 2020;60(1):34-43. doi: 10.1111/ajo.13084.
49. Lowe SA, Steinweg, KE. Review article: Management of hyperemesis gravidarum and nausea and vomiting in pregnancy. *Emergency Med Australasia*. 2022;34:9-15. doi: 10.1111/1742-6723.13909.
50. Lu H, Zheng C, Zhong Y, Cheng L, Zhou Y. Effectiveness of Acupuncture in the Treatment of Hyperemesis Gravidarum: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2021;2021:2731446. doi: 10.1155/2021/2731446.
51. Mahady GB, Pendland SL, Yun GS, Lu ZZ, Stoia A. Ginger (Zingiber officinale Roscoe) and the gingerols inhibit the growth of Cag A+ strains of Helicobacter pylori. *Anticancer Res*. 2003;23(5A):3699-702.
52. Mao ZN, Liang CE. Observation on therapeutic effect of acupuncture on hyperemesis gravidarum. *Zhongguo Zhen Jiu*. 2009;29(12):973-6.
53. Marcoux S, Leduc V, Healy-Profit s J, Bilodeau-Bertrand M, Auger N. Hyperemesis Gravidarum and the Potential for Cancer: A Longitudinal Cohort Study over Three Decades. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2022;31(10):1919-25. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-22-0132.
54. Jewell D, Young G. Interventions for nausea and vomiting in early pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003;(4):CD000145. doi: 10.1002/14651858.CD000145.
55. McCarthy FP, Murphy A, Khashan AS, McElroy B, Spillane N, Marchocki Z, et al. Day care compared with inpatient management of nausea and vomiting of pregnancy: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol*. 2014;124(4):743-8. doi: 10.1097/AOG.0000000000000449.
56. McCormack D. Hypnosis for hyperemesis gravidarum. *J Obstet Gynaecol*. 2010;30(7):647-53.
57. McParlin C, O'Donnell A, Robson SC, Beyer F, Moloney E, Bryant A, et al. Treatments for Hyperemesis Gravidarum and Nausea and Vomiting in

- Pregnancy: A Systematic Review. JAMA. 2016;316(13):1392-401. doi: 10.1001/jama.2016.14337.
58. Mitchell SJ, Cox P. ECG changes in hyperemesis gravidarum. BMJ Case Rep. 2017;2017:bcr2016217158. doi: 10.1136/bcr-2016-217158.
59. Mitchell-Jones N, Lawson K, Bobdiwala S, Farren JA, Tobias A, Bourne T, et al. Association between hyperemesis gravidarum and psychological symptoms, psychosocial outcomes and infant bonding: a two-point prospective case-control multicentre survey study in an inner city setting. BMJ Open. 2020;10(10):e039715. doi: 10.1136/bmjopen-2020-039715.
60. Morris ZH, Azab AN, Harlev S, Plakht Y. Developing and validating a prognostic index predicting re-hospitalization of patients with Hyperemesis Gravidarum. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2018;225:113-17. doi: 10.1016/j.ejogrb.2018.04.028.
61. Oudman E, Wijnia JW, Oey M, van Dam M, Painter RC, Postma A. Wernicke's encephalopathy in hyperemesis gravidarum: A systematic review. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2019;236:84-93. doi: 10.1016/j.ejogrb.2019.03.006.
62. Ozgunay SE, Dincgez B, Karasu D, Ozgen G, Taymur I, Eminoglu S, et al. Adjuvant Hypnotherapy for Hyperemesis Gravidarum: A Randomized Pilot Study. Int J Clin Exp Hypn. 2022;70(3):277-85. doi: 10.1080/00207144.2022.2098026.
63. Perisetti A, Gajendran M, Dasari CS, Bansal P, Aziz M, Inamdar S, et al. Cannabis hyperemesis syndrome: an update on the pathophysiology and management. Ann Gastroenterol. 2020;33(6):571-8. doi: 10.20524/aog.2020.0528.
64. Petry CJ, Ong KK, Burling KA, Barker P, Goodburn SF, Perry JRB, et al. Associations of vomiting and antiemetic use in pregnancy with levels of circulating GDF15 early in the second trimester: A nested case-control study. Wellcome Open Res. 2018;3:123. doi: 10.12688/wellcomeopenres.2018.123.1
65. Popa SL, Barsan M, Caziuc A, Pop C, Muresan L, Popa LC, et al. Life-threatening complications of hyperemesis gravidarum. Exp Ther Med. 2021;21(6):642. doi: 10.3892/etm.2021.10074.
66. Royal College of Obstetricians and Gynecologists. The Management of Nausea and Vomiting of Pregnancy and Hyperemesis Gravidarum 2016 (Green Top Guideline No. 69) [Internet]. London: The Management of Nausea and Vomiting of Pregnancy and Hyperemesis Gravidarum 2016; 2016. Available from: <https://www.rcog.org.uk/globalassets/documents/guidelines/green-top-guidelines/gtg69-hyperemesis.pdf>.
67. Robinson JN, Banerjee R, Thiet MP. Coagulopathy secondary to vitamin K deficiency in hyperemesis gravidarum. Obstet Gynecol. 1998;92(4):673-5. doi: 10.1016/s0029-7844(98)00150-1.
68. Rodien P, Jordan N, Lefèvre A, Royer J, Vasseur C, Savagner F, et al. Abnormal stimulation of the thyrotrophin receptor during gestation. Hum Reprod Update. 2004;10(2):95-105. doi: 10.1093/humupd/dmh008.
69. Russo EB. Myth busting cannabinoid hyperemesis syndrome. Am J Emerg Med. 2022;56:342-3. doi: 10.1016/j.ajem.2021.09.021.
70. Saberi F, Sadat Z, Abedzadeh-Kalahroudi M, Taebi M. Effect of ginger on relieving nausea and vomiting in pregnancy: a randomized, placebo-controlled trial. Nurs Midwifery Stud. 2014;3:e11841. doi: 10.17795/nmsjournal11841.
71. Shigemi D, Nakanishi K, Miyazaki M, Shibata Y, Suzuki S. A case of maternal vitamin K deficiency associated with hyperemesis gravidarum: its potential impact on fetal blood coagulability. J Nippon Med Sch. 2015;82(1):54-8. doi: 10.1272/jnms.82.54.
72. Sinn DI, Bachman D, Feng W. Simultaneous optic neuropathy and osmotic demyelinating syndrome in hyperemesis gravidarum. Am J Med Sci. 2014;347(1):88-90. doi: 10.1097/MAJ.000000000000207.
73. Smith C, Crowther C, Beilby J. Acupuncture to treat nausea and vomiting in early pregnancy: a randomized controlled trial. Birth. 2002;29:1-9. doi: 10.1046/j.1523-536X.2002.00149.x
74. Sridharan K, Sivaramakrishnan G. Interventions for treating hyperemesis gravidarum: a network meta-analysis of randomized clinical trials. J Maternal Fetal Neonatal Med. 2020;33:1405-11. doi: 10.1080/14767058.2018.1519540.
75. Sugito Y, Sekizawa A, Farina A, Yukimoto Y, Saito H, Iwasaki M, et al. Relationship between severity of hyperemesis gravidarum and fetal DNA concentration in maternal plasma. Clin Chem. 2003;49(10):1667-9. doi: 10.1373/49.10.1667.
76. Sun S, Qiu X, Zhou J. Clinical analysis of 65 cases of hyperemesis gravidarum with gestational transient thyrotoxicosis. J Obstet Gynaecol Res. 2014;40(6):1567-72. doi: 10.1111/jog.12372.
77. Thomson M, Corbin R, Leung L. Effects of ginger for nausea and vomiting in early pregnancy: a meta-analysis. J Am Board Fam Med. 2014;27:115-22. doi: 10.3122/jabfm.2014.01.
78. Tian R, MacGibbon K, Martin B, Mullin P, Fejo M. Analysis of pre- and post-pregnancy issues in women with hyperemesis gravidarum. Auton Neurosci. 2017;202:73-8. doi: 10.1016/j.autneu.2016.07.005.
79. Varela P, Deltsidou A. Hyperemesis gravidarum and neonatal outcomes: A systematic review of observational studies. Taiwan J Obstet Gynecol. 2021;60(3):422-32. doi: 10.1016/j.tjog.2021.03.007.
80. Verberg MF, Gillott DJ, Al-Fardan N, Grudzinskas JG. Hyperemesis gravidarum, a literature review. Hum Reprod Update. 2005;11(5):527-39. doi: 10.1093/humupd/dmi021.
81. Vutyavanich T, Kraissarin T, Ruangsri R. Ginger for nausea and vomiting in pregnancy: randomized, double-masked, placebo-controlled trial. Obstet Gynecol. 2001;97:577-82. doi: 10.1097/00006250-200104000-00017.
82. Wenstrom KD, Owen J, Boots LR, DuBard MB. Elevated second-trimester human chorionic gonadotropin levels in association with poor pregnancy outcome. Am J Obstet Gynecol. 1994;171(4):1038-41. doi: 10.1016/0002-9378(94)90030-2.
83. Wilson R, McKillop JH, MacLean M, Walker JJ, Fraser WD, Gray C, et al. Thyroid function tests are rarely abnormal in patients with severe hyperemesis gravidarum. Clin Endocrinol (Oxf). 1992;37(4):331-4. doi: 10.1111/j.1365-2265.1992.tb02333.x.
84. Yilmaz T, Dinç Kaya H, Günaydin S, Gündüçü N, Dişsiz M. Psychometric properties of the Pregnancy-Unique Quantification of Emesis (PUQE-24) Scale. J Obstet Gynaecol. 2022;42(6):1739-45. doi: 10.1080/01443615.2022.2036961.
85. Cwm Taf Morgannwg, University Health Board Gynaecology Forum. Guideline for Antenatal Expressing [Internet]. 2022. Available from: <https://wisdom.nhs.wales/health-board-guidelines/cwm-taf-gynaecology-file/hyperemesisctm-guideline-august-2022pdf/>.

Стаття надійшла до редакції 25.04.2023. – Дата першого рішення 01.05.2023. – Стаття подана до друку 05.06.2023

# Modern approaches to the correction of age-related skin changes in women

G. I. Makurina, V. G. Siusiuka, A. S. Chornenka, A. O. Shevchenko, L. O. Cherneda  
Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University

The article is devoted to the literature review on the correction of age-related skin changes in women. Skin aging is a physiological process that is caused by the constant action of unmodified factors, for example, endocrine disorders, shortening of telomeres, etc., in combination with periodic influence of modified (exposomal) factors.

Ultraviolet radiation takes first place among external factors affecting the progression of degenerative changes in skin, however, in women, involutinal changes in skin are primarily associated with a fading of synthetic function of ovaries. During the first five years from the onset of menopause, content of collagen fibers I and III types is reduced by 30% in combination with a further reduction of 2% annually for the next 15 years.

Involutive transformations occur in all layers of skin and are visually characterized by the presence of wrinkles, roughness of the epidermal surface (with photoaging) or a decrease in its thickness (with chronic aging), dryness, pigmentation disorders in the form of uneven hyperpigmented spots, telangiectasias, oval deformations.

Today, there are many methods of aesthetic correction of age-related skin changes. In the arsenal of a cosmetologist there are both invasive (PRP-therapy, microneedling, microneedle radio wave lifting, administration of preparations based on calcium hydroxyapatite, polylactic acid and hyaluronic acid, etc.) and minimally invasive (administration of botulinum neuroprotein, application of chemical acid peelings, IPL-therapy and laser polishing, photodynamic therapy) methods. Patients prefer minimally traumatic procedures due to the fact that they almost do not disturb the processes of socialization, however, each of these methods has both advantages and disadvantages.

Modification of a woman life quality in peri- and menopause in form of changes in lifestyle and eating behavior, increasing physical activity, quitting smoking and limiting the use of alcoholic beverages is an integral part of therapeutic care. However, the appointment of menopausal hormonal therapy, including the use of estrogens, progestogens and combined hormonal drugs, allows to achieve a stable and long-lasting effect from cosmetology procedures and home care.

**Keywords:** women, age-related skin changes, aging, menopausal disorders, correction.

## Сучасні підходи до корекції вікових змін шкіри у жінок

G. I. Макурина, В. Г. Сюсюка, А. С. Чорненко, А. О. Шевченко, Л. О. Чернеда

Стаття присвячена огляду літератури щодо корекції вікових змін шкіри у жінок. Старіння шкіри є фізіологічним процесом, який зумовлений постійною дією немодифікованих факторів, наприклад ендокринних порушень, скороченням теломер тощо у комбінації з періодичним впливом модифікованих (експосомальних) чинників.

Серед зовнішніх факторів впливу на прогресування дегенеративних змін шкіри перше місце посідає ультрафіолетове опромінення, однак у жінок інволютивні зміни шкіри перш за все пов'язані зі згасанням синтетичної функції яєчників. Протягом перших п'яти років від настання менопаузи вміст колагенових волокон I та III типів знижується на 30% у комбінації з подальшим зниженням на 2% щорічно протягом наступних 15 років.

Інволютивні перетворення відбуваються у всіх шарах шкіри та візуально характеризуються наявністю зморшок, шорсткості поверхні епідермісу (при фотостарінні) чи зниженням його товщини (при хроностарінні), сухістю, порушенням пігментації у вигляді нерівномірних гіперпігментних плям, телеангіоектазій, деформацій овалу.

Сьогодні існує багато методів естетичної корекції вікових змін шкіри. В арсеналі лікаря-косметолога є як інвазивні (PRP-терапія, мікронідлінг, мікроголковий радіохвильовий ліфтинг, введення препаратів на основі гідроксіапатиту кальцію, полімолочної та гіалуронової кислот тощо), так і малоінвазивні (введення ботулінічного нейропротеїну, застосування хімічних кислотних пілінгів, IPL-терапії та лазерного шліфування, фотодинамічної терапії) методики. Пацієнтки віддають перевагу саме малотравматичним процедурам через те, що вони майже не порушують процеси соціалізації, однак кожен з цих методів має як переваги, так і недоліки.

Модифікація якості життя жінки у пері- та менопаузі у формі змін способу життя та харчової поведінки, підвищення фізичної активності, відмови від куріння та обмеження вживання алкогольних напоїв є невід'ємною частиною терапевтичної допомоги. Однак призначення менопаузальної гормональної терапії, включаючи застосування естрогенів, прогестагенів та комбінованих гормональних препаратів, дозволяє досягти стійкого і тривалого ефекту від косметологічних процедур та домашнього догляду.

**Ключові слова:** жінки, вікові зміни шкіри, старіння, менопаузальні порушення, корекція.

Aging is a regular biological natural process, the speed and progression of which depends on a combination of permanent (genetic disorders, shortening of telomeres, impaired resistance of cellular structures to oxidative damage, endocrine disorders, immunosenescence) and modified (ultraviolet

radiation, environmental pollution, smoking, stress, diet), insufficient sleep, cosmetic products) factors [1–3].

Degenerative processes occur in all organs and systems, but age-related changes in the skin, which we can see with the naked eye, have the greatest impact on the psycho-

emotional state and socialization of every subject of society. Skin is the largest integral organ of the human body, the area of which is on average 1.5–2.1 m<sup>2</sup>, which provides the main protection of a body against external damage and is important for maintaining general homeostasis [4, 5].

Complex anatomical division of skin into epidermis, dermis, and hypodermis makes it possible to perform a number of vital functions, such as: protection against ultraviolet (UV) radiation and various chemical and mechanical irritants, thermoregulation, immunological protection [6]. At the same time, skin is inevitably prone to involutinal transformations with loss of functional capabilities. The most significant exogenous factor is UV radiation. With excessive exposure to UV, direct damage to deoxyribonucleic acid (DNA) of a cell apparatus is observed. In addition, the generation and accumulation of reactive oxygen species (ROS) is manifested as a mechanism of indirect effect of cell damage, as well as induction of inflammation, destruction of collagen and elastin fibers [7].

Increased collagen fiber degradation is caused by UV induction of activation of matrix metalloproteinases-1, 3 and 9. A decrease in expression of type I procollagen is observed due to the blocking of type II Transforming growth factor-beta receptors [3]. When there is an imbalance between ROS and antioxidant protection with a shift towards increasing the concentration of ROS, pro-inflammatory cytokines (IL-2, IL-6, TNF- $\alpha$  (Tumor necrosis factor-alpha)) are activated, and there is also a deficiency of the Klotho protein [8]. The formation of ROS seems to play an important role in age-related skin changes [5]. That is why involutive skin changes are combined with inflammatory dermatological diseases.

In addition to photoaging, as one of predictors of age-related changes in skin, endocrine disorders, which are associated with the fading of the synthetic function of the ovaries in women, should also be considered. Menopause, as a physiological period of every woman's life, begins between the ages of 45 and 55 and affects the functioning of a body both in a short and in a long term [9].

Climacterium is a physiological transition period in a woman's life, during which, against the background of age-related body changes, involutinal processes in the reproductive system dominate, characterized by a decrease in reproductive and menstrual function due to the genetically programmed fading and cessation of ovarian function. To clarify the stages of reproductive aging, it is advisable to use the criteria of the Working Group on determining the stages of reproductive aging of women (STRAW+10). According to the criteria of STRAW+10 (Stages of Reproductive Aging Workshop) 4 periods of menopause are distinguished: the period of menopausal transition, menopause, perimenopause and postmenopause [10–12].

With the onset of perimenopausal period, new socioeconomic, general medical and psychological problems, related to the adaptation of women to the neuroendocrine reorganization of the body, arise. Morbidity, disability and mortality in this age period are significantly higher than in other age groups [13].

During menopause symptoms occur as a result of physiological changes in a woman's body and are as-

sociated with a decrease in the production of estrogen hormones (sex hormones in women) [10, 11]. Estrogens significantly alter skin physiology by affecting keratinocytes, fibroblasts, melanocytes, hair follicles, and sebaceous glands and enhance angiogenesis, wound healing, the immune response. Estrogen deficiency reduces protection against oxidative stress [14].

A decrease in a level of sex steroids in blood serum accelerates biological aging of body tissues. Physiological changes after menopause are especially visible in skin, which loses its structural architecture and becomes prone to damage [15]. Estrogens significantly modulate functioning of all systems of a female body. A decrease in the concentration of 17 $\beta$ -estradiol in blood serum leads to many long-term consequences for a female body (osteoporosis, cardiovascular and metabolic disorders, vasomotor symptoms). However, skin is the first to respond to estrogen dysfunction [16].

Dryness of skin can be observed at the beginning of perimenopause, but initially it can be somewhat compensated by the hypertrophy of the sebaceous glands. Later in menopause, when production of sebum is significantly reduced, skin becomes increasingly dry and itchy and this leads to its atrophy in future [17]. During the first 5 years from the onset of menopause, the content of collagen fibers of types I and III decreases by 30%, and further decrease of 2% is observed annually during the next 15 years [18].

Skin aging is a complex multifaceted process that covers all its components. In the epidermis proliferation of basal keratinocytes decreases, there is a thickening of epidermis due to the stratum corneum during photodamage, while when the effect of UV radiation is excluded, the thickness of epidermis, on the contrary, decreases [19, 20], the epidermal-dermal junction flattens. The thickness and density of the dermis also decrease, the expression collagen types IV and VII – due to a reduction in a thickness of collagen fibers in both papillary and reticular dermis [20].

There is a large number of bundles of fragmented collagen, a decrease in the concentration of hyaluronic acid and fibrillin, defects in the organization of elastin [5]. Visually, age-related changes in women's skin are manifested by xerosis, roughness, sagging, a decrease in tone and turgor, ptosis, static wrinkles, uneven hyperpigmentation and other color changes, telangiectasias [5]. These disturbances are accompanied not only by aesthetic changes, but also by additional psycho-emotional disorders that complicate socialization of a woman in her personal and professional life and reduce its quality [21, 22].

Thanks to the discoveries in modern medicine, not only life expectancy has increased, but also its quality, therefore the interest of patients in aesthetic correction of age-related skin changes is increasing. According to the statistics of the American Society of Plastic Surgeons for 2020, the number of performed cosmetic procedures aimed at improving the quality of skin amounted to 15,595,955 manipulations, among all patients who applied for aesthetic correction (surgical and cosmetic), 92% were women [23].

Today there is a fairly large number of aesthetic medicine procedures that are used to prevent and cor-



rect age-related skin changes in women. According to the statistical selections of the American Society of Plastic Surgeons and The Aesthetic Society for 2020 and 2021, respectively, the most common cosmetic procedures are: neurotoxin injections, chemical peels, intense pulsed light (IPL), laser skin resurfacing, fillers based on hyaluronic acid [23, 24].

As you know, one of the most effective methods of prolonging youth of women of specified age is menopausal hormone therapy (MHT), which is indicated not only for treatment of menopausal symptoms, but also for improving the condition of skin and hair, and this should be taken into account when discussing it separately with each patient. Improvements in skin surface texture, hydration, dermal collagen content and elasticity have been demonstrated in women treated with MHT/estrogen (oral and transdermal) [16, 17, 25–27].

MHT remains the most effective treatment for vasomotor symptoms and genitourinary syndrome during menopause and has been shown to prevent bone loss and fracture development [10, 28–30]. It is also necessary to individualize and adapt MHT according to symptoms, personal and family history, research results, wishes and expectations of a woman. The duration of therapy is not limited to a specific period and is determined individually depending on the goals of treatment, its effectiveness and tolerability by the patient during an annual benefit/risk assessment [16, 29].

At the same time, women with external changes during menopause are looking for cosmetic and medical procedures that can improve their self-perception and slow down skin aging, especially on exposed areas (face, neck, and hands) [31]. Today, preference is given to minimally invasive methods of aesthetic correction, namely: the introduction of botulinum neuroprotein, the use of chemical peels, IPL therapy and laser grinding, photodynamic therapy.

Among the variety of procedures, clinical trials regarding neurotoxins continue – with the aim of determining new indications for use, increasing the duration of the effects of injections. Botulinum toxin is a neurotoxin produced by *C. Botulinum* and divided into 7 serotypes (A to G). Only A and B are allowed for therapeutic use [32]. The neuroprotein type A molecule consists of a light chain (50 kDa) and a heavy chain (100 kDa), and the mechanism of action is based on the cleavage and deactivation of the target protein SNAP-25, which, in turn, blocks the release of neurotransmitters (acetylcholine) from vesicles of the presynaptic membrane neuromuscular synapse and leads to reverse paralysis of muscle contraction [33].

The FDA (Food and Drug Administration, USA) has approved for use four types of neuroprotein type A: onabotulinumtoxinA, abobotulinumtoxinA, incobotulinumtoxinA, prabotulinumtoxinA-xvifs and one type B – rimabotulinumtoxinB [34]. However, botulinum toxin type A is used in cosmetology practice the average duration of the effect of injection of which is 12 weeks [32, 35]. The registered indications are: blepharospasm, glabellar wrinkles, lateral periorbital wrinkles, hyperhidrosis of the armpits, strabismus, dynamic equinus foot

deformity of spastic genesis in children over 2 years old with cerebral palsy, spastic torticollis, etc. [35].

A new version of botulinum toxin purified from complexing proteins – DaxibotulinumtoxinA is at the stage of clinical trials, the basis of which is a neurotoxin with a molecular weight of 150 kDa and a stabilizing peptide RTP-004 obtained from human immunodeficiency virus type 1. The declared average duration of the effect is 24 weeks [36]. Indications for cosmetology therapy are hyperactivity of a muscular apparatus of face and neck, the goal is to prevent the formation or deepening of static wrinkles, such as glabellar, lateral periorbital and horizontal forehead wrinkles, smoker's wrinkles (puppets), Venus' rings (horizontal neck wrinkles). They also use toxin injection for masticatory muscle hypertonicity [37].

Postprocedural reactions are usually limited to erythema, pain, swelling and bruising at injection sites. When using this type of correction of age changes, there are also undesirable side effects. For example, hypersensitivity reactions, blepharoptosis, drooping eyebrows, asymmetry and abnormal shape of eyebrows or smiles, drooping of a mouth corner, lagophthalmos, diplopia, dry eye syndrome and xerostomia [38–40]. The complications listed above are temporary (limited by the time of blocking the release of acetylcholine), however, they limit the use of this technique. There is also insufficient data on the impact on other age-related stigmas, so it is better to combine this type of technique with others.

Chemical acid peeling is a controlled damage and inflammation of skin with subsequent exfoliation of its layers, one of the most popular procedures used to correct age-related changes in face and body skin [41]. According to the statistics of the American Association of Plastic Surgeons for 2019, chemical peels rank 3rd among the most used aesthetic procedures (1,387,607 manipulations were performed) [42]. Due to the depth of acid penetration and induction of inflammation, peels (even superficial variations) are able to stimulate neocollagenesis, especially types I, III and IV. Depending on the acid concentration and pH level, peelings are divided into superficial, middle and deep [41, 43, 44].

Such acids as lactic (10-30%), pyruvic (up to 50%), mandelic (up to 40%), glycolic in low concentration (up to 50%) and salicylic (up to 30%), Jessner's solution are used for the surface version. Damage occurs at the epidermal level (to the basement membrane), complete recovery takes 7–10 days [41, 43]. Glycolic acid is used in medium and high concentration (50–70%) with a primer in a form of combined Jessner solution, trichloroacetic acid (30–50%) for the middle option. Penetration of acids extends beyond basement membrane, to the level of papillary dermis, aepithelialization occurs due to the proliferation of follicular epithelium.

Exfoliation is completed 10–14 days after the procedure [41, 43, 45–47]. Trichloroacetic acid (> 50%), phenol (50-55%) and its combination in the form of Baker-Gordon solution (the concentration of phenol reaches 88%) is used for deep peels. Skin damage extends to the entire epidermis, papillary dermis and reaches the middle part of reticular dermis, healing occurs due to follicular epithelium [41, 43, 45–47].

Despite a large number of procedures, there are certain limitations and side effects that encourage patients to refuse acid peeling. In general, serious adverse complications occur with the use of medium and deep peels. Limitations are due to a long pre-peeling preparation at least for 3 weeks, the use of systemic retinoids and a withdrawal period of 6 months, post-peeling rehabilitation in the form of peeling, swelling, erythema.

Such factors disturb the social adaptation of patients and their daily behavior. Undesirable side effects such as cardiotoxicity of phenol in the form of the development of arrhythmias (observed in 34–50% of patients), nephro- and hepatotoxicity, persistent hypopigmentation, post-inflammatory hyperpigmentation, delayed re-epithelialization, cicatricial skin changes and cicatricial contractures, joining of secondary bacterial and fungal infection, exacerbation of herpes virus infection [41, 45, 46], can be observed mainly with deep peelings.

Intense pulsed light is used for hyperpigmentation, vascular pathology of skin (including telangiectasia), age-related skin changes, and acne. IPL is based on a source of polychromatic incoherent light in wavelength range from 420 to 1200 nm. With the help of special adapter filters, the doctor can limit the range of waves used to optimize exposure parameters (wavelength, duration and pulse energy). The mechanism of action is based on selective photothermolysis. The main chromophores of this method are hemoglobin and melanin [48, 49]. To achieve a sustainable result a certain course of procedures is needed. The postoperative period is accompanied by edema and erythema. Complications in the form of burns, increased hyperpigmentation (in case of violation of postoperative care), hypopigmentation [50] can be present.

Depending on the indications and needs, ablative and non-ablative laser fractional or continuous laser skin resurfacing methods are used today [51, 52]. The chromophore for this type of radiation is water. Mechanism of action of ablative lasers is based on absorption of laser energy by water molecules in skin structures, a vaporization process occurs with the subsequent release of thermal energy and the formation of a damaged zone (epidermis and dermis) or an ablative crater. There is an alternation of coagulation zones with intact skin with the fractional method, and with the continuous method total damage is observed. Non-ablative methods leave the epidermis intact due to selective photothermolysis of dermal layer of skin [53].

In cosmetology practice, both ablative lasers – CO<sub>2</sub> (wavelength 10600 nm), Er:YAG (2940 and 2790 nm), and non-ablative lasers – Nd:YAG (1450 nm), PPTP (1032 and 1064 nm) are used [54]. Fragmentation of collagen fiber with further restructuring of collagen types I and III, activation of fibroblasts occurs after exposure to laser energy. This leads to a decrease in a depth of wrinkles, a tightening of the dermis, and an increase in hydration [55–57]. Laser polishing requires special care before and after procedure. Cosmetic agents that affect the blocking of melanogenesis links are introduced for a month before, surface chemical acid peelings are possible.

Post-procedural care forces you to abandon daily rituals of care during rehabilitation.

It is recommended to clean the skin only with water without additional products for up to 1 week instead, with the subsequent transition to mild forms of cleansing products without fragrances, use additional moisturizing (sometimes with the addition of glucocorticosteroid drugs), SPF – creams with repeated application every 2 hours [58]. Complications from the procedure: exacerbation of acne or herpes, secondary bacterial or fungal infection, persistent erythema, hyperpigmentation, hypopigmentation, formation of crusts, skin scarring [59].

One of the promising topical non-invasive methods of aesthetic correction is photodynamic therapy (PDT). This method contains a local application of photosensitizer on skin followed by exposure to visible spectrum of light with a certain wavelength [60]. Light sources with a wavelength from 400 to 1200 nm are used. Red spectrum of light (630–700 nm) is used for remodeling dermal collagen due to the depth of penetration and activation of fibroblasts [61]. The depth of action of waves from 550 to 650 nm is from 3000 to 5000  $\mu\text{m}$  [62].

Mechanism of action is based on the application under occlusion of a photosensitizer molecule, the accumulation of PpIX in mitochondria of cells, followed by its activation by a certain wavelength light source, as a result of which unstable forms of singlet oxygen and free radicals are generated, which cause redox reactions in the environment and selective cytotoxic effect. PpIX has its absorption peaks at 405 nm, 510 nm, 545 nm, 580 nm and 635 nm, however, it is precisely the red spectrum of light that is used due to greater penetration depth [63, 64]. Programmed cell death (apoptosis) is activated, which is disrupted by skin aging when using low doses of PDT.

5-aminolevulinic acid (5-ALA) and its methylene ester (MAL) are widely used in dermatological practice. An increase in the production of type I collagen is observed, and remodeling occurs through stimulation of TGF- $\beta$ 1 after the use of PDT for the purpose of photorejuvenation (strength of recommendation A, level of evidence I). Among the post-procedural reactions, erythema and swelling can be distinguished, which can persist for 4–7 days. At high doses, pain, hypo- and hyperpigmentation is observed [65].

Thus, in the context of an overall strategy to support peri- and postmenopausal women's health, which includes recommendations for lifestyle, diet, exercise, smoking cessation and safe levels of alcohol consumption, using this term to refer to various types of treatment, MHT considers as one of key methods, including the use of estrogens, progestogens and combined hormonal drugs, and the main condition for the effectiveness and safety of treatment is the timeliness of their appointment [66]. For the purpose of aesthetic correction of external age changes, it is possible to develop and use skin care programs, taking into account the modern possibilities of aesthetic medicine and individual characteristics of each woman. Thus, cosmetic care is definitely, first of all, a medical problem and the result of interdisciplinary work of obstetrician-gynecologists and dermatovenerologists.

## Information about the authors

**Makurina Halyna I.** – MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Dermatovenerology and Cosmetology with the Course of Aesthetic Medicine, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University. *E-mail: makurinagalina1@gmail.com*

ORCID: 0000-0002-3293-2748

**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

**Chornenka Alona S.** – MD, Assistant of Professor, Department of Dermatovenerology and Cosmetology with the Course of Aesthetic Medicine, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University. *E-mail: Ozzy7834@gmail.com*

ORCID: 0000-0003-0248-9789

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

ORCID: 0000-0002-7883-2873

**Cherneda Liliia O.** – MD, PhD, Assistant of Professor, Department of Dermatovenerology and Cosmetology with the Course of Aesthetic Medicine, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University. *E-mail: lillia271212@gmail.com*

ORCID: 0000-0002-3057-8685

## Відомості про авторів

**Макуріна Галина Іванівна** – д-р мед. наук, проф., завідувачка, кафедра дерматовенерології та косметології з курсом дерматовенерології і естетичної медицини, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет. *E-mail: makurinagalina1@gmail.com*

ORCID: 0000-0002-3293-2748

**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

**Чорненко Альона Сергіївна** – асистентка, кафедра дерматовенерології та косметології з курсом дерматовенерології і естетичної медицини, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет. *E-mail: Ozzy7834@gmail.com*

ORCID: 0000-0003-0248-9789

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

ORCID: 0000-0002-7883-2873

**Чернеда Лілія Олексіївна** – д-р філософії, асистентка, кафедра дерматовенерології та косметології з курсом дерматовенерології і естетичної медицини, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет. *E-mail: lilia271212@gmail.com*

ORCID: 0000-0002-3057-8685

## REFERENCES

- Clatici VG, Racoceanu D, Dalle C, Voicu C, Tomas-Aragones L, Marron SE, et al. Perceived Age and Life Style. The Specific Contributions of Seven Factors Involved in Health and Beauty. *Maedica (Bucur)*. 2017;12(3):191-201.
- Krutmann J, Bouloc A, Sore G, Bernard BA, Passeron T. The skin aging exposome. *J Dermatol Sci*. 2017;85(3):152-61. doi: 10.1016/j.jdermsci.2016.09.015.
- Krutmann J, Schikowski T, Morita A, Berneburg M. Environmentally-Induced (Extrinsic) Skin Aging: Exposomal Factors and Underlying Mechanisms. *J Invest Dermatol*. 2021;141(4S):1096-103. doi: 10.1016/j.jid.2020.12.011.
- Svyatenko TV, Svistunov IV. *Dermatology. Venereology. Vinnytsia: Nova Knyha*; 2021. 656 p.
- Bonté F, Girard D, Archambault JC, Desmoulière A. Skin Changes During Ageing. *Subcell Biochem*. 2019;91:249-80. doi: 10.1007/978-981-13-3681-2\_10.
- Nguyen AV, Soulika AM. The Dynamics of the Skin's Immune System. *Int J Mol Sci*. 2019;20(8):1811. doi: 10.3390/ijms20081811.
- Gromkowska-Kępczak KJ, Puścion-Jakubik A, Markiewicz-Żukowska R, Socha K. The impact of ultraviolet radiation on skin photoaging – review of in vitro studies. *J Cosmet Dermatol*. 2021;20(11):3427-31. doi: 10.1111/jocd.14033.
- Ansary TM, Hossain MR, Kamiya K, Komine M, Ohtsuki M. Inflammatory Molecules Associated with Ultraviolet Radiation-Mediated Skin Aging. *Int J Mol Sci*. 2021;22(8):3974. doi: 10.3390/ijms22083974.
- Currie H, Abernethy K, Hamoda H. Vision for menopause care in the UK. *Post Reprod Health*. 2021;27(1):10-18. doi: 10.1177/2053369121989230.
- Unified clinical protocol of primary, secondary (specialized), tertiary (highly specialized) medical care «Menopausal disorders and other disorders in the perimenopausal period»: Ministry of Health of Ukraine; Order No. 1039; 2022 June 17. *Reprod Endocrinol*. 2023;67:8-29.
- Barna O, Yefimenko O, Kosei N, Mishchenko L, Pedachenko N, Tatarchuk T. Health care for women in menopause: Clinical lecture for general practitioners – family doctors. *Reprod Endocrinol*. 2023;67:30-8.
- Harlow SD, Gass M, Hall JE, Lobo R, Maki P, Rebar RW, et al. Executive summary of the Stages of Reproductive Aging Workshop + 10: addressing the unfinished agenda of staging reproductive aging. *Menopause*. 2012;19(4):387-95. doi: 10.1097/gme.0b013e31824d8f40.
- Shcherbina IM. Perimenopausal syndrome: monograph. Kyiv: AUS Medicine Publishing; 2021. 160 p.
- Thornton MJ. Estrogens and aging skin. *Dermatoendocrinol*. 2013;5(2):264-70. doi: 10.4161/derm.23872.
- Wilkinson HN, Hardman MJ. The role of estrogen in cutaneous ageing and repair. *Maturitas*. 2017;103:60-4. doi: 10.1016/j.maturitas.2017.06.026.
- de Villiers T, Tatarchuk TF. National consensus on the management of patients in menopause. *Reprod Endocrinol*. 2016;1(27):8-25.
- Zouboulis CC, Blume-Peytavi U, Kosmadaki M, Roó E, Vexiau-Robert D, Kerob D, et al. Skin, hair and beyond: the impact of menopause. *Climacteric*. 2022;25(5):434-42. doi: 10.1080/13697137.2022.2050206.
- Liu T, Li N, Yan YQ, Liu Y, Xiong K, Liu Y, et al. Recent advances in the anti-aging effects of phytoestrogens on collagen, water content, and oxidative stress. *Phytother Res*. 2020;34(3):435-47. doi: 10.1002/ptr.6538.
- Zhang S, Duan E. Fighting against Skin Aging: The Way from Bench to Bedside. *Cell Transplant*. 2018;27(5):729-38. doi: 10.1177/0963689717725755.
- Haydont V, Bernard BA, Fortunel NO. Age-related evolutions of the dermis: Clinical signs, fibroblast and extracellular matrix dynamics. *Mech Ageing Dev*. 2019;177:150-6. doi: 10.1016/j.mad.2018.03.006.
- Glebova EY. A quality of life of women with age-related skin changes. *Health Soc*. 2019;8(6):227-31. doi: 10.22141/2306-2436.8.6.2019.198394.
- Glebova EY, Horachuk W. Pathological and age changes in skin: medical-economic, social and psychological aspects of the problem. *Health Soc*. 2018;7(5):209-13. doi: 10.22141/2306-2436.7.5.2018.158605.
- American Society of Plastic Surgeons. 2019 National Plastic Surgery Statistics: Cosmetic and Reconstructive Procedure Trends. 2019. Available from: <https://www.plasticsurgery.org/documents/News/Statistics/2020/plastic-surgery-statistics-full-report-2020.pdf>.
- The Aesthetic Society. Statistics Aesthetic Plastic Surgery National Databank Statistics for 2020-2021 [Internet]. 2021.

- Available from: <https://cdn.theaesthetic-society.org/media/statistics/2021-The-AestheticSocietyStatistics.pdf>.
25. Rzepecki AK, Murase JE, Juran R, Fabi SG, McLellan BN. Estrogen-deficient skin: The role of topical therapy. *Int J Womens Dermatol.* 2019;5(2):85-90. doi: 10.1016/j.ijwd.2019.01.001.
  26. Reus TL, Brohem CA, Schuck DC, Lorenzini M. Revisiting the effects of menopause on the skin: Functional changes, clinical studies, in vitro models and therapeutic alternatives. *Mech Ageing Dev.* 2020;185:111193. doi: 10.1016/j.mad.2019.111193.
  27. Gasser S, Heidemeyer K, von Wolff M, Stute P. Impact of progesterone on skin and hair in menopause - a comprehensive review. *Climacteric.* 2021;24(3):229-35. doi: 10.1080/13697137.2020.1838476.
  28. Yefimenko O. Menopausal hormonal therapy and the risk of breast cancer in the light of new data: literature review. *Reprod Endocrinol.* 2022;(66):77-80. doi: 10.18370/2309-4117.2022.66.77-80.
  29. Tatarchuk T, Zakharenko N, Reheda S, Kvashta T. Algorithms for prescribing menopausal hormone therapy in different periods of menopause. *Reprod Endocrinol.* 2022;(66):68-70. doi: 10.18370/2309-4117.2022.66.68-70.
  30. Fait T. Menopause hormone therapy: latest developments and clinical practice. *Drugs Context.* 2019;8:212551. doi: 10.7573/dic.212551.
  31. Lephart ED, Naftolin F. Menopause and the Skin: Old Favorites and New Innovations in Cosmeceuticals for Estrogen-Deficient Skin. *Dermatol Ther (Heidelb).* 2021;11(1):53-69. doi: 10.1007/s13555-020-00468-7.
  32. Hanna E, Pon K. Updates on Botulinum Neurotoxins in Dermatology. *Am J Clin Dermatol.* 2020;21(2):157-62. doi: 10.1007/s40257-019-00482-2.
  33. Choudhury S, Baker MR, Chatterjee S, Kumar H. Botulinum Toxin: An Update on Pharmacology and Newer Products in Development. *Toxins (Basel).* 2021;13(1):58. doi: 10.3390/toxins13010058.
  34. Juhász M, Hosking A-M, Mesinkovska N. Botulinum toxins in medical and cosmetic dermatology. *EMJ Dermatol.* 2021. doi: 10.33590/emjdermatol/20-00202.
  35. Dressler D, Johnson EA. Botulinum toxin therapy: past, present and future developments. *J Neural Transm (Vienna).* 2022;129(5-6):829-33. doi: 10.1007/s00702-022-02494-5.
  36. Solish N, Carruthers J, Kaufman J, Rubio RG, Gross TM, Gallagher CJ. Overview of DaxibotulinumtoxinA for Injection: A Novel Formulation of Botulinum Toxin Type A. *Drugs.* 2021;81(18):2091-101. doi: 10.1007/s40265-021-01631-w.
  37. Kattimani V, Tiwari RVC, Gufran K, Wasan B, Shilpa PH, Khader AA. Botulinum Toxin Application in Facial Esthetics and Recent Treatment Indications (2013-2018). *J Int Soc Prev Community Dent.* 2019;9(2):99-105. doi: 10.4103/jispcd.JISPCD\_430\_18.
  38. Sethi N, Singh S, DeBoule K, Rahman E. A Review of Complications Due to the Use of Botulinum Toxin A for Cosmetic Indications. *Aesthetic Plast Surg.* 2021;45(3):1210-20. doi: 10.1007/s00266-020-01983-w.
  39. Landau M, Nestor MS, de Almeida AT, Al-Niaimi F. Botulinum toxin complications in registered and off-label aesthetic indications. *J Cosmet Dermatol.* 2020;19(10):2484-90. doi: 10.1111/jocd.13667.
  40. Borba A, Matayoshi S, Rodrigues M. Avoiding Complications on the Upper Face Treatment With Botulinum Toxin: A Practical Guide. *Aesthetic Plast Surg.* 2022;46(1):385-94. doi: 10.1007/s00266-021-02483-1.
  41. Lee JC, Daniels MA, Roth MZ. Mesotherapy, Microneedling, and Chemical Peels. *Clin Plast Surg.* 2016;43(3):583-95. doi: 10.1016/j.cps.2016.03.004.
  42. The American Society of Plastic Surgeons. 2019 National Plastic Surgery Statistics: Cosmetic and Reconstructive Procedure Trends [Internet]. 2019. Available from: <https://www.plasticsurgery.org/documents/News/Statistics/2019/plastic-surgery-statistics-report-2019.pdf>.
  43. Truchuelo M, Cerdá P, Fernández LF. Chemical Peeling: A Useful Tool in the Office. *Actas Dermosifiliogr.* 2017;108(4):315-22. English, Spanish. doi: 10.1016/j.ad.2016.09.014.
  44. Conforti C, Zalaudek I, Vezzoni R, Retrosi C, Fai A, Fadda S, et al. Chemical peeling for acne and melasma: current knowledge and innovations. *G Ital Dermatol Venereol.* 2020;155(3):280-5. doi: 10.23736/S0392-0488.19.06425-3.
  45. Starkman SJ, Mangat DS. Chemical Peel (Deep, Medium, Light). *Facial Plast Surg Clin North Am.* 2020;28(1):45-57. doi: 10.1016/j.fsc.2019.09.004.
  46. Soleymani T, Lanoue J, Rahman Z. A Practical Approach to Chemical Peels: A Review of Fundamentals and Step-by-step Algorithmic Protocol for Treatment. *J Clin Aesthet Dermatol.* 2018;11(8):21-8.
  47. O'Connor AA, Lowe PM, Shumack S, Lim AC. Chemical peels: A review of current practice. *Australas J Dermatol.* 2018;59(3):171-81. doi: 10.1111/ajd.12715.
  48. Husain Z, Alster TS. The role of lasers and intense pulsed light technology in dermatology. *Clin Cosmetol Invest Dermatol.* 2016;9:29-40. doi: 10.2147/CCID.S69106.
  49. Hammoudeh ZS, Stevens WG. Non-surgical Adjuncts Following Facelift to Achieve Optimal Aesthetic Outcomes: «Icing on the Cake». *Clin Plast Surg.* 2019;46(4):613-23. doi: 10.1016/j.cps.2019.06.002.
  50. DiBernardo BE, Pozner JN. Intense Pulsed Light Therapy for Skin Rejuvenation. *Clin Plast Surg.* 2016;43(3):535-40. doi: 10.1016/j.cps.2016.03.008.
  51. Mirza HN, Mirza FN, Khatri KA. Outcomes and adverse effects of ablative vs nonablative lasers for skin resurfacing: A systematic review of 1093 patients. *Dermatol Ther.* 2021;34(1):e14432. doi: 10.1111/dth.14432.
  52. Pozner JN, DiBernardo BE. Laser Resurfacing: Full Field and Fractional. *Clin Plast Surg.* 2016;43(3):515-25. doi: 10.1016/j.cps.2016.03.010.
  53. Hessler JL, Trujillo O. Combining Laser Resurfacing and Facial Rejuvenation Surgery. *Facial Plast Surg.* 2021;37(2):233-9. doi: 10.1055/s-0041-1726314.
  54. Heidari Beigvand H, Razzaghi M, Rostami-Nejad M, Rezaei-Tavirani M, Safari S, Rezaei-Tavirani M, et al. Assessment of Laser Effects on Skin Rejuvenation. *J Lasers Med Sci.* 2020;11(2):212-9. doi: 10.34172/jlms.2020.35.
  55. Borges J, Araújo L, Cuzzi T, Martinez L, Gonzales Y, Manela-Azulay M. Fractional Laser Resurfacing Treats Photoaging by Promoting Neocollagenesis and Cutaneous Edema. *J Clin Aesthet Dermatol.* 2020;13(1):22-7.
  56. Badawi A, Sobeih T, Jasmina V. Periocular rejuvenation using a unique non-ablative long-pulse 2940 nm Er:YAG laser. *Lasers Med Sci.* 2022;37(2):1111-18. doi: 10.1007/s10103-021-03362-6.
  57. Jordão JM, Stolar MFF, Melo SS, de Campos GLM, de Forville Mesquita LA, et al. Low-fluence and low-density CO2 laser: histological analysis of collagen fiber changes in skin and its clinical repercussions in photorejuvenation. *Lasers Med Sci.* 2022;37(2):905-11. doi: 10.1007/s10103-021-03330-0.
  58. Carniol PJ, Hamilton MM, Carniol ET. Current Status of Fractional Laser Resurfacing. *JAMA Facial Plast Surg.* 2015;17(5):360-6. doi: 10.1001/jamafacial.2015.0693.
  59. Pozner JN, DiBernardo BE. Laser Resurfacing: Full Field and Fractional. *Clin Plast Surg.* 2016;43(3):515-25. doi: 10.1016/j.cps.2016.03.010.
  60. Monfrecola G, Megna M, Rovati C, Arisi M, Rossi M, Calzavara-Pinton I, et al. A Critical Reappraisal of Off-Label Use of Photodynamic Therapy for the Treatment of Non-Neoplastic Skin Conditions. *Dermatol.* 2021;237(2):262-76. doi: 10.1159/000507926.
  61. Sorbellini E, Rucco M, Rinaldi F. Photodynamic and photobiological effects of light-emitting diode (LED) therapy in dermatological disease: an update. *Lasers Med Sci.* 2018;33(7):1431-9. doi: 10.1007/s10103-018-2584-8.
  62. Beiki D, Eggleston IM, Pourzand C. Daylight-PDT: everything under the sun. *Biochem Soc Trans.* 2022;50(2):975-85. doi: 10.1042/BST20200822.
  63. Lee CN, Hsu R, Chen H, Wong TW. Daylight Photodynamic Therapy: An Update. *Molecules.* 2020;25(21):5195. doi: 10.3390/molecules25215195.
  64. Correia JH, Rodrigues JA, Pimenta S, Dong T, Yang Z. Photodynamic Therapy Review: Principles, Photosensitizers, Applications, and Future Directions. *Pharmaceutics.* 2021;13(9):1332. doi: 10.3390/pharmaceutics13091332.
  65. Morton CA, Szeimies RM, Basset-Séguin N, Calzavara-Pinton PG, Gilaberte Y, Haedersdal M, et al. European Dermatology Forum guidelines on topical photodynamic therapy 2019 Part 2: emerging indications - field cancerization, photorejuvenation and inflammatory/infective dermatoses. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020;34(1):17-29. doi: 10.1111/jdv.16044.
  66. Serhienko MY, Krut YY, Siusiuka VG. Menopausal hormone therapy – a course on individuality. *Reprod Endocrinol.* 2016;2(28):75-9. doi: 10.18370/2309-4117.2016.28.75-79.

Стаття надійшла до редакції 06.04.2023. – Дата першого рішення 13.04.2023. – Стаття подана до друку 23.05.2023

# Вагітність і психоемоційні стресорні реакції. Фактор віку

А. Є. Гусєва

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

Вагітність – це унікальний період у житті жінки із підвищеною ймовірністю психологічних змін і емоційних розладів, таких, як депресія, тривожність і стрес. Майже 70% жінок під час вагітності мають різноманітні зміни у психічному стані. Постає потреба розглядати фізіологію та психологію вагітної не відокремлено, а як єдину цілісну систему, та сприяти пошуку нових методів регуляції психоемоційних станів.

**Мета дослідження:** визначення взаємозв'язку між психоемоційними стресовими реакціями та вагітністю, урахувавши віковий фактор.

**Матеріали та методи.** Проведено спеціальне психометричне тестування 100 вагітних різного віку і у різні терміни гестації. Кожній з учасниць дослідження було запропоновано пройти опитування за допомогою трьох анкет. Для аналізу використовували шкалу Спілбергера–Ханіна, шкалу психологічного стресу (PSM-25) та шкалу оцінювання впливу травматичної події (IES-R). Середній вік обстежуваних пацієнток становив  $30,9 \pm 5,54$  року; 48 осіб були віком  $\leq 30$  років, 49 жінок – 31–40 років та 3 пацієнтки –  $\geq 41$  року.

Статистичне оброблення результатів відбувалося у програмі для роботи з електронними таблицями Microsoft Excel 2016 та програмі для всебічного аналізу даних – STATISTICA 10 for Windows. Графічне оформлення – за допомогою Microsoft Excel 2016.

**Результати.** За результатами опитування за шкалою Спілбергера–Ханіна 14% жінок мали низький рівень реактивної тривожності, 52% – помірний рівень та 34% – високий рівень. Лише у 7% жінок виявлено низький рівень особистісної тривожності, причому середнє значення у них було наближене до помірнього рівня, у 44% пацієнток встановлено помірний рівень і у 49% – високий.

За даними шкали оцінювання впливу травматичної події (IES-R), яка має 3 субшкали, встановлено, що за субшкалою вторгнення серед опитаних вагітних низький рівень відзначено у 16% жінок ( $n=16$ ), середній – у 23%, підвищений – у 15% та високий – у 46%. Низький рівень за субшкалою уникнення виявлено у 16% жінок, середній – у 12%, підвищений – у 14% та високий – у 58%.

За результатами шкали психологічного стресу PSM-25 низький рівень стресу мали більшість жінок – 77%, середній – 22%, високий – 1%.

**Висновки.** За результатами дослідження більшість жінок мали високий рівень тривожності під час вагітності, поширеність якого була найбільшою серед жінок віком від 31 до 40 років; найнижчий показник був у вагітних молодше 30 років. Необхідно розробляти заходи, спрямовані на психопрофілактику вагітних, на їхнє усвідомлене ставлення до вагітності, пологів і подальшого материнства.

**Ключові слова:** вагітність, стрес, тривожність, психоемоційні реакції.

## Pregnancy and psychoemotional stress reactions. Age factor

A. Ye. Husieva

Pregnancy is a unique period in a woman's life with an increased likelihood of psychological changes and emotional disorders such as depression, anxiety and stress. Almost 70% of women experience various changes in their mental state during pregnancy. There is a need to consider the physiology and psychology of a pregnant woman not as a separate process, but as a single integrated system and to promote the search for new methods of regulating psychoemotional states.

**The objective:** to determine the relationship between psychoemotional stress reactions and pregnancy, taking into account the age factor.

**Materials and methods.** Special psychometric testing of 100 pregnant women of different ages and at different stages of gestation was carried out. Each of the research participants was asked to complete a survey using three questionnaires. The Spielberger–Hanin scale, the psychological stress measure (PSM-25) and the *impact of event scale* – revised (IES-R) of a traumatic event were used for analysis. The average age of the examined patients was  $30.9 \pm 5.54$  years; 48 persons were  $\leq 30$  years old, 49 women were 31–40 years old, and 3 patients were  $\geq 41$  years old.

Statistical processing of the results was carried out in the program for working with electronic spreadsheets Microsoft Excel 2016 and the program for comprehensive data analysis - STATISTICA 10 for Windows. Graphic design was done with Microsoft Excel 2016.

**Results.** According to the Spielberger–Hanin survey, 14% of women had a low level of reactive anxiety, 52% – a moderate level, and 34% – a high level. Only 7% of women had a low level of personal anxiety, and their average value was close to a moderate level, 44% of patients had a moderate level and 49% had a high level.

According to the data of *impact of event scale* – revised (IES-R) of a traumatic event, which has 3 subscales, it was established that a low level of the subscale of intrusion among the interviewed pregnant women was found in 16% of women ( $n=16$ ), an

average level in 23%, an elevated level in 15% and high one – in 46%. A low level of the avoidance subscale was determined in 16% of women, an average level – in 12%, a high level – 14%, and a high level – 58%.

According to the results of the psychological stress measure PSM-25, the majority of women had a low level of stress – 77%, medium level – 22%, high level – 1%.

**Conclusions.** According to the results of the study, the majority of women had a high level of anxiety during pregnancy, the prevalence of which was the highest one among women 31 to 40 years old; the lowest rate was among pregnant women younger than 30 years old.

It is necessary to develop measures aimed at psychoprophylaxis of pregnant women, at their conscious attitude to pregnancy, childbirth and subsequent motherhood.

**Keywords:** pregnancy, stress, anxiety, psychoemotional reactions.

Вагітність – це унікальний період у житті жінки із підвищеною ймовірністю психологічних змін і емоційних розладів, таких, як депресія, тривожність і стрес. Останні своєю чергою можуть призвести до негативних наслідків як для вагітної, так і для плода [1–3]. З'являється усе більше доказів того, що навіть відносно легкі форми материнського стресу або тривожності під час вагітності впливають на плід, формуючи довгострокові наслідки для розвитку новонародженого та дитини [4].

На сучасному етапі соціального розвитку України спостерігається надзвичайно високий рівень психоемоційного напруження населення, з чим пов'язане значне погіршення психологічного здоров'я популяції [5]. Водночас усе більше уваги приділяється пренатальному стресу, який є результатом дисбалансу між вимогами навколишнього середовища та індивідуальними ресурсами, що може призвести до несприятливих наслідків для психічного здоров'я, таких, як тривожність та депресія у матері, і сприяє нездоровій поведінці під час вагітності [6].

Психологія материнства є однією з найбільш складних та недостатньо вивчених галузей сучасної науки. Вагітність фактично є періодом ризику виникнення психоемоційного стресу, емоційних кризів тощо, але це, безумовно, один з найважливіших етапів у житті жінки. Це якісно новий стан психіки та організму жінки, а будь-який новий стан передбачає певні нові емоції [7].

Під час гестації відбувається низка змін у свідомості вагітної, її ставленні до навколишнього світу та самої себе – настає процес входження у материнство. Власне від того, як жінка ставиться до власної вагітності та майбутнього народження дитини, залежить її загальний психічний та, значною мірою, фізичний стан. Інтенсивність психічних реакцій під час вагітності може змінюватися: з'являтися дратівливість, зростати особистісна тривожність, або навпаки, депресія та знижуватися загальна активність, що впливає на самооцінку жінки [8, 9].

Будь-який внутрішній або зовнішній стимул, який зумовлює біологічну реакцію, відомий як стрес. Він може чинити різні дії на організм, залежно від типу, часу та тяжкості подразника, починаючи від помірних змін гомеостазу аж до загрозливих для життя станів і смерті. Стрес може бути як провокувальним, так і обтяжливим фактором багатьох захворювань і патологічних станів. Суб'єкти, які піддаються стресу, наприклад, ті, хто працюють або живуть у стресових середовищах, мають більшу ймовірність виникнення багатьох розладів [10].

Майже у 70% жінок під час вагітності спостерігають різноманітні зміни у психічному стані [11].

За результатами деяких досліджень, показники загальних психічних розладів під час вагітності, а саме – тривожності та депресії, коливаються у межах 4–25% [12, 13]. В іранському дослідженні продемонстровано, що показники поширеності депресії, тривожності та стресу у вагітних становлять 31,7%, 32,5% та 49,1% відповідно [14]. В іншому дослідженні поширеність депресії, тривожності та пренатального стресу протягом перших тижнів вагітності становила 5,19%, 15,04% та 91,86% відповідно [15]. Поєднання цих психічних розладів може бути причиною прееклампсії, передчасних пологів та порушення розвитку нервової системи плода [16].

Також стрес під час вагітності здатен призводити до репродуктивних втрат, народження дитини з низькою масою тіла, виникнення психосоматичних та психопатологічних розладів [5]. Природні фізіологічні зміни, що виникають в організмі жінок у зв'язку з вагітністю, створюють певний фон, на якому можуть розвиватися нервово-психічні розлади. Вагітні зазвичай оцінюють свій емоційний стан як відмінний від нормального. У разі переживання хронічного стресу, спричиненого психотравмальною ситуацією, у жінок формуються різні невротичні порушення [17].

Гормональний фон за вагітності може спричинити доволі часті підвищення тривожності, зміни лібідо, настрою, сльозливість та втомлюваність, а також призвести до інших емоційних змін, які складно передбачити [18].

Додатковий стрес для жінки під час вагітності можуть створити наявність у неї соматичних захворювань (цукровий діабет або гіпертонічна хвороба); ускладнення вагітності (надмірне блювання вагітних); обтяжений акушерський анамнез (викидень, мертвородження, передчасні пологи) [19].

Кортизол, кінцевий продукт однієї з головних систем регуляції у боротьбі зі стресом на гормональному рівні – гіпоталамо-гіпофізарно-адреналокортикальної осі, усе інтенсивніше обговорюється як механізм, що лежить в основі зв'язку між материнським стресом/тривожністю під час вагітності та розвитком новонародженого та дитини у майбутньому [20, 21].

Пренатальний емоційний стрес спричинює когнітивний дефіцит незалежно від постнатального стресу, навіть незважаючи на те, що рівні емоційного стресу вагітної до та після пологів помірно корелюються [22]. Продемонстровано також, що материнська пренатальна тривожність пов'язана із соціально-емоційними проблемами та більш складним характером у нащадків [23–25].

Вважають, що медичний персонал може покращити пренатальну прихильність, вживаючи необхідних заходів для зниження рівня стресу вагітних. Було помічено, що рівень пренатальної прихильності вагітних,

що брали участь в одному дослідженні, знижувався, а рівень стресу зростав із підвищенням рівнів доходу та освіти та знижувався зі збільшенням віку. Але пренатальна прихильність учасниць, які отримували соціальну підтримку, була вищою [26].

В іншому дослідженні встановлено, що усім студенткам як представницям групи ризику щодо психосоматичних ускладнень під час взяття у жіночій консультації на облік з приводу вагітності доцільно, поряд із загальноновизнаними клінічними обстеженнями, проводити психодіагностичне консультування з метою визначення психоемоційного статусу, рівня тривожності і стану системи адаптації [27]. Тому є потреба розглядати фізіологію та психологію вагітної не відокремлено, а як єдину цілісну систему, та сприяти пошуку нових методів регуляції психоемоційних станів [11].

**Мета дослідження:** визначення взаємозв'язку між психоемоційними стресовими реакціями та вагітністю з урахуванням вікового фактора.

### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Дослідження є обсерваційним, аналітичним. Виконано у ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології імені академіка О. М. Лук'янової НАМН України», затверджено комісією з біоетики та деонтології даної Установи (протокол № 6 від 27.10.2022 р.).

Критерії включення: наявність вагітності будь-якого терміну.

Критерії виключення: не застосовувалися.

Проведено спеціальне психометричне тестування 100 вагітних різного віку і у різні терміни гестації. Кожній з них було запропоновано пройти опитування за допомогою трьох анкет. Для аналізу використовували шкалу Спілбергера–Ханіна, шкалу психологічного стресу (PSM-25) та шкалу оцінювання впливу травматичної події (IES-R). Ці опитувальники дозволяють оцінити рівень тривожності/стресу.

Шкала Спілбергера–Ханіна дозволяє виміряти рівень особистісної тривожності (індивідуальна властивість організму) та реактивної тривожності (здатність реагувати у певний «стресовий» момент, що супроводжується активацією вегетативної нервової системи) [28]. Кількість балів  $\leq 30$  свідчить про низький рівень тривожності, 31–44 – помірний,  $\geq 45$  – високий.

Шкала психологічного стресу (PSM-25) призначена для вимірювання структури переживань стресу шляхом оцінювання стресових відчуттів у емоційних, поведінкових та соматичних показниках [29]. Сума балів 0–99 відповідає низькому рівню, 100–154 – помірному,  $\geq 155$  – високому рівню стресових розладів.

Шкала оцінювання впливу травматичної події (IES-R) сприяє виявленню та встановленню ступеня симптомів, які домінують (вторгнення, уникнення, фізіологічне збудження) як наслідок посттравматичного стресового розладу [30]. Значення 0–4 відповідає низькому рівню, 5–8 – помірному, 9–12 – підвищеному,  $\geq 13$  – високому.

Середній вік обстежених пацієнток становив  $30,9 \pm 5,54$  року. Віком  $\leq 30$  років були 48 осіб, 31–40 років – 49 осіб,  $\geq 41$  року – 3 особи (рис. 1).

Стосовно терміну гестації, то 13 жінок знаходилися у I триместрі ( $\geq 12$  тиж), 39 – у II триместрі (13–

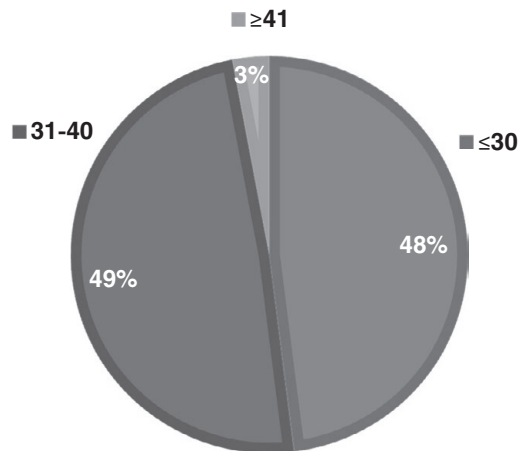


Рис. 1. Віковий розподіл жінок досліджуваних груп, %

28 тиж) і 48 – у III триместрі ( $\geq 29$  тиж) на момент заповнення анкет.

Ураховуючи реалії сьогодення, одним з додаткових факторів стресу стала війна. Серед обстежуваних: 86 жінок на початку повномасштабного вторгнення перебували у населених пунктах, у яких велися активні бойові дії, або їхні міста зазнавали постійних ракетних обстрілів, з них 33 – внутрішньопереміщені особи, 14 – емігрували за кордон та з часом повернулися до України, решта 39 жінок не змінювали місця проживання (7 осіб перебували на тимчасово окупованій території); 14 жінок перебували у населених пунктах, у яких безпосередньо не проводилися активні бойові дії, а ракетні обстріли не відбувалися часто.

Статистичне оброблення результатів відбувалося у програмі для роботи з електронними таблицями Microsoft Excel 2016 та програмі для всестороннього аналізу даних – STATISTICA 10 for Windows. Графічне оформлення – за допомогою Microsoft Excel 2016.

### РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

За результатами опитування за шкалою Спілбергера–Ханіна (табл. 1), 14% жінок мали низький рівень реактивної тривожності, 52% – помірний рівень та 34% – високий рівень. Високий рівень реактивної тривожності свідчить про виражене психоемоційне напруження пацієнток.

Щодо особистісної тривожності, а саме – схильності людини до тривожності, то лише 7% жінок мали низький її рівень, причому середнє значення у них було наближене до помірною рівня, 44% жінок мали помірний рівень і 49% – високий.

Наступне анкетування проводили за шкалою оцінювання впливу травматичної події (IES-R), яка має 3 субшкали: вторгнення, уникнення та фізіологічне збудження. Результати тестування наведено у табл. 2.

Субшкала вторгнення оцінює, як особа здатна реагувати на певну подію у певний момент. З'ясувалося, що серед опитаних вагітних низький рівень мали 16% жінок, середній – 23%, підвищений – 15% та високий – 46%.

Субшкала уникнення оцінює, наскільки у даної особи перенапружені психологічні механізми захисту.

Таблиця 1

**Розподіл обстежених вагітних за рівнем тривожності відповідно до шкали Спілбергера–Ханіна**

Показник	Рівень	Середнє значення	Кількість, n	
			Абс. число	%
Реактивна тривожність	Низький	27,4±2,4	14	14
	Помірний	35,6±3,4	52	52
	Високий	54,5±7,6	34	34
Особистісна тривожність	Низький	29,1±3,6	7	7
	Помірний	37,6±4,4	44	44
	Високий	53,1±6,9	49	49

Таблиця 2

**Розподіл обстежених вагітних за ступенем впливу травматичної події відповідно до шкали IES-R**

Показник	Рівень	Середнє значення	Кількість, n	
			Абс. число	%
Вторгнення	Низький	2,7±1,3	16	16
	Середній	6,4±1,2	23	23
	Підвищений	10,6±1,2	15	15
	Високий	20,9±6,3	46	46
Уникнення	Низький	2,3±1,7	16	16
	Середній	6,8±1,0	12	12
	Підвищений	10,4±1,1	14	14
	Високий	19,4±6,0	58	58
Фізіологічне збудження	Низький	2,3±1,4	27	27
	Середній	6,8±0,9	28	28
	Підвищений	10,6±1,4	11	11
	Високий	18,4±5,3	34	34

Низький рівень мали 16% жінок, середній – 12%, підвищений – 14% та високий – 58%.

Субшкала фізіологічного збудження оцінює, наскільки стресовий процес вплинув на вегетативну нервову систему (пооява злості, роздратованості, гіперреакції організму). За цим показником низький рівень мали 27% жінок, середній – 28%, підвищений – 11% та високий – 34%.

Графік, наведений на рис. 2, візуально демонструє, що за результатами усіх трьох субшкал найбільшу частку становили жінки з високим рівнем тривожності. У субшкалах збудження і вторгнення підвищений рівень тривожності мали найменше жінок (11 і 15 осіб відповідно), а у субшкалі уникнення найменша кількість жінок мала середній її рівень (12 осіб).

Анкетування за допомогою шкали психологічного стресу PSM-25 демонструє таку закономірність: чим більший показник психічної напруженості, тим вищий рівень психологічного стресу.

Результати дослідження наведено у табл. 3.

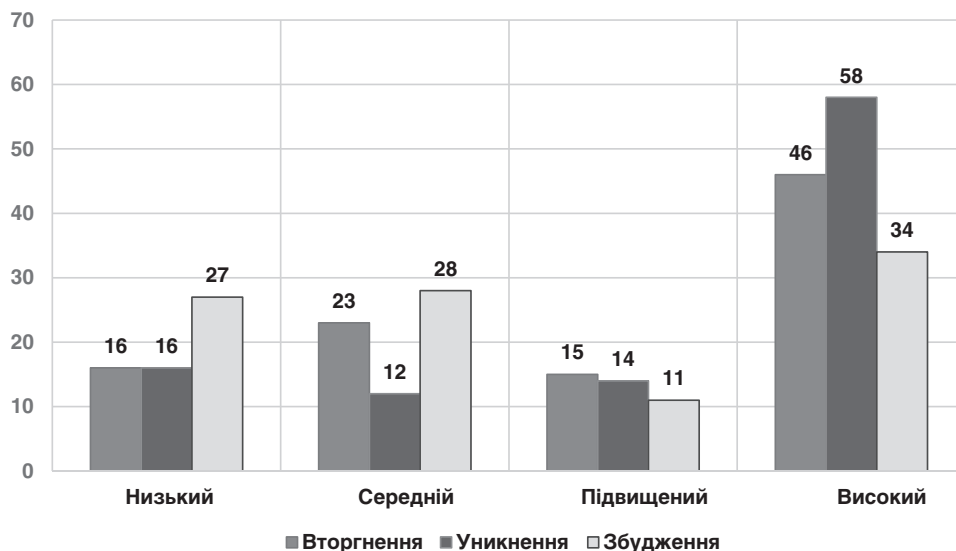
За допомогою коефіцієнта кореляції Пірсона (табл. 4) було визначено силу кореляційного зв'язку між показниками, що виміряні у цих шкалах. Математичне оброблення даних проводили у програмі STATISTICA 10, Microsoft Excel 2016.

Існують помірні прямі кореляційні зв'язки між показниками PSM-25 та показниками реактивної тривожності шкали Спілбергера–Ханіна ( $r=0,65$ ;  $p\leq 0,001$ )

Таблиця 3

**Розподіл обстежених вагітних за рівнем психічної напруженості відповідно до шкали психологічного стресу (PSM-25)**

Рівень	Середнє значення	Кількість, n	
		Абс. число	%
Низький	66,9±18,5	77	77
Середній	119,5±11,7	22	22
Високий	168	1	1



**Рис. 2. Рівні тривожності за субшкалами вторгнення, уникнення та фізіологічного збудження, n (абс. число)**



Коефіцієнт кореляції Пірсона між шкалами тривожності та їхніми складовими

Шкала		Показник	PSM-25, r	Шкала Спілбергера–Ханіна, r		IES-R, r		
				Реактивна тривожність	Особистісна тривожність	Вторгнення	Уникнення	Фізіологічне збудження
PSM-25			1	0,65	0,60	0,63	0,50	0,67
Шкала Спілбергера–Ханіна	Реактивна тривожність			1	0,67	0,49	0,32	0,53
	Особистісна тривожність				1	0,64	0,41	0,58
IES-R	Вторгнення					1	0,59	0,78
	Уникнення						1	0,52
	Фізіологічне збудження							1

і показниками особистісної тривожності за шкалою Спілбергера–Ханіна ( $r = 0,60$ ;  $p \leq 0,001$ ).

Між PSM-25 та субшкалою вторгнення IES-R ( $r = 0,63$ ;  $p \leq 0,001$ ), субшкалою уникнення ( $r = 0,50$ ;  $p \leq 0,001$ ), субшкалою фізіологічного збудження ( $r = 0,67$ ;  $p \leq 0,001$ ) – помірні прямі кореляційні зв'язки.

Помірний прямий кореляційний зв'язок також існує між реактивною тривожністю та особистісною тривожністю за шкалою Спілбергера–Ханіна ( $r = 0,67$ ;  $p \leq 0,001$ ), реактивною тривожністю та субшкалою фізіологічного збудження IES-R ( $r = 0,53$ ;  $p \leq 0,001$ ), між реактивною тривожністю та субшкалами вторгнення ( $r = 0,49$ ;  $p \leq 0,01$ ) та уникнення IES-R ( $r = 0,32$ ;  $p \leq 0,01$ ), між особистісною тривожністю за шкалою Спілбергера–Ханіна та субшкалою вторгнення ( $r = 0,64$ ;  $p \leq 0,001$ ), субшкалою уникнення IES-R ( $r = 0,41$ ;  $p \leq 0,001$ ) та субшкалою фізіологічного збудження IES-R ( $r = 0,58$ ;  $p \leq 0,001$ ).

Помірний прямий кореляційний зв'язок існує між субшкалою вторгнення та субшкалою уникнення IES-R ( $r = 0,59$ ;  $p \leq 0,001$ ) та між субшкалами фізіологічного збудження та уникнення IES-R ( $r = 0,52$ ;  $p \leq 0,001$ ).

Натомість між субшкалами вторгнення та фізіологічного збудження IES-R існував високий прямий кореляційний зв'язок ( $r = 0,78$ ;  $p \leq 0,001$ ).

Це свідчить про те, що чим вище показник тривожності за однією з досліджуваних шкал, тим вище показник тривожності за іншою.

Далі було оцінено взаємозв'язок між віком вагітних та рівнями тривожності.

Установлено, що серед жінок віком  $\leq 30$  років високий рівень стресу за шкалою психологічного стресу PSM-25 не мала жодна жінка, 22,9% ( $n=11$ ) мали середній рівень стресу, 77,1% ( $n=37$ ) – низький.

У вагітних віком від 31 до 40 років включно за тією самою шкалою високий рівень стресу мали 2% ( $n=1$ ) жінок, середній – 18,4% ( $n=9$ ), низький – 79,6% ( $n=39$ ).

Вагітні, вік яких становив  $\geq 41$  року, також не мали високого рівня стресу за шкалою PSM-25, середній мали 66,7% ( $n=2$ ) жінок, низький – 33,3% ( $n=1$ ) жінок (рис. 3).

Так само були оцінені рівні тривожності за шкалою оцінювання впливу травматичної події (IES-R) та шкалою Спілбергера–Ханіна.

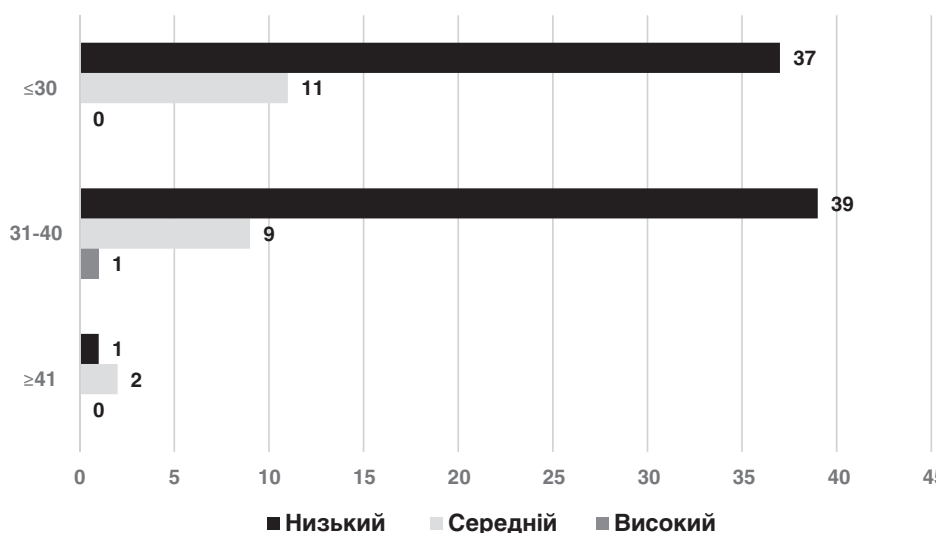
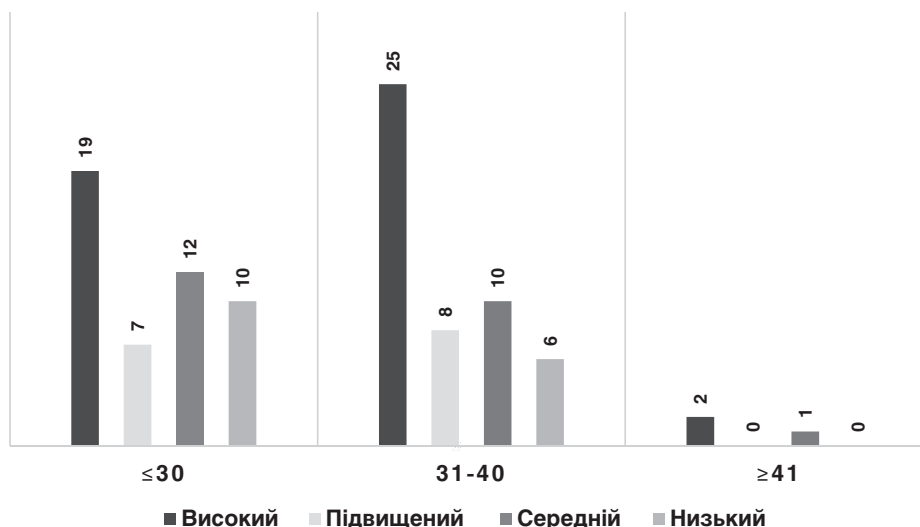


Рис. 3. Розподіл обстежених вагітних за рівнем тривожності відповідно до шкали психологічного стресу (PSM-25) з урахуванням віку жінок, n (абс. число)



**Рис. 4. Розподіл обстежених вагітних за ступенем впливу травматичної події відповідно до шкали IES-R (субшкала «Вторгнення») з урахуванням віку жінок, n (абс. число)**

Відповідно до шкали оцінювання впливу травматичної події (IES-R) рівні тривожності у досліджуваних вікових групах розподілилися так:

- За субшкалою «Вторгнення» (рис. 4) серед жінок віком ≤30 років низький рівень мали 20,8% (n=10) жінок, середній – 25% (n=12), підвищений – 14,6% (n=7), високий – 39,6% (n=19). У досліджуваній групі віком від 31 до 40 років низький рівень виявлено у 12,3% (n=6) жінок, середній – у 20,4% (n=10), підвищений – у 16,3% (n=8), високий у більшості – у 51% (n=25).

Жодна жінка віком ≥41 років не мала низького – 0% (n=0) та підвищеного – 0% (n=0) рівнів тривожності. Показники тривожності розподілилися між середнім – 33,3% (n=1) та високим – 66,7% (n=2) рівнями.

- За субшкалою «Уникнення» (рис. 5) більшість жінок віком ≤30 років мали високий рівень тривожності – 47,9% (n=23); решта обстежуваних цієї вікової

групи мали такі рівні: низький – 12,5% (n=6), середній – 16,7% (n=8), підвищений – 22,9% (n=11) вагітних.

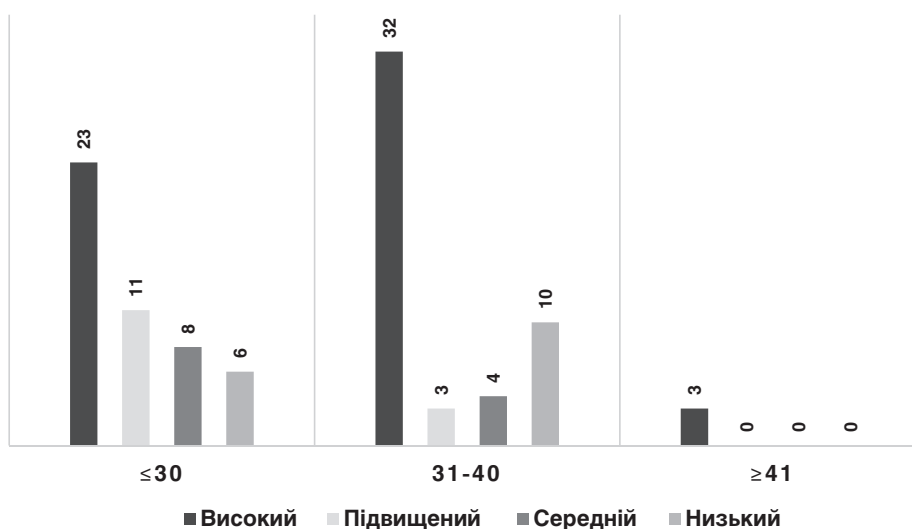
Більша частина жінок віком 31–40 років також мали високий рівень тривожності – 65,3% (n=32). Низький рівень мали 20,4% (n=10), середній – 8,2% (n=4), підвищений – 6,1% (n=3) вагітних.

У групі жінок віком ≥41 років спостерігався лише високий рівень тривожності – 100% (n=3).

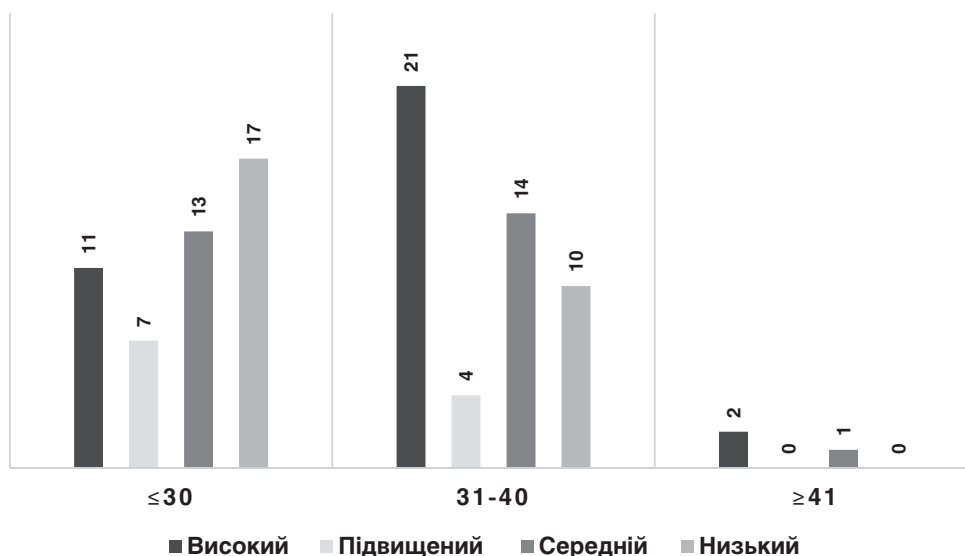
- Останньою зі складових шкали оцінювання впливу травматичної події (IES-R) була субшкала «Фізіологічне збудження» (рис. 6). Показники рівнів тривожності розподілилися так:

- вік ≤30 років: низький рівень – у 35,4% (n=17), середній – у 27,1% (n=13), підвищений – у 14,6% (n=7), високий – у 22,9% (n=11) жінок;

- вік 31–40 років: низький рівень – у 20,4% (n=10), середній – у 28,5% (n=14), підвищений – у 8,2% (n=4), високий – у 42,9% (n=21) жінок;



**Рис. 5. Розподіл обстежених вагітних за ступенем впливу травматичної події відповідно до шкали IES-R (субшкала «Уникнення») з урахуванням віку жінок, n (абс. число)**



**Рис. 6. Розподіл обстежених вагітних за ступенем впливу травматичної події відповідно до шкали IES-R (субшкала «Фізіологічне збудження») з урахуванням віку жінок, n (абс. число)**

- вік ≥41 років: низький рівень – 0% (n=0), середній – у 33,3% (n=1), підвищений – 0% (n=0), високий – у 66,7% (n=2) жінок.

Оцінюючи рівень реактивної тривожності (рис. 7) за шкалою Спілбергера–Ханіна, отримали такі дані:

- серед вагітних віком ≤30 років низький рівень мали 18,7% (n=9) жінок, середній – 54,2% (n=26), високий – 27,1% (n=13);

- віком від 31 до 40 років включно: низький рівень – 10,2% (n=5) жінок, середній – 49% (n=24), високий найбільше – 40,8% (n=20);

- жодна з жінок віком ≥41 років не мала низького рівня – 0% (n=0), середній мала більшість – 66,7% (n=2), високий – решта 33,3% (n=1).

За тією самою шкалою оцінено рівні особистісної тривожності (рис. 8) з урахуванням вікового фактора. Фіксували такі результати:

- вік ≤30 років: низький рівень – 8,3% (n=4), се-

редній – 54,2% (n=26), високий – 37,5% (n=18) вагітних;

- вік 31–40 років: низький рівень – 6,1% (n=3), середній – 34,7% (n=17), високий – 59,2% (n=29) вагітних;

- вік ≥41 років: низький рівень – 0% (n=0), середній – 33,3% (n=1), високий – 66,7% (n=2) вагітних.

Далі було проаналізовано, у кого частіше виявляли саме високий рівень тривожності/стресу з урахуванням віку жінок (табл. 5). Проаналізувавши всі досліджувані шкали, встановлено, що найбільший відсоток жінок з високим рівнем стресу були віком від 31 до 40 років включно.

За допомогою коефіцієнта кореляції Пірсона, використовуючи програми для роботи з електронними таблицями Microsoft Excel 2016 та програми для оброблення статистичних даних STATISTICA 10, визначено силу кореляційного зв'язку між віком жінок та рівнем тривожності відповідно до досліджуваних шкал (табл. 6).

Таблиця 5

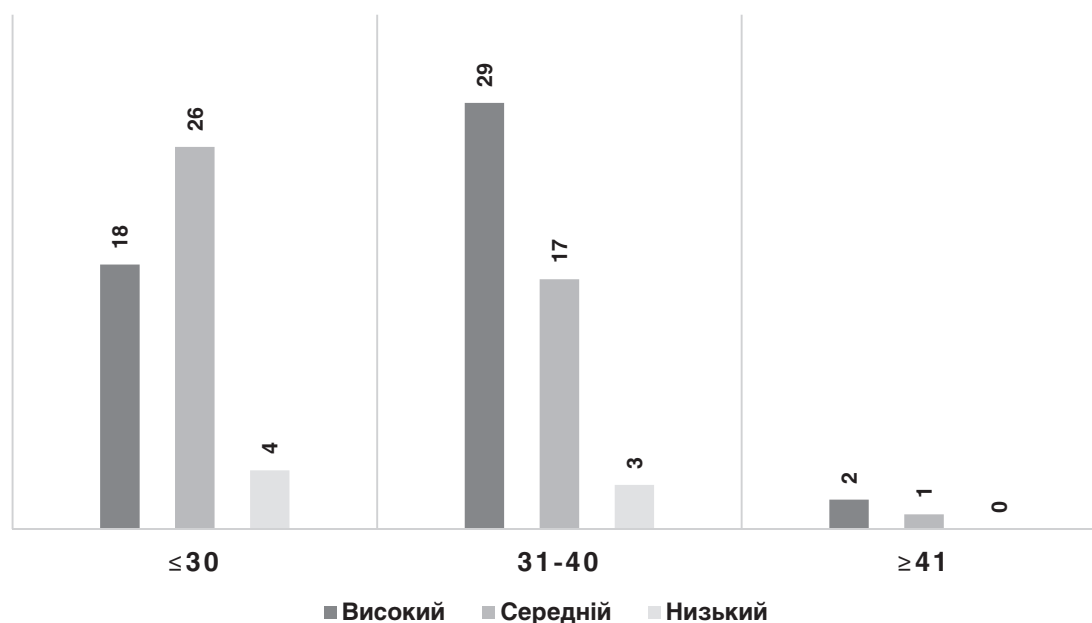
**Розподіл показника високого рівня стресу/тривожності з урахуванням віку вагітних відповідно до досліджуваних шкал, % (n)**

Шкала тривожності/стресу		Вік, роки		
		≤30	31–40	≥41
PSM-25		0	100 (n=1)	0
Шкала Спілбергера–Ханіна	Реактивна тривожність	38,2 (13)	58,8 (20)	3 (1)
	Особистісна тривожність	36,7 (18)	59,2 (29)	4,1 (2)
IES-R	Вторгнення	41,3 (19)	54,4 (25)	4,3 (2)
	Уникнення	39,6 (23)	55,2 (32)	5,2 (3)
	Фізіологічне збудження	32,3 (11)	61,8 (21)	5,9 (2)

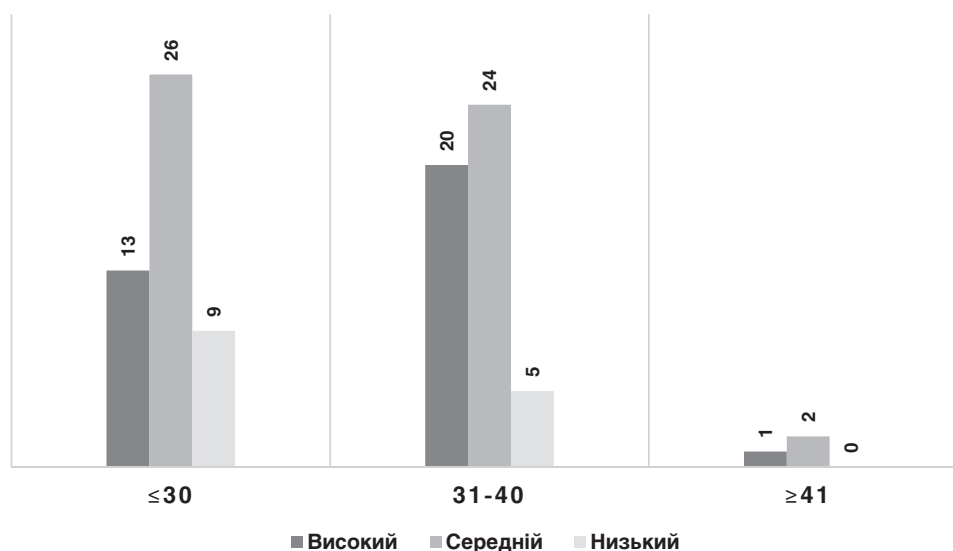
Таблиця 6

**Коефіцієнт кореляції Пірсона між віком обстежуваних жінок та шкалами тривожності**

Показник	PSM-25, r	Шкала Спілбергера–Ханіна, r		IES-R, r		
		Реактивна тривожність	Особистісна тривожність	Вторгнення	Уникнення	Фізіологічне збудження
Вік	0,16	0,18	0,22	0,27	0,27	0,26



**Рис. 8. Розподіл обстежених вагітних за рівнем особистісної тривожності відповідно до шкали Спілбергера–Ханіна з урахуванням віку жінок, n (абс. число)**



**Рис. 7. Розподіл обстежених вагітних за рівнем реактивної тривожності відповідно до шкали Спілбергера–Ханіна з урахуванням віку жінок, n (абс. число)**

Між усіма показниками шкал тривожності та віком пацієнток існують слабкі прямі кореляційні зв'язки, а саме: показниками за шкалою PSM-25 ( $r = 0,16$ ;  $p \leq 0,05$ ), показниками реактивної тривожності за шкалою Спілбергера–Ханіна ( $r = 0,18$ ;  $p \leq 0,05$ ), показниками особистісної тривожності за шкалою Спілбергера–Ханіна ( $r = 0,22$ ;  $p \leq 0,05$ ), показниками субшкали вторгнення за шкалою IES-R ( $r = 0,27$ ;  $p \leq 0,05$ ), субшкали уникнення ( $r = 0,27$ ;  $p \leq 0,05$ ), субшкали фізіологічного збудження ( $r = 0,26$ ;  $p \leq 0,05$ ).

Отримані у ході даного дослідження результати порівнювали з результатами доступних аналогічних досліджень у світі. Аналіз даних демонструє, що вік не має значного впливу на рівень тривожності у вагітної.

Це дослідження свідчить про доцільність вивчення

стресу під час вагітності, його зв'язок з іншими можливими факторами (термін гестації, репродуктивний, соматичний анамнез) та його вплив на появу нових розладів під час гестації.

### ВИСНОВКИ

За результатами дослідження, більшість жінок мали високий рівень тривожності під час вагітності. Найчастіше його фіксували у жінок віком від 31 до 40 років.

Найнижчим показник був у вагітних молодше 30 років.

Розраховані кореляційні зв'язки між показниками тривожності різних психологічних шкал свідчать, що чим вище показник тривожності за однією з досліджуваних шкал, тим вище показник тривожності за іншою.

Тому необхідно розробляти заходи, спрямовані на психопрофілактику вагітних, на їхнє усвідомлене ставлення до вагітності, пологів і подальшого материнства. Таких жінок треба навчати способам подолання стресу, створювати сприятливий емоційний фон під час вагітності та подальших пологів. У складних випадках залучати до ведення вагітності висококваліфікованих спеціалістів-психотерапевтів. Комплексне обстеження повинно включати тести психологічного скринінгу з оцінюванням рівня тривожності та стресу. Окрім визначення емоційного стану вагітних необхідно також

звертати увагу на модифікацію способу життя, харчову поведінку.

Отже, вагітність є одним із психогенних стресових факторів.

**Перспективи подальших досліджень.** Перспективами є подальший пошук взаємозв'язку між впливом тривожності/стресу та перебігом і закінченням вагітності. А також розроблення алгоритмів, що сприятимуть зменшенню рівнів тривожності/стресу під час вагітності.

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

### Відомості про автора

**Гусева Альона Євгенівна** – молодш. наук. співроб., відділення внутрішньої патології вагітних, державна установа «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О. М. Лук'янової НАМН України», м. Київ; тел.: (044) 483-22-69. E-mail: dr.alionayevgeniivna@gmail.com  
ORCID: 0000-0003-3785-8425

### Information about the author

**Husieva Alona Ye.** – MD, Junior Researcher, Department of Internal Pathology of Pregnant Woman, State Institution «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after Academician O. M. Lukyanova of the NAMS of Ukraine», Kyiv; tel.: (044) 483-22-69. E-mail: dr.alionayevgeniivna@gmail.com  
ORCID: 0000-0003-3785-8425

### ПОСИЛАННЯ

- Keramat A, Malary M, Moosazadeh M, Bagherian N, Rajabi-Shakib MR. Factors influencing stress, anxiety, and depression among Iranian pregnant women: the role of sexual distress and genital self-image. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2021;21(1):87. doi: 10.1186/s12884-021-03575-1.
- Senobari M, Azmoude E, Mousavi M. The relationship between body mass index, body image, and sexual function: A survey on Iranian pregnant women. *Int J Reprod Biomed*. 2019;17(7):503-12. doi: 10.18502/ijrm.v17i7.4862.
- Carter D, Kostaras X. Psychiatric disorders in pregnancy. *British Columbia Med J*. 2005;47(2):96.
- Zietlow AL, Nonnenmacher N, Reck C, Ditzel B, Müller M. Emotional Stress During Pregnancy - Associations With Maternal Anxiety Disorders, Infant Cortisol Reactivity, and Mother-Child Interaction at Preschool Age. *Front Psychol*. 2019;10:2179. doi: 10.3389/fpsyg.2019.02179.
- Mykhailov B.V. Strategic principles for the development of medical psychology and psychotherapy in Ukraine. *Probl Med Scie Covered*. 2006;2:5-7.
- Bejdoun H, Saftlas AF. Physical and mental health outcomes of prenatal maternal stress in human and animal studies: a review of recent evidence. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2008;22(5):438-66. doi: 10.1111/j.1365-3016.2008.00951.x.
- Kryzhanovskaya ZY. Emotional features of Jinka in the process of realization of the maternal role. *Psychol Perspectives*. 2014;23:148-59.
- Nikiforova OA. Psychological features of the manifestation of psycho-emotional states of life in the period of rotation [Master]. Kyiv: National Aviation University; 2022. 84 p.
- Brutman VI, Filippova KK, Khamitova Yu. Dynamics of the psychic state of women during pregnancy and after childbirth. *Trial Ukr*. 2012;11:59-69.
- Yaribeygi H, Panahi Y, Sahraei H, Johnston TP, Sahebkar A. The impact of stress on body function: A review. *EXCLI J*. 2017;16:1057-72. doi: 10.17179/excli2017-480.
- Rich-Edwards JW, Kleinman K, Abrams A, Harlow BL, McLaughlin TJ, Joffe H, et al. Sociodemographic predictors of antenatal and postpartum depressive symptoms among women in a medical group practice. *J Epidemiol Community Health*. 2006;60(3):221-7. doi: 10.1136/jech.2005.039370.
- Rich-Edwards JW, Kleinman K, Abrams A, Harlow BL, McLaughlin TJ, Joffe H, Gillman MW. Sociodemographic predictors of antenatal and postpartum depressive symptoms among women in a medical group practice. *J Epidemiol Community Health*. 2006;60(3):221-7. doi: 10.1136/jech.2005.039370.
- Pereira PK, Lovisi GM, Pilowsky DL, Lima LA, Legay LF. Depression during pregnancy: prevalence and risk factors among women attending a public health clinic in Rio de Janeiro, Brazil. *Cad Saude Publica*. 2009;25(12):2725-36. doi: 10.1590/s0102-311x2009001200019.
- Zareipour M, Sadaghianfar A, Amirzehni J, Parsnezhad M, Ayuoghi Rahnama V. Exploring of depression, anxiety and stress in pregnant women referred to health centers of Urmia. *Rahavard Salamat J*. 2017;3(2):19-30.
- Tang X, Lu Z, Hu D, Zhong X. Influencing factors for prenatal Stress, anxiety and depression in early pregnancy among women in Chongqing, China. *J Affect Disord*. 2019;253:292-302. doi: 10.1016/j.jad.2019.05.003.
- Kaplan LA, Evans L, Monk C. Effects of mothers' prenatal psychiatric status and postnatal caregiving on infant biobehavioral regulation: can prenatal programming be modified? *Early Hum Dev*. 2008;84(4):249-56. doi: 10.1016/j.earlhumdev.2007.06.004.
- Khasyuk, M. The choice of a psychobaby for psychological manipulation of a female shifter in the canopy (30-40 years of shifting). *Psychol Experience*. 2016;3:104-49.
- Ancheva IA. Psychoprophylaxis of stress during the shift period and half-time. *Woman health*. 2017;5:32-4.
- Chou FH, Kuo SH, Wang RH. A longitudinal study of nausea and vomiting, fatigue and perceived stress in, and social support for, pregnant women through the three trimesters. *Kaohsiung J Med Sci*. 2008;24(6):306-14. doi: 10.1016/S1607-551X(08)70157-8.
- Luecklen LJ, Lin B, Coburn SS, MacKinnon DP, Gonzales NA, Crnic KA. Prenatal stress, partner support, and infant cortisol reactivity in low-income Mexican American families. *Psychoneuroendocrinology*. 2013;38(12):3092-101. doi: 10.1016/j.psyneuen.2013.09.006.
- Zijlmans MAC, Riksen-Walraven JM, de Weerth C. Associations between maternal prenatal cortisol concentrations and child outcomes: a systematic review. *Neurosci Biobehav Rev*. 2015; 53:1-24. doi: 10.1016/j.neubiorev.2015.02.015.
- Lin Y, Xu J, Huang J, Jia Y, Zhang J, Yan C, Zhang J. Effects of prenatal and postnatal maternal emotional stress on toddlers' cognitive and temperamental development. *J Affect Disord*. 2017;207:9-17. doi: 10.1016/j.jad.2016.09.010.
- Madigan S, Oatley H, Racine N, Fearon RMP, Schumacher L, Akbari E, et al. A Meta-Analysis of Maternal Prenatal Depression and Anxiety on Child Socioemotional Development. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2018;57(9):645-57.e8. doi: 10.1016/j.jaac.2018.06.012.
- Baibazarova E, van de Beek C, Cohen-Kettenis PT, Buitelaar J, Shelton KH, van Goozen SH. Influence of prenatal maternal stress, maternal plasma cortisol and cortisol in the amniotic fluid on birth outcomes and child temperament at 3 months. *Psychoneuroendocrinol*. 2013;38(6):907-15. doi: 10.1016/j.psyneuen.2012.09.015.
- McMahon CA, Boivin J, Gibson FL, Hammarberg K, Wynter K, Saunders D, et al. Pregnancy-specific anxiety, ART conception and infant temperament at 4 months post-partum. *Hum Reprod*. 2013;28(4):997-1005. doi: 10.1093/humrep/det029.
- Şanlı Y, Aypar Akbağ NN. Effects of Stress in Pregnancy on Prenatal Attachment, and Contributing Factors. *Psychiatr Danub*. 2022;34(1):25-33. doi: 10.24869/psyd.2022.25.
- Kozub TO. Peculiarities of vacillation and pollen in women in chronic stress umovax [dissertation]. Kharkov: Kharkiv National Medical University; 2011, p. 20.
- Movchan OV, Yanishen IV, Biriukov VO. Psychoemotional tension as a factor affecting the use of complete removable plastic prosthesis. *Osaka: CPN Publishing Group*; 2020, 111-6.
- Yarosh N, Artiukhova V, Panchenko V, Fera S, Prykhodko D. Stress-Coping Behavior of the Individual as a Psychological Problem in the Context of the Application of Sanogenic Health Thinking. *BRAIN. Broad Res Artificial Intelligence Neurosci*. 2021;12(1):183-201. doi: 10.18662/brain/12.1/178.
- Hyer K, Brown LM. The Impact of Event Scale--Revised: a quick measure of a patient's response to trauma. *Am J Nurs*. 2008;108(11):60-8; quiz 68-9. doi: 10.1097/01.NAJ.0000339101.39986.85.

Стаття надійшла до редакції 21.03.2023. – Дата першого рішення 27.03.2023. – Стаття подана до друку 05.05.2023

# Патологія цервікального епітелію у жінок з різними формами безплідності

**К. В. Серєда**

Київський міський центр репродуктивної та перинатальної медицини

Ненастання вагітності у пари, яка не запобігає заплідненню, протягом 12 міс та більше визначають як безплідність. Цей діагноз є особливим як через соціальну складову, так і внаслідок залучення до нього двох осіб, а також через поліетиологічність. Патологія цервікального епітелію є поширеною серед жінок репродуктивного віку. У пацієнток із безплідністю вона має значення власне як чинник фертильних розладів. Окрім того, існує можливий вплив різних методів лікування патології каналу шийки матки на перебіг вагітності, що настала після лікування.

**Мета дослідження:** вивчення поширеності цервікальної патології у пацієнток із різними видами безплідності.

**Матеріали та методи.** Проаналізовано результати рідинної цитології та тестування на вірус папіломи людини (ВПЛ) у 416 жінок, яких було розподілено на чотири групи: до I групи увійшли 108 пацієнток з безплідністю, асоційованою з ановуляцією, до II групи – 101 пацієнтка з трубно-перитонеальною безплідністю, до III групи – 102 жінки з чоловічим чинником безплідності у шлюбі, до IV групи – 105 жінок, які звернулись для профілактичного обстеження.

**Результати.** Загальна частота ранніх цервікальних уражень різного ступеня тяжкості вагомо відрізнялась у групах обстежених – від найменшої 25,9% у групі пацієнток з безплідням, асоційованим з ановуляцією, та 35,2% – у групі жінок, які звернулись для профілактичного обстеження, до 50,9% серед жінок із перитонеальними причинами ненастання вагітності та 52,4% – у групі із чоловічим чинником безплідності.

У двох останніх зазначених групах частота виявлення тяжкого інтраепітеліального ураження (7,8% та 7,9% відповідно) була вищою, ніж в інших групах, де її встановлено на рівні не більше 1,5%. Установлено також більш високу частоту інфікування ВПЛ у групах трубно-перитонеальної безплідності – 68,6%, чоловічої безплідності – 63,4%, тоді як у групі пацієнток з ановуляцією її поширеність була на рівні 35,1%, що не перевищує показник здорових жінок контрольної групи – 25,7%.

**Висновки.** 1. Пацієнтки з безплідністю перитонеального генезу та із чоловічим чинником безплідності мають більш високу частоту ранніх цервікальних змін (50,9% та 52,9% відповідно), ніж здорові жінки репродуктивного віку (35,2%). 2. У випадках безплідності перитонеального та чоловічого чинників частота інфікування ВПЛ є вищою за частоту виявлених цитологічним методом уражень цервікального епітелію (68,6% та 63,4% відповідно), що дозволяє рекомендувати ВПЛ-тест включити до переліку обов'язкових досліджень під час підготовки до програми допоміжних репродуктивних технологій.

**Ключові слова:** безплідність, вірус папіломи людини, рідинна цитологія, ранні цервікальні ураження.

## Pathology of cervical epithelium in women with various forms of infertility

**K. V. Sereda**

Failure to conceive in a couple, that does not prevent fertilization for 12 months or more, is defined as infertility. This diagnosis is special one both because of the social component and of the involvement of two persons in it, as well as because of polyetiological factors. Pathology of the cervical epithelium is a common problem among women of reproductive age. In patients with infertility, it has its own significance as a factor for fertility disorders. In addition, there is a possible influence of different methods of treatment of pathology of the cervical canal on the course of pregnancy that occurred after treatment.

**The objective:** to study the prevalence of cervical pathology in patients with various types of infertility.

**Materials and methods.** The results of liquid cytology and human papillomavirus (HPV) testing were analyzed in 416 women, who were divided into four groups: I group included 108 patients with infertility associated with anovulation, II group – 101 patients with infertility of tubal origin, III group – 102 women with a male infertility factor in marriage, IV group – 105 women who applied for a preventive examination.

**Results.** The general frequency of early cervical lesions of severity various degrees was differed significantly in the groups of the examined persons – from the lowest 25.9% in the group of patients with infertility associated with anovulation, and 35.2% in the group of women who applied for a preventive examination, to 50.9% among women with infertility of tubal origin and 52.4% – in the group with a male infertility factor.

In the last two mentioned groups, the frequency of severe intraepithelial lesions (7.8% and 7.9%, respectively) was higher than in the other groups, where it was established at a level of no more than 1.5%. A higher rate of HPV infection was also established in the groups infertility of tubal origin – 68.6%, male infertility – 63.4%, while in the group of patients with anovulation infertility its prevalence was at the level of 35.1%, which does not exceed the rate of healthy women in control group – 25.7%.

**Conclusions.** 1. Patients with infertility of tubal origin and male factor infertility have a higher frequency of early cervical changes (50.9% and 52.9%, respectively) than healthy women of reproductive age (35.2%). 2. In cases of tubal and male factor infertility, the frequency of HPV infection is higher than the rate of the cervical epithelium lesions detected by the cytological method (68.6% and 63.4%, respectively), which allows us to recommend the HPV test to include in the list of mandatory examinations during preparation for the program of assisted reproductive technologies.

**Keywords:** infertility, human papillomavirus, liquid cytology, early cervical lesions.

Безплідність – нездатність пари досягти настання вагітності протягом 12 міс та більше регулярно-го статевого життя без контрацепції. Особливостями діагнозу безплідності є саме залучення до нього двох осіб, можливість комбінації патогенетичних чинників обох, а також незвертання по медичну допомогу. Дані Всесвітньої організації охорони здоров'я свідчать, що не менше 48 млн пар у світі живуть з проблемою безплідності [1].

Залежно від наявності у минулому вагітностей, попри їхній результат, безплідність поділяють на первинну та вторинну. Фактори ризику безплідності є надзвичайно численними та в різний спосіб класифікованими, також вони мають низьку чутливість на специфічність.

Зокрема, N. Hazlina et al. (2022) провели мета-аналіз 32 досліджень, присвячених патогенетичним чинникам безплідності. Аналіз охопив майже 125 тис. жінок, продемонстрував вагомий вплив на порушення реалізації репродуктивної функції паління (відносний ризик 1,85), психологічного стресу (відносний ризик 1,6) та депресії (відносний ризик 1,4) [2].

Розлади ендокринної регуляції на різних рівнях, тяжкі соматичні захворювання, спайкова хвороба черевної порожнини, ендометріоз, порушення імунологічної толерантності належать до можливих патогенетичних чинників безплідності. П'ятнадцять відсотків всіх безплідних пар не мають визначеного чинника порушення фертильності [3].

Надзвичайно поширеним явищем серед жінок є патологія цервікального епітелію – доброякісні та передракові зміни циліндричного та багатошарового плоского епітелію. Протягом останнього часу в усьому світі спостерігають підвищення частоти так званих ранніх цервікальних уражень – РЦУ (early cervical lesions – ECL). До них належить цервікальна інтраепітеліальна неоплазія I, II та III ст., а також преінвазивна карцинома.

Так, у Норвегії частота їхнього виявлення серед жінок вікової категорії 25–65 років у проміжку 1992–2016 рр. зросла від 3,6% до 6,7% [4]. Проведене у Сомалі дослідження продемонструвало, що частота РЦУ у країні сягає 12,6% [5].

Цервікальний епітелій певною мірою можна вважати відображенням узгодженої регуляції багатьох систем організму – імунної та ендокринної зокрема, тобто тих, що відіграють важливу роль і в реалізації репродуктивної функції. Тому очікуваним є підвищення частоти РЦУ у жінок з ненастанням вагітності. Проте важливо урахувати патогенетичне значення РЦУ для прогнозу лікування безплідності, а також виношування вагітності.

Зокрема, попри відсутність доказів безпосереднього негативного впливу вірусу папіломи людини (ВПЛ) на реалізацію репродуктивної функції, вплив цього вірусу на системний та локальний імунітет є досить багатограним та може включати фертильність [6]. Водночас, різні методи, які застосовують для лікування цервікальної патології, впливають на ефективність лікування безплідності та виношування вагітності [7, 8].

Безплідність є важливою складовою не лише особистого, але і соціального здоров'я. Питання демографічного відновлення постає все гостріше в умовах повномасштабного нападу агресора, загибелі репродуктивно активної частини населення. Від першої дитини, народженої 1978 року після застосування технології *in vitro*, до сьогодні можливості репродуктології постійно удосконалюються, втім ефективність її не перевищує 30% [9]. Причини такого низького рівня успіху допоміжних репродуктивних технологій лежать у площинах материнського здоров'я, якості ембріона, часі та умовах його перенесення.

Стан цервікального епітелію у жінок, що планують лікування безплідності шляхом застосування допоміжних репродуктивних технологій, має значення як для виявлення протипоказань до виношування вагітності, так і для виключення чинників, що перешкоджають успішності терапії. Крім того, невід'ємною складовою допоміжних репродуктивних технологій є навантаження екзогенними жіночими статевими гормонами, а їхній вплив на прогресування цервікальної патології значний [10, 11].

Сучасні глобальні погляди на скринінг цервікальної патології передбачає періодичне цитологічне дослідження та тест на ВПЛ. W. Ren et al. (2021) проаналізували 29 національних керівництв проведення цервікального скринінгу [12]. Єдиною відмінністю між ними стала різниця у рекомендованому інтервалі між котестуванням – від 3 до 5 років. Більшість керівництв погоджуються щодо доцільності проведення кольпоскопії лише у жінок з патологічними результатами ПАП-тесту [13].

ПАП-тест передбачає оцінювання клітин на підставі дослідження рис ядра та визначення ядерно-цитоплазматичного співвідношення після особливого їхнього забарвлення. Методика Папаніколау створює умови для чіткого зафарбовування хроматину та цитоплазми, інтенсивність якого залежить від мітотичної активності [14, 15].

Класифікаційну систему Bethesda було розроблено 1988 р. у тому самому маленькому американському університетському містечку як відповідь на гучні журналістські розслідування про низьку прогностичну цінність класифікації за Папаніколау, яку застосовували у лабораторіях того часу. Виникла мішанина щодо термінів трьох ступенів дисплазії, запропонованих автором у 40-х роках ХХ сторіччя, та впровадженням Richart 1964 р. поняття «цервікальна інтраепітеліальна неоплазія» (ЦІН). Розширення знань про ВПЛ та його патогенетичний вплив на цервікальний епітелій ще більше поглиблювало непорозуміння між лабораторіями та лікарями.

Від того часу минуло 35 років, система зазнала кількох переглядів, але головні її положення лишилися незмінними. У системі Bethesda патологію клітин багатошарового плоского епітелію (сквамозних) представлено такими варіантами:

1. Атипові сквамозні клітини невизначеного значення – Atypical squamous cells undetermined significance (ASCUS).

- Інтраепітеліальні сквамозні ураження низького ступеня – Low-grade squamous intraepithelial lesions (LSIL), що включають зміни, спричинені у клітині вірусом папіломи людини, легку дисплазію та цервікальну інтраепітеліальну неоплазію 1-го ступеня.
- Інтраепітеліальні сквамозні ураження тяжкого ступеня – High-grade squamous intraepithelial lesions (HSIL), що включають середнього та тяжкого ступеня дисплазію, цервікальну інтраепітеліальну неоплазію 2-го та 3-го ступенів, карциному in situ.
- Клітини сквамозної карциноми.

**Мета дослідження:** вивчення поширеності цервікальної патології у пацієнок з різними видами безплідності.

### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Проведено обстеження 416 жінок, які звернулись по медичну допомогу до Київського міського центру репродуктивної медицини протягом 2020–2023 рр. Пацієнок було розподілено на чотири групи.

До I, II, III груп дослідження включено пацієнок, що звернулись до фахівців Центру щодо ненастання вагітності протягом 12 міс та більше. За результатами обстеження пацієнок було розподілено так:

I група – 108 пацієнок з безплідністю, асоційованою з ановуляцією;

II група – 101 пацієнка з трубно-перитонеальною безплідністю;

III група – 102 жінки, які мали причиною безплідного шлюбу чоловічі чинники.

До контрольної групи увійшли 105 пацієнок, які звернулись до Центру для планового профілактичного обстеження.

У всіх пацієнок під час первинного обстеження було отримано матеріал для проведення рідинної цитології, визначення ДНК (ВПЛ) високоонкогенних

типів – 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66-го та 68-го методом ПЛР у режимі Real-time. У групах проаналізовано дані цитологічного дослідження поширеності різних типів та інфікування ВПЛ. Лабораторну частину дослідження виконано на базі лабораторії «Сінево» із використанням набору реактивів Corbet Resaerch (Австралія).

Статистичне оброблення отриманих даних проводили за допомогою t-критерію Стьюдента (для визначення відмінностей частоти кожного явища у групі,  $p \leq 0,05$  свідчило про вірогідність відмінностей) та методу Шапіро–Уїлка (для оцінювання статистичної відмінності розподілу груп за ознакою,  $p \leq \alpha_2$  свідчило про нерівномірність розподілу).

Текст статті та дані, наведені у ній, були розглянуті та схвалені Комісією з питань етики Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика (протокол № 2 від 6 березня 2023 р.)

### РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Патологія цервікального епітелію є залежною від віку, що пов'язано з особливостями гормональної регуляції та сексуальною активністю. Так, частота CIN II серед жінок віком 25–34 років сягає 14,1%, після 50 років – лише 5% [7]. Тому на початку дослідження важливо було порівняти групи за віковим складом (табл. 1).

Отже, групи пацієнок, що звернулись по допомогу з приводу безплідності, були неоднорідними за віковим складом. Група жінок з чоловічим чинником ненастання вагітності за віковим складом є близькою до групи здорових жінок. Натомість у групі безплідності, асоційованої з ановуляцією, домінує вікова категорія 25–34 роки (38,8%), у групі з чоловічим фактором 41,9% жінок також входили у цю категорію.

Таблиця 1

Розподіл пацієнок за віком, n (%)

Вік	I група, n=108	II група, n=102 <sup>ε</sup>	III група, n=101	Контрольна група, n=105
Менше 25 років	6 (5,5)*	10 (9,8)	13 (12,8)	11 (10,4)
25–34 роки	40 (38,8)	18(17,6)*	42 (41,6)	28 (43,1)
35–44 роки	44 (40,7)	54(52,9)*	32 (31,6)	20 (30,8)
45 років та більше	18 (16,6)	20 (31,7)*	14 (13,8)	6 (9,2)

Примітки: \* –  $p \leq 0,05$  порівняно з контрольною групою; <sup>ε</sup> –  $p \leq \alpha_2$  порівняно з контрольною групою.

Таблиця 2

Результати ПАП-тесту методом рідинної цитології в обстежених пацієнок, n (%)

Результат	I група, n=108 <sup>β</sup>	II група, n=102 <sup>ε</sup>	III група, n=101 <sup>ε</sup>	Контрольна група, n=105
NSIL	80 (74,1)	50 (49,0)*	48 (47,5)	68 (64,8)
ASCUS	12 (11,1)	20 (19,6)	25 (24,7)	25 (23,8)
LSIL	14 (13,0)	24 (23,5)*	20 (19,8)	10 (9,5)
HSIL	2 (1,5)	8 (7,8)*	8 (7,9)*	2 (1,9)

Примітки: \* –  $p \leq 0,05$  порівняно з контрольною групою; <sup>ε</sup> –  $p \leq \alpha_2$  порівняно з контрольною групою; <sup>β</sup> –  $p \leq 32\alpha_2$  порівняно з іншими групами безплідності.



Результати виявлення типів ВПЛ в обстежених пацієнток, n (%)

Результат	I група, n=108 <sup>β</sup>	II група, n=102 <sup>ε</sup>	III група, n=101 <sup>ε</sup>	Контрольна група, n=105
Не виявлено жодного типу	70 (64,8)	32 (31,4)*	37 (56,4)*	78 (74,3)
1–2 типи	29 (26,9)	39 (38,2)	45 (44,6)*	20 (19,0)
3–4 типи	8 (7,4)	24 (23,5)*	17 (16,8)	7 (6,7)
4 та більше типів	1 (0,9)	7 (6,8)*	2 (2,0)	-

Примітки: \* –  $p \leq 0,05$  порівняно з контрольною групою; <sup>ε</sup> –  $p \leq \alpha_2$  порівняно з контрольною групою; <sup>β</sup> –  $p \leq 32\alpha_2$  порівняно з іншими групами безплідності.

У II групі цю вікову категорію представлено найменше. У II групі також привертає на себе увагу найбільша серед всіх груп частка пацієнток віком 45 років та більше (31,7%). Менша частка пацієнток такого віку у I групі має пояснення – маючи розлади менструальної функції, ці жінки звертаються по медичну допомогу у більш молодому віці, натомість у ній вірогідно менше і пацієнток віком менше 25 років. Пацієнток такого віку частіше фіксували у групі з чоловічою безплідністю (12,8%).

Результати ПАП-тесту у пацієнток груп дослідження наведено у табл. 2.

Загальна частота РЦУ різного ступеня тяжкості вагомо відрізнялась у групах обстежених – від найменшої – 25,9% у групі ендокринної безплідності та 35,2% - у групі контролю до 50,9% серед жінок з перитонеальними причинами ненастання вагітності та 52,4% – у групі з чоловічим чинником. K. Normuzd et al. (2013), провівши мета-аналіз, що охопив понад 1 млн жінок, засвідчили, що поширеність цервікальних уражень різного ступеня тяжкості у різних країнах світу коливається у межах 12–24% [16].

У дослідженні не було жінок з виявленою на етапі цитологічного дослідження сквамозною карциномою, але в усіх групах були пацієнтки з інтраепітеліальним ураженням тяжкого ступеня. Групи були неоднорідними за цим показником – серед здорових жінок, що звернулись для профілактичного огляду, такий результат було виявлено лише у двох (1,9%).

Саме таку поширеність HSIL було виявлено і в групі жінок з ендокринною безплідністю (1,5%). Жінки цієї групи мали довший період лікування безплідності, протягом якого регулярно звертались до лікарів, проходили цервікальний скринінг. Тому ураження цервікального епітелію у них було виявлено раніше та раніше проведено лікування. Завдяки цьому дана група відрізнялась і від контрольної групи здорових жінок, де у кожному четвертому випадку було виявлено атипіві сквамозні клітини невизначеного значення (23,8%), в I групі – 11,1% ( $p \leq 0,05$ ).

Натомість у групах з перитонеальною та чоловічою безплідністю HSIL виявляли у кілька разів частіше (7,8% та 7,9% відповідно). В обох ситуаціях це можна пов'язати з більшою поширеністю інфекційного процесу у піхві, що є невірусним фактором змін цервікального епітелію та доповнює дію ВПЛ. L. Gu et al. (2019) надають дані про поширеність тяжких змін цервікального епітелію до 19,85% у віковій категорії 41–49 років та 10,54% – серед жінок віком 21–29

років, щоправда, мова йшла лише про пацієнток з виявленою ДНК ВПЛ [17].

Групи з перитонеальною та чоловічою безплідністю вірогідно відрізнялись від контрольної за частотою виявлення інтраепітеліальних сквамозних уражень низького ступеня – вона у них вдвічі вища.

E. Kindrativ та N. I. Henyuk (2021) досліджували тяжкість цервікальної патології у жінок з безплідністю на гістологічному рівні. На підставі серії спостережень вони продемонстрували більшу глибину ураження у жінок з трубними чинниками безплідності, ніж у разі всіх інших [18].

Одним з найгучніших відкриттів ХХ сторіччя стало визначення ролі інфікування ВПЛ у патогенезі уражень плоского цервікального епітелію. Їхньому розвитку крім інфекційного фактора сприяють паління та різного походження імуносупресія, гормональний дисбаланс [19].

Результати обстеження на ВПЛ онкогенних типів надано у табл. 3.

За даними цього дослідження, у контрольній групі кожна четверта жінка є носієм одного або більше типів ВПЛ. Це більше за дані щодо світових популяцій, доступні для порівняння. G. Vural et al. (2021) свідчать про частоту виявлення у 10,7% у Туреччині [20], X. Li et al. (2022) – 18,8% серед популяції Шанхаю [21], R. Lewis et al. (2015) – 19,9% у США [22].

Водночас, у групах безплідності частота виявлення ВПЛ коливається від 35,1% у групі ановуляції до 68,6% у групі перитонеального чинника та 63,4% у групі чоловічого чинника. Крім того, що частота виявлення ВПЛ у групах перитонеальної та чоловічої безплідності була значно вищою за показник контрольної групи. Привертає на себе увагу, що частота інфікування ВПЛ у цих групах була вищою за частоту виявлення змін цервікального епітелію.

Таке підвищення частоти інфікування може мати кілька пояснень. Як чоловічий, так і перитонеальний чинники безплідності є асоційованими із запальним процесом, не в останню чергу спричиненим збудниками, що передаються статевим шляхом. Тобто висока частота інфікування ВПЛ є результатом тих самих процесів, що призвели до порушення прохідності маткових труб або зниження якості сперми.

Проблема змін локального цервікального імунітету на тлі інфікування ВПЛ належить до широко обговорюваних тем. Провідними механізмами вважають індукцію утворення протизапальних інтерлейкіну-10

Частота виявлення типів ВПЛ в обстежених пацієнток, n (%)

Тип ВПЛ	I група, n=108	II група, n=102	III група, n=101	Контрольна група, n=105
16-й	19 (17,6)	43(42,1)*	42 (41,6)*	20(19,0)
18-й	16(14,8)	30 (29,4)*	29 (28,7)*	18(17,1)
31-й	8(7,4)	7(6,7)	10 (9,9)	5 (4,8)
33-й	7(6,4)	6 (5,9)	8 (7,9)	2 (1,9)
35-й	5 (4,6)	4 (3,9)	5 (4,5)	3 (2,9)
39-й	4 (3,7)	4 (3,9)	4 (3,9)	3 (2,9)
45-й	4 (3,7)	4 (3,9)	3 (3,0)	2 (1,9)
51-й	4 (3,7)	3 (2,9)	3 (3,0)	2 (1,9)
52-й	3 (2,8)	3 (2,9)	3 (3,0)	1 (1,0)
56-й	3 (2,8)	3 (2,9)	3 (3,0)	1 (1,0)
58-й	3 (2,8)	2 (2,0)	2 (2,0)	1 (1,0)
59-й	2 (1,9)	1 (0,9)	2 (2,0)	1 (1,0)
66-й	3 (2,8)	2 (2,0)	1 (1,0)	1 (1,0)
68-й	1(0,9)	1(0,9)	1 (1,0)	1 (1,0)

Примітка. \* –  $p \leq 0,05$  порівняно з контрольною групою.

і трансформівного фактора росту [23] та порушення балансу Т-хелперів та Т-супресорів [24, 25]. Пригнічення локальної імунної відповіді, неможливість реалізації повноцінної імунологічної реакції є провідними чинниками персистенції вірусу та, власне, злаякісної трансформації епітелію [26, 27].

У групі перитонеальної безплідності привертає увагу тенденція до збільшення частки пацієнток, у яких виявлено 4 та більше типів вірусу. Хоча не описано зростання ризику злаякісної трансформації епітелію від збільшення кількості типів вірусу, ця тенденція може мати пояснення у більш вираженій неспроможності локальної імунної відповіді у жінок з перитонеальними причинами безплідності.

За даними G. Vural at N. Polat (2021), які вивчали поширеність різних типів ВПЛ серед мешканок Стамбула (Туреччина), найбільш поширеним типом є саме 16-й – його автори виявили у 41,7% зі всіх випадків інфікування. У цьому дослідженні 16-й тип ВПЛ у групі контролю зафіксовано у 74,1% зі всіх випадків виявлення вірусу, у групі безплідності, асоційованої з ановуляцією, – у 47,4%, в групі перитонеальної безплідності – у 64,1%, у групі чоловічої безплідності – у 65,6% (табл. 4).

Можна зробити висновок, що в українській популяції частка ВПЛ 16-го типу є найвищою. Наступним за частотою виявлення у цьому дослідженні є ВПЛ

18-го типу, що також відрізняє його від результатів обстеження мешканок Стамбула, у яких другими за поширеністю були 31-й та 52-й типи.

Пацієнтки, що звернулись по допомогу з причини ненастання вагітності, мали неоднакову частоту інфікування високоонкогенними штамами ВПЛ, а саме – 16-й та 18-й його типи виявляли значно частіше у жінок з перитонеальним та чоловічим факторами безплідності, ніж у здорових жінок та у пацієнток з безплідням, асоційованим з ановуляцією. Аналогічну закономірність зафіксовано для 18-го типу, решту високоонкогенних типів ВПЛ було виявлено з однаковою та незначною частотою у всіх групах.

## ВИСНОВКИ

1. Пацієнтки з безплідністю перитонеального та чоловічого походження мають більш високу частоту ранніх цервікальних змін (50,9% та 52,9% відповідно), ніж здорові жінки репродуктивного віку (35,2%).

2. У випадках безплідності перитонеального та чоловічого чинників частота інфікування ВПЛ є вищою за частоту виявлених цитологічним методом уражень цервікального епітелію (68,6% та 63,4% відповідно), що дозволяє рекомендувати ВПЛ-тест внести до переліку обов'язкових досліджень під час підготовки до застосування програми допоміжних репродуктивних технологій.

## Відомості про автора

**Середа Катерина Василівна** – акушер-гінеколог, Київський міський центр репродуктивної та перинатальної медицини; тел.: (067) 810-87-57. E-mail: info@berekhynya.com  
ORCID: 0009-0008-6387-7375

## Information about the author

**Sereda Kateryna V.** – MD, Obstetrician-Gynecologist, Kyiv city center of reproductive and perinatal medicine; tel.: (067) 810-87-57. E-mail: info@berekhynya.com  
ORCID: 0009-0008-6387-7375

## ПОСИЛАННЯ

- Segal TR, Giudice LC. Before the beginning: environmental exposures and reproductive and obstetrical outcomes. *Fertil Steril*. 2019;112(4):613-21. doi: 10.1016/j.fertnstert.2019.08.001.
- Nik Hazlina NH, Norhayati MN, Shaiful Bahari I, Nik Muhammad Arif NA. Worldwide prevalence, risk factors and psychological impact of infertility among women: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2022;12(3):e057132. doi: 10.1136/bmjopen-2021-057132.
- Carson SA, Kallen AN. Diagnosis and Management of Infertility: A Review. *JAMA*. 2021;326(1):65-76. doi: 10.1001/jama.2021.4788.
- Orumaa M, Leinonen MK, Campbell S, Møller B, Myklebust TÅ, Nygård M. Recent increase in incidence of cervical precancerous lesions in Norway: Nationwide study from 1992 to 2016. *Int J Cancer*. 2019;145(10):2629-38. doi: 10.1002/ijc.32195.
- Kurtay S, Ali KY, Hussein AI. Frequency of cervical premalignant lesions in the gynecologic patients of a tertiary hospital in Mogadishu, Somalia. *BMC Womens Health*. 2022;22(1):501. doi: 10.1186/s12905-022-02106-0.
- Plisko O, Zodzika J, Jermakova I, Rezeberga D, Kroica J, Liepniece-Karele I, et al. Association between vaginal microflora, high-risk hpv infection and hpv e6/e7 expression in high grade cervical intraepithelial neoplasia. *J Obstet, Gynecol Reprod Biol*. 2022;270:31. doi: 10.1016/j.ejogrb.2021.11.128.
- Kostyuk IU. Pregnancy and childbirth in women who underwent various methods of treatment of cervical pathology. *Women's reproductive health*. 2020;2:35-9.
- Kostyuk IU. The effect of surgical methods of treatment of the cervix on the reproductive function of women. *Women's reproductive health*. 2020;4(44):13-7.
- Rienzi L, Cimadomo D, Vaiarelli A, Gennarelli G, Holte J, Livi C, et al. Measuring success in IVF is a complex multidisciplinary task: time for a consensus? *Reprod Biomed Online*. 2021;43(5):775-8. doi: 10.1016/j.rbmo.2021.08.012.
- Beraya DU. Features of gynecological pathology in women with infertility and thyroid gland pathology. *Reproductive health of women*; 2022;8:68-72. doi: 10.30841/27088731.8.2022.273298.
- Berger E, Chablos P, Quay N, Sann A, Walton S, Germond M, et al. An open, randomized, group-comparative bi-centre study comparing recombinant FSH Follitropinum beta 150 IU and highly purified urinary FSH 225 IU as a fixed dose regimen in IVF/ICSI treatment. *Human Reprod*. 2019;14(11):61-2. doi: 10.1093/humrep/14.Suppl.3.61-a.
- Ren WH, Zhao XL, Zhao FH. Global guidelines for cervical cancer screening: a systematic review. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 2021;101:1882-9. doi: 10.3760/cma.j.cn112137-20210115-00134.
- Tidy JA, Lyon R, Ellis K, Macdonald M, Palmer JE. The impact of age and high-risk human papillomavirus (hrHPV) status on the prevalence of high-grade cervical intraepithelial neoplasia (CIN2+) in women with persistent hrHPV-positive, cytology-negative screening samples: a prospective cohort study. *BJOG*. 2020;127(10):1260-7. doi: 10.1111/1471-0528.16250.
- Burka OA, Lygyrda NF, Kutsovol W, Svintsitska AV. The cytological component of cervical cancer screening: causes of false negative and false positive results, and ways to avoid them. *Reprod Endocrinol*. 2021;57:61-7. doi: 10.18370/2309-4117.2021.57.61-67.
- Birdsong G, Husain M, Faison T, Ferris DG, Fetterman B, Flowers LC, et al. Cervicovaginal Cytology Based on the Papanicolaou Technique. Approved Guideline-Third Edition. GP15-A3. Clinical Laboratory Standards Institute. 2008. 13 p.
- Katki HA, Schiffman M, Castle PE, Fetterman B, Poitras NE, Lorey T, et al. Benchmarking CIN 3+ risk as the basis for incorporating HPV and Pap cotesting into cervical screening and management guidelines. *J Low Genit Tract Dis*. 2013;17(5):S28-35. doi: 10.1097/LGT.0b013e318285423c.
- Gu L, Hong Z, Gao H, Qiu L, Di W. Incidence of cervical high-grade squamous intraepithelial lesions and squamous cell carcinoma in women with high-risk human papillomavirus and normal cervical cytology: A retrospective analysis of 1858 cases stratified by age and human papillomavirus genotype. *Cytopathol*. 2019;30(4):419-25. doi: 10.1111/cyt.12717.
- Kindrativ EO, Henyk NI. Pathomorphology of cervical intraepithelial neoplasia in woman with infertility. *World Med Biol*. 2021;53-7. doi:10.26724/2079-8334-2021-2-76-53-57.
- Mello V, Sundstrom RK. Cervical Intraepithelial Neoplasia [Internet]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK544371/>
- Vural G, Polat N. Human Papilloma Virus Frequency and Genotypes; Evaluation of the 4879 Screenings Made with Polymerase Chain Reaction and Chip Array Between 2001 and 2019 in Istanbul. *Sisli Etfal Hastan Tip Bul*. 2021;55(2):232-6. doi: 10.14744/SEMB.2021.67355.
- Li X, Xiang F, Dai J, Zhang T, Chen Z, Zhang M, et al. Prevalence of cervicovaginal human papillomavirus infection and genotype distribution in Shanghai, China. *Virology*. 2022;19(1):146. doi: 10.1186/s12985-022-01879-y.
- Lewis RM, Laprise JF, Gargano JW, Unger ER, Querec TD, Chesson HW, et al. Estimated Prevalence and Incidence of Disease-Associated Human Papillomavirus Types Among 15- to 59-Year-Olds in the United States. *Sex Transm Dis*. 2021;48(4):273-7. doi: 10.1097/OLQ.0000000000001356.
- Piersma SJ. Immunosuppressive tumor microenvironment in cervical cancer patients. *Cancer Microenviron*. 2011;4(3):361-75. doi: 10.1007/s12307-011-0066-7.
- Alves DB, Tozetti IA, Gatto FA, Casandri F, Ferreira AM, Carlos Eurico Dos Santos F, et al. CD4 and CD8 T lymphocytes and NK cells in the stroma of the uterine cervix of women infected with human papillomavirus. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2010;43(4):425-9. doi: 10.1590/s0037-86822010000400018.
- Song D, Li H, Li H, Dai J. Effect of human papillomavirus infection on the immune system and its role in the course of cervical cancer. *Oncol Lett*. 2015;10(2):600-06. doi: 10.3892/ol.2015.3295.
- Britto AMA, Goes LR, Sivo A, Policarpo C, Meirelles R, Furtado Y, et al. HPV Induces Changes in Innate Immune and Adhesion Molecule Markers in Cervical Mucosa With Potential Impact on HIV Infection. *Front Immunol*. 2020;11:2078. doi: 10.3389/fimmu.2020.02078.
- Massad LS, Einstein MH, Huh WK, Katki HA, Kinney WK, Schiffman M, et al. 2012 updated consensus guidelines for the management of abnormal cervical cancer screening tests and cancer precursors. *J Low Genit Tract Dis*. 2013;17(5):S1-S27. doi: 10.1097/LGT.0b013e318287d329.

*Стаття надійшла до редакції 07.04.2023. – Дата першого рішення 12.04.2023. – Стаття подана до друку 24.05.2023*

# Особливості порушень і методи корекції системи гемостазу у жінок з антенатальною загибеллю плода

**В. О. Бенюк, А. С. Чеботарьова, Н. М. Гичка, Т. В. Ковалюк, С. В. Бенюк, І. А. Усевич, В. В. Курочка, В. О. Половинка**

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

Актуальним питанням у сучасному акушерстві залишається покращення якості надання медичних послуг вагітним. На особливу увагу заслуговують жінки з перинатальними втратами, особливо у другій половині вагітності. Зміни у системі гемостазу – це невід’ємна частина розвитку вагітності. Тенденція до гіперкоагуляції має значну патогенетичну значущість і може бути причиною виникнення низки ускладнень – викидень у I триместрі вагітності та пре-еклампсія, передчасні пологи, антенатальна загибель плода (АЗП) – у II і III триместрах вагітності. Також вагітність є фоновим процесом для активації низки захворювань, зокрема спадкової тромбофілії.

**Мета дослідження:** оцінювання змін у системі гемостазу у жінок з антенатальною загибеллю плода та ефективності застосування низькомолекулярних гепаринів для корекції порушень у системі гемостазу у даній категорії пацієнток під час пологів і у післяпологовий період.

**Матеріали та методи.** Обстежено 72 жінки, з них 42 вагітні з АЗП (основна група) та 30 вагітних із фізіологічним перебігом вагітності, пологів і післяпологового періоду (контрольна група). Стан системи гемостазу вивчали методом стандартної коагулограми. D-димер визначали шляхом імунотурбометричного аналізу.

Для оцінювання стану системи гемостазу використовували такі біохімічні тести: прокоагулянтна ланка – вміст фібриногену та показники: протромбіновий індекс, активований частковий тромбіновий час (АЧТЧ), тромбіновий час (ТЧ), анцистроновий час (АЧ), розчинний фібриноген-мономерний комплекс (РФМК), фактор X (ФХ); для оцінювання антитромбінової системи визначали вміст антитромбіну-III (АТ-III), протеїну С; для характеристики стану фібринолітичної системи – вміст плазміногену,  $\alpha_2$ -антиплазміну, продуктів деградації фібриногену (ПДФ).

Також визначали маркери тромбофілії та антифосфоліпідні антитіла. У розродженні перевагу надавали природним пологовим шляхам. Під час пологів застосовували механічну компресію нижніх кінцівок за допомогою спеціальних компресійних панчох (ступінь компресії 2). Через 12 год після пологів розпочинали проводити тромбопрофілактику низькомолекулярними гепаринами, препарат вибору – еноксапарин натрію. Через 48 год післяпологового періоду проводили порівняльний аналіз показників коагулограми для подальшого вирішення термінів проведення тромбопрофілактики.

**Результати.** Аналіз сімейного тромботичного анамнезу виявив фактори ризику у 12 (28,6%) пацієнток основної групи. У близьких родичів першої лінії відзначали наявність тромбозу периферійних вен – 5 (41,7%) випадків, інфаркт міокарда у віці до 45 років – 3 (25,0%) випадки, тромбоемболія легеневої артерії – 1 (8,3%) випадок, транзиторна ішемічна атака головного мозку – 3 (25,0%).

У контрольній групі тільки у 2 (6,6%) пацієнток у сімейному анамнезі у родичів першої лінії спостерігались випадки венозного тромбоемболізму. Аналіз згортальної системи демонструє достовірно вищі показники фібриногену (основна група –  $5,3 \pm 0,2$  г/л, контрольна група –  $4,3 \pm 0,1$  г/л;  $p < 0,05$ ), функціональної активності ФХ (основна група –  $149,3 \pm 3,1\%$ , контрольна група –  $107,3 \pm 2,7\%$ ;  $p < 0,05$ ), РФМК (основна група –  $15,9 \pm 1,2$  мкг/мл, контрольна група –  $7,8 \pm 0,9$  мкг/мл;  $p < 0,05$ ) та D-димеру (основна група –  $4,4 \pm 0,25$  мкг/мл, контрольна група –  $0,7 \pm 0,2$  мкг/мл;  $p < 0,05$ ) у вагітних основної групи. Збільшення даних показників є предиктором тромбоутворення, активації згортання крові за внутрішнім шляхом зі зниженням антитромбінового резерву за рахунок ФХ.

Під час кореляційного аналізу була встановлена наявність сильного прямого зв'язку ( $r = 0,8633$ ) між показниками РФМК та ФХ у сироватці крові вагітних основної групи, сукупність яких визначає схильність до тромбоутворення. Визначення маркерів до найбільш поширених видів тромбофілії демонструє домінування спадкових форм (протромбіну, Лейденська мутація, МТНFR) у 43% вагітних основної групи.

Упровадження запропонованого лікувального підходу сприяло достовірному зниженню середньої концентрації фібриногену через 48 год після пологів у породіль основної групи (основна група: до пологів –  $5,3 \pm 0,2$  г/л, через 48 год після пологів –  $3,9 \pm 0,3$  г/л; контрольна група: через 48 год після пологів –  $3,2 \pm 0,2$  г/л;  $p < 0,05$ ) у поєднанні з синергічним зниженням середніх показників РФМК (основна група: до пологів –  $15,9 \pm 1,2$  мкг/мл, через 48 год після пологів –  $6,2 \pm 0,2$  мкг/мл; контрольна група: через 48 год після пологів –  $5,4 \pm 0,3$  мкг/мл;  $p < 0,05$ ) та ФХ (основна група: до пологів –  $149,3 \pm 3,1\%$ , через 48 год після пологів –  $103,1 \pm 3,6\%$ ; контрольна група: через 48 год після пологів –  $117,1 \pm 4,1\%$ ;  $p < 0,05$ ).

**Висновки.** У вагітних з антенатальною загибеллю плода (АЗП) підтверджено підвищення функції згортання крові. Завдяки запропонованому методу корекції порушень у системі гемостазу досягається зниження частоти післяпологового тромбоемболізму у жінок з АЗП, а також покращення основних показників системи гемостазу. Це попереджує виникнення хронічної форми синдрому дисемінованого внутрішньосудинного згортання крові на тлі АЗП.

**Ключові слова:** венозний тромбоемболізм, антенатальна загибель плода, еноксапарин натрію, тромбофілія.

## Features of disorders and methods of correction of the hemostasis system in women with antenatal fetal death

V. O. Beniuk, A. S. Chebotarova, N. M. Hychka, T. V. Kovaliuk, S. V. Beniuk, I. A. Usevych, V. V. Kurochka, V. O. Polovynka

The improvement of the providing medical services quality to pregnant women remains an urgent issue in modern obstetrics. Women with perinatal losses deserve special attention, especially in the second half of pregnancy. Changes in the hemostasis system are an integral part of the development of pregnancy. The tendency to hypercoagulation has significant pathogenetic significance and can be the cause of a number of complications – miscarriage in the I trimester of pregnancy and preeclampsia, premature birth, antenatal fetal death (AFD) – in the II and III trimesters of pregnancy. Also, pregnancy is a background process for the activation of a number of diseases, in particular hereditary thrombophilia.

**The objective:** to evaluate the changes in the hemostasis system in women with antenatal fetal death and the effectiveness of the use of low molecular weight heparins for the correction of disorders in the hemostasis system in this category of patients during childbirth and in the postpartum period.

**Materials and methods.** 72 women were examined, including 42 pregnant women with AFD (main group) and 30 pregnant women with a physiological course of pregnancy, childbirth and the postpartum period (control group). The state of the hemostasis system was studied using a standard coagulogram. D-dimer was determined by immunoturbometric analysis.

To assess the state of the hemostasis system, the following biochemical tests were used: procoagulant link – fibrinogen content and indicators: prothrombin index, activated partial thrombin time (APTT), thrombin time (TP), ancistrone time (AT), soluble fibrinogen-monomer complex (SFMC), factor X (FX); to evaluate the antithrombin system, the content of antithrombin-III (AT-III), protein C were determined; to characterize the state of the fibrinolytic system – the amount of plasminogen,  $\alpha_2$ -antiplasmin, fibrinogen degradation products (FDC).

Thrombophilia markers and antiphospholipid antibodies were also determined. The preference was given to vaginal childbirth. During childbirth, mechanical compression of the lower limbs was applied using special compression stockings (compression level 2). In 12 hours after delivery thromboprophylaxis with low molecular weight heparins was started, the drug of choice being enoxaparin sodium. After 48 hours of the postpartum period, a comparative analysis of coagulogram indicators was performed to further determine the timing of thromboprophylaxis.

**Results.** Analysis of family thrombotic anamnesis revealed risk factors in 12 (28.6%) patients of the main group. In close relatives of the first line, the presence of peripheral vein thrombosis was found – 5 (41.7%) cases, myocardial infarction under the age of 45 – 3 (25.0%) cases, pulmonary embolism – 1 (8.3%) case, transient ischemic attack of the brain – 3 (25.0%).

In the control group only 2 (6.6%) patients had a family history of venous thromboembolism in first-line relatives. The analysis of the coagulation system shows significantly higher fibrinogen values (the main group –  $5.3 \pm 0.2$  g/l, the control group –  $4.3 \pm 0.1$  g/l;  $p < 0.05$ ), functional FX activity (the main group –  $149.3 \pm 3.1\%$ , control group –  $107.3 \pm 2.7\%$ ;  $p < 0.05$ ), SFMC (main group –  $15.9 \pm 1.2$   $\mu\text{g/ml}$ , control group –  $7.8 \pm 0.9$   $\mu\text{g/ml}$ ;  $p < 0.05$ ) and D-dimer (main group –  $4.4 \pm 0.25$   $\mu\text{g/ml}$ , control group –  $0.7 \pm 0.2$   $\mu\text{g/ml}$ ;  $p < 0.05$ ) in pregnant women of the main group. An increase in these indicators is a predictor of thrombus formation, activation of blood coagulation by the internal pathway with a decrease in the antithrombin reserve due to FX.

During the correlation analysis, a strong direct relationship ( $r = 0.8633$ ) was established between the indicators of SFMC and FX in the blood serum of pregnant women of the main group, the combination of which determines the tendency to clot formation. Determination of markers for the most common types of thrombophilia shows the dominance of hereditary forms (prothrombin, Leiden mutation, MTHFR) in 43% of pregnant women of the main group.

The implementation of the proposed treatment approach contributed to a significant decrease in the average concentration of fibrinogen 48 hours after delivery in postpartum women of the main group (main group: before delivery –  $5.3 \pm 0.2$  g/l, after 48 hours after delivery –  $3.9 \pm 0.3$  g/l; control group: 48 hours after delivery –  $3.2 \pm 0.2$  g/l;  $p < 0.05$ ) in combination with a synergistic decrease in the average indicators of SFMC (main group: before delivery –  $15.9 \pm 1.2$   $\mu\text{g/ml}$ , 48 hours after delivery –  $6.2 \pm 0.2$   $\mu\text{g/ml}$ ; control group: 48 hours after delivery –  $5.4 \pm 0.3$   $\mu\text{g/ml}$ ;  $p < 0.05$ ) and FX (main group: before delivery –  $149.3 \pm 3.1\%$ , after 48 hours after delivery –  $103.1 \pm 3.6\%$ ; control group: after 48 hours after delivery –  $117.1 \pm 4.1\%$ ;  $p < 0.05$ ).

**Conclusions.** Increased coagulation function was confirmed in pregnant women with antenatal fetal death (AFD). Thanks to the proposed method of correcting disorders in the hemostasis system, a decrease in the frequency of postpartum thromboembolism in women with AFD is achieved, as well as an improvement in the main indicators of the hemostasis system. This prevents the emergence of a chronic form of the syndrome of disseminated intravascular blood coagulation which is developed in the cases of AFD.

**Keywords:** venous thromboembolism, antenatal fetal death, enoxaparin sodium, thrombophilia.

Несприятливі події у світі, а особливо у сучасній Україні, призводять до різкого зниження репродуктивного потенціалу населення. Згідно з міжнародними статистичними даними, частота втрати вагітності у світі коливається у межах 4,5–10% від загальної кількості підтверджених вагітностей, а частка пацієнток, що мають в анамнезі два і більше епізодів репродуктивних втрат, становить 1,9% [1, 2].

Актуального значення під час вагітності та пологів набувають зміни у системі гемостазу. Знання етіологічних факторів, розуміння патогенезу і клінічних проявів змін у системі гемостазу під час вагітності дає змогу лікарю вибрати оптимальний метод діагностики

та корекції ускладнень, що пов'язані з дисбалансом у системі гемостазу.

Кожна вагітна потребує мультидисциплінарної уваги фахівців під час гестації та пологів, особливо, якщо в анамнезі наявні фактори ризику розвитку венозного тромбоемболізму (ВТЕ). При зверненні вагітної до жіночої консультації проводять оцінювання ризиків виникнення ВТЕ під час вагітності, пологів, післяпологового періоду за допомогою шкали оцінки ризику тромбозів [3, 4]. Визначення даного ризику зумовлене значною кількістю ускладнень, пов'язаних з порушеннями у системі гемостазу, а саме: викидень (на ранніх термінах вагітності), кровотечі, що не пов'язані з вагіт-

ністю (мутація Лейден – G1691A), передчасні пологи і антенатальна загибель плода (АЗП) [5].

Моніторинг системи гемостазу під час вагітності включає перевірку показників червоної крові, рівня тромбоцитів, активності прокоагулянтів VWF:Ag, FVIII під час першого візиту вагітної, у 28–34 тиж вагітності і безпосередньо перед пологами [6–8].

Проаналізувавши дані світової літератури, виявлено, що відсоток репродуктивних втрат залежить від:

- віку жінки, віку чоловіка (>40 років);
- національності (наприклад, серед представниць негроїдної раси втрати вагітності діагностують у 2–3 рази частіше порівняно з європейською);
- низького або високого індексу маси тіла;
- наявності викиднів в анамнезі, шкідливих звичок (алкоголь, наркотичні препарати, паління);
- стресу, впливу екології (викиди промислових речовин, пестициди) [9–11].

Також має значення відсутність адекватної прегравідарної підготовки (наявність хронічної інфекції, екстрагенітальна патологія). Проте слід зазначити, що майже у 40% випадків мертвородження не знаходять етіологічного пояснення, особливо у пізніх термінах вагітності [12, 13].

Частота виникнення тромбоемболічних ускладнень у перинатальний період коливається у межах 2–5 випадків на 1000 пологів. Тромбоемболія легеневої артерії (ТЕЛА) виникає у 0,1 випадку на 1000 пологів у жінок віком до 35 років, а понад 35 років – 0,4 випадки на 1000 пологів [14–17]. Якщо порівнювати сумарно, то ВТЕ виникає у 0,95–1,8% усіх вагітних, на відміну від невагітних жінок. Показник материнської смертності при ВТЕ становить 1,08 випадків на 100 000 породіль і посідає четверте місце серед прямих причин смерті жінки [18, 19].

Високий ризик тромботичних ускладнень зумовлений, з одного боку, тим, що система гемостазу під час вагітності перебуває у високій претромботичній готовності, основними проявами якої є триада Вірхова: венозний стаз (утруднення венозного кровотоку за рахунок збільшеної матки), гіперкоагуляція (активація прокоагулянтної ланки, збільшення кількості тромбоцитів), пошкодження ендотелію (як результат гормонально індукованого зниження тону судин) [20, 21].

З іншого боку – існує низка причин, пов'язаних із системою гемостазу, що можуть призвести до ускладнень під час вагітності та у післяпологовий період. До цих патологій належать спадкові тромбофілії, антифосфоліпідний синдром, ятрогенні тромбофілії (внаслідок довготривалого вживання комбінованих оральних контрацептивів), патології серцево-судинної системи [22].

Під час вагітності спадкові тромбофілії можуть реалізовуватись у формі тромбозів, мікротромбозів з безсимптомним перебігом, що клінічно буде проявлятися у вигляді викиднів – у I триместрі вагітності, плацентарної дисфункції, прееклампсії, антенатальної загибелі плода – у II і III триместрах [23]. Сьогодні часто виявляють такі спадкові тромбофілії, як: мутація фактора V (Лейденська), генна мутація протромбіну G20210A, дефіцит антитромбіну-III, дефіцит протеїну C, дефіцит протеїну S. Від 10 до 30% незадовільного перебігу вагітності виникає внаслідок даних патологій [24, 25].

Проте рутинне проведення скринінгу тромбофілій не доцільне, оскільки даний вид обстеження є дорогим і не завжди за наявності гена мутації можуть виникати тромботичні ускладнення під час вагітності [26]. Відповідно призначати терапію тільки за цими показниками може бути неефективно і в деяких ситуаціях – небезпечно.

Окремим видом патології, що впливає на розлади у системі гемостазу, є гіпергомоцистеїнемія [27–29]. На відміну від спадкових тромбофілій, при гіпергомоцистеїнемії відсутні початкові зміни у системі гемостазу, розвиток симптомів пов'язаний з прогресуванням вагітності, внаслідок порушення синтезу ферментних систем, накопичення гомоцистеїну у плазмі крові, розвитку оксидантного стресу і порушення перфузії плаценти.

Королівський коледж акушерів-гінекологів Великої Британії розробив шкалу оцінки ризику виникнення ВТЕ у вагітних, роділь та породіль, ризик рекомендовано визначати усім вагітним. Ця методика апробована низкою провідних фахівців і застосована для профілактики низки ускладнень під час вагітності, пов'язаних з тромбозом [30–32]. До даної шкали входить 3 основні групи факторів:

- існуючі фактори ризику виникнення ВТЕ (дані анамнезу щодо тромбофілії, вік понад 35 років, ожиріння, паління, варикозне розширення вен),
- акушерські фактори ризику (прееклампсія, багатоплідна вагітність, кесарів розтин, антенатальна загибель плода),
- транзиторні фактори ризику (синдром гіперстимуляції яєчників, операції під час вагітності, інфекція тощо).

Згідно з даною настановою, рекомендовано пацієнткам з результатом  $\geq 3$  балів проводити заходи тромбопрофілактики [33].

Отже, з метою попередження репродуктивних втрат та збереження здоров'я жінки постає питання адекватної діагностики та вибору оптимального методу корекції порушень у системі гемостазу у жінок з АЗП.

**Мега дослідження:** оцінювання змін у системі гемостазу у жінок з АЗП та ефективності застосування низькомолекулярних гепаринів для корекції порушень у системі гемостазу у даній категорії пацієнток під час пологів і у післяпологовий період.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

З метою оцінювання змін у системі гемостазу у жінок з АЗП та ефективності застосування низькомолекулярних гепаринів для корекції порушень у системі гемостазу у даній категорії пацієнток під час пологів і у післяпологовий період обстежено 72 жінки. З них: 42 пацієнтки з АЗП у терміні гестації 28–41 тиж, коли відбулась АЗП (основна група); 30 пацієнток з фізіологічним перебігом вагітності, пологів і післяпологового періоду та доношеною вагітністю у терміні 37–41 тиж (контрольна група).

Дослідження проводили безпосередньо перед пологами, а в основній групі – при встановленні діагнозу АЗП з наступною індукцією пологів, порівняльну характеристику – у післяпологовий період в обох обстежуваних групах.

Критерії виключення: пацієнтки з вагітностями, що настали внаслідок допоміжних репродуктивних технологій, з тяжкими розладами у системі гемостазу (коагулопатії), інфаркт міокарда, порушення мозкового кровообігу, вживання антикоагулянтів з прегравідарного періоду та пацієнтки із завмерлою вагітністю у терміні до 22 тиж.

Від усіх пацієнток отримано письмову згоду та їх проінформовано про зміст, мету і хід проведення даного дослідження.

Індекс маси тіла визначали за допомогою формули: маса тіла, поділена на зріст у квадраті. Вимірювали у  $\text{кг}/\text{м}^2$ . Біоценоз піхви визначали за допомогою методики «Фемофлор-16», тобто проводили розширене молекулярно-біологічне дослідження якісного та кількісного складу мікрофлори сечових шляхів у жінок з оцінюванням загальної бактеріальної маси, стану нормофлори та визначенням широкого спектра клінічно значущих умовно-патогенних мікроорганізмів.

Дослідження системи гемостазу проводили на клінічних базах кафедри акушерства і гінекології № 3 у КНП «КМПБ №3» і КЛ «Феофанія». Дослідження затверджено етичною комісією при НМУ О. О. Богомольця (протокол № 159 від 20.06.2022 р.)

Стан системи гемостазу вивчали методом стандартної коагулограми. Показники коагулограми визначали за допомогою автоматичного коагулометра «Amelung Coagulometr KC4a» (Ірландія). Стан фібринолітичної системи вивчали за допомогою методу природного лізису згустку крові і ретракцію фібринового згустку – за тромботестом Котовщикової. Для визначення агрегації тромбоцитів і активності V-фактора згортання використовували аналізатор агрегації тромбоцитів AP2110 «Солар». D-димер визначали шляхом імунотурбометричного аналізу з використанням латексного реагенту «D-dimer-тест».

Для оцінювання стану системи гемостазу використовували такі біохімічні тести: прокоагулянтна ланка – вміст фібриногену та показники протромбінового індексу (ПІ), активованого часткового тромбінового часу (АЧТЧ), тромбінового часу (ТЧ), анцистронового часу (АЧ), претромбіну-I (ПР-I), розчинного фібриноген-мономерного комплексу (РФМК), фактора X (ФХ); для оцінювання антитромбінової системи визначали вміст антитромбіну-III (АТ-III) і протеїну С (ПС); для характеристики стану фібринолітичної системи ланки системи гемостазу – вміст плазміногену,  $\alpha_2$ -антиплазміну ( $\alpha_2$ -АП), ПДФ (продукти деградації фібриногену) – важливий та ранній маркер виявлення ДВЗ-синдрому.

Показники даних тестів оцінювали порівняно з аналогічними показниками у жінок групи контролю за відсутності обтяженого тромботичного анамнезу, з фізіологічним перебігом вагітності і пологів, народженою живою здоровою дитиною.

Визначення маркерів на наявність тромбофілії проводили шляхом алейспецифічної полімеразної ланцюгової реакції із подальшим виявленням за допомогою електрофорезу з 3% агарозним гелем. Антифосфоліпідні антитіла визначали за допомогою непрямого твердофазного імуноферментного аналізу (ELISA), застосовуючи тест-системи Orgentec.

Гомоцистеїн визначали методом твердофазного імуноферментного аналізу за допомогою реактивів «Axis-Shield» (Україна). Генетичні поліморфізми тромбофілії (протромбін, Лейденська мутація, MTHFR) – за допомогою полімеразної ланцюгової реакції. Перевагу у розродженні надавали пологам через природні пологові шляхи, кесарів розтин проводили виключно у ситуаціях, що загрожували життю та здоров'ю жінки.

На сьогодні в Україні немає затвердженого клінічного протоколу щодо ведення пацієнток з АЗП, тому у разі визначення основних маркерів порушення у системі гемостазу було вирішено застосовувати профілактичні дози низькомолекулярних гепаринів. Корекцію порушень у системі гемостазу у жінок з АЗП проводили за розробленою нами методикою.

Вона включала механічну компресію нижніх кінцівок із застосуванням компресійної білизни тип 2 під час пологів і у післяпологовий період. Медикаментозну профілактику проводили шляхом дворазового уведення еноксапарину натрію. Перша доза становила 40 мг, і її вводили підшкірно за підтвердження випадку АЗП, але не пізніше ніж за 12 год до розродження. Наступну дозу еноксапарину вводили не пізніше ніж через 48 год після пологів підшкірно у розрахунок дози 0,3 мг/кг маси тіла пацієнтки. Через 48 год після пологового періоду проводили порівняльний аналіз показників коагулограми для подальшого визначення термінів проведення тромбопрофілактики.

## РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Вік жінок основної та контрольної груп варіював від 20 до 40 років, не мав достовірної різниці між групами і у середньому в основній групі становив  $27 \pm 0,7$  року (у контрольній групі –  $24 \pm 0,4$  року;  $p > 0,05$ ). Під час збору анамнезу лише 16,7% в основній групі і 34,0% пацієнток у контрольній групі вважали себе практично здоровими, і під час проведення клініко-діагностичних заходів ознак екстрагенітальної патології не виявлено.

У той самий час у пацієнток основної групи виявлено значний відсоток жінок, що мали більше однієї екстрагенітальної патології, – 22 (52,4%) пацієнтки, що достовірно більше порівняно з контрольною групою – 7 (23,3%);  $p < 0,005$ . Даний факт можна розцінювати як предиктор для розвитку ускладнень під час вагітності, а саме – плацентарної недостатності та АЗП.

Привертає до себе увагу те, що вагома частка пацієнток основної групи мали ознаки серцево-судинної патології – 28 (66,7%) порівняно з контрольною групою, де показник достовірно нижчий – 3 (10,0%) пацієнтки ( $p < 0,005$ ). Серед патологій серцево-судинної системи переважали: пролапс мітрального клапана, додаткова хорда, вегетосудинна дистонія, артеріальна гіпертензія, варикозна хвороба вен нижніх кінцівок тощо.

Захворювання сечовидільної системи в основній групі діагностовано у 20 (47,6%) жінок, у контрольній групі – у 2 (6,6%). Патологію ендокринної системи мали 11 (26,2%) пацієнток основної групи: цукровий діабет 1-го та 2-го типів, метаболічний синдром, патологія щитоподібної залози; у контрольній групі не

відзначено даних патологій. Захворювання травного тракту (ТТ) і гепатобіліарної системи: основна група – 10 (23,8%) пацієнок, контрольна група – 4 (13,3%) пацієнтки.

Оцінка індексу маси тіла (ІМТ) продемонструвала недостовірну тенденцію до збільшення даного показника серед жінок основної групи –  $25,3 \pm 0,6$  кг/м<sup>2</sup> (контрольна група –  $24,2 \pm 0,4$  кг/м<sup>2</sup>;  $p > 0,05$ ). На перший погляд – ІМТ в обох досліджуваних групах знаходиться у межах допустимих значень, але схильність до ожиріння зберігається у жінок з АЗП. Серед жінок основної групи у 10 (23,8%) випадках зареєстровано надмірну масу тіла (передожиріння).

Під час оцінювання біоценозу піхви виявлено, що 17 (40,5%) пацієнок основної групи мали II ступінь чистоти (контрольна група – 3 (10,0%);  $p < 0,05$ ), у 4 (9,5%) пацієнок основної групи зареєстровано III ступінь чистоти піхви з переважанням кокової мікрофлори, *Escherichia coli*, *Candida spp.* та зменшеною кількістю лактобацил. Серед жінок контрольної групи патологічних типів мазка не виявлено.

Аналіз сімейного тромботичного анамнезу виявив фактори ризику у 12 (28,6%) пацієнок основної групи. У близьких родичів першої лінії відзначали наявність тромбозу периферійних вен – 5 (41,7%) випадків, інфаркту міокарда у віці до 45 років – 3 (25,0%) випадки, тромбоемболії легеневої артерії – 1 (8,3%) випадок, транзиторної ішемічної атаки головного мозку – 3 (25,0%) випадки. У контрольній групі тільки у 2 (6,6%) пацієнок у сімейному анамнезі у родичів першої лінії діагностували випадки ВТЕ.

Репродуктивну функцію оцінювали на підставі анамнестичних даних. У жінок обох досліджуваних груп достовірної різниці за паритетом не відмічено: в основній групі – 2,4, у контрольній групі – 2,1 ( $p > 0,05$ ).

Під час оцінювання показників загального аналізу крові статистично достовірної різниці не спостерігалось. У 15 (35,6%) пацієнок основної групи виявлена анемія легкого і середнього ступенів, у контрольній групі – у 8 (26,7%) жінок відповідно ( $p > 0,05$ ). Також

не відзначено достовірної різниці у кількості тромбоцитів у пацієнок досліджуваних груп (основна група –  $208 \pm 5,4 \times 10^9$ , контрольна група –  $224 \pm 6,9 \times 10^9$ ;  $p > 0,05$ ).

Під час аналізу агрегограми у пацієнок основної групи встановлено такі типи агрегації тромбоцитів: двофазний тип – у 19 (45,2%), необоротний тип – у 10 (23,8%), зворотний тип – у 7 (16,7%) та гіпоагрегативний тип – у 6 (14,3%) випадках. При додаванні адреналіну відбувається прискорення швидкості агрегації тромбоцитів, підвищення секреторних властивостей, збіг первинної і вторинної хвиль агрегації за рахунок реакції вивільнення і прискореного руху тромбоцитів. Отримані результати свідчать про дворазове збільшення ступеня агрегації, тобто схильність до виникнення тромбозів.

Відомості про систему гемостазу у вагітних під час госпіталізації до стаціонару демонструє табл. 1.

Середнє значення фібриногену знаходилось у межах фізіологічної норми, характерної для вагітності. У той самий час середнє значення фібриногену вагітних основної групи достовірно перевищувало середній показник вагітних контрольної групи (основна група –  $5,3 \pm 0,2$  г/л, контрольна група –  $4,3 \pm 0,1$  г/л;  $p < 0,05$ ). Збільшення рівня фібриногену, що є головним субстратом для тромбоутворення, виступає негативним чинником, особливо у пацієнок з АЗП. При збільшенні кількості і активації інших факторів згортання крові створюються умови для прискореного процесу внутрішньосудинного тромбоутворення [33].

Для вагітних основної групи виявилось характерним достовірне скорочення часу згортання крові порівняно з контролем, що свідчить про активацію гемостазу внутрішнім шляхом та відповідно зниження антитромбінового резерву. ПІ у пацієнок основної групи становив  $108,4 \pm 2,4\%$ , а у групі контролю –  $92,2 \pm 3,1\%$  ( $p < 0,05$ ), що може свідчити про активацію згортання зовнішнім шляхом, особливо за рахунок X фактора згортання.

Привертає на себе увагу достовірне скорочення хронометричних показників згортання, як внутрішнім

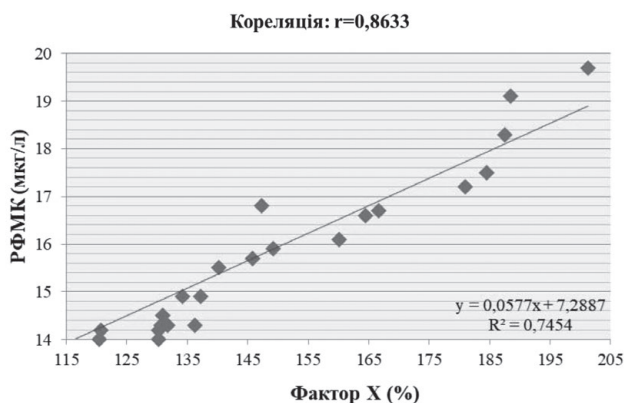
Таблиця 1

Показники системи гемостазу у вагітних під час госпіталізації до стаціонару

Параметри системи гемостазу	Основна група, n=42	Контрольна група, n=30	Референтні значення
Фібриноген, г/л	$5,3 \pm 0,2$ *	$4,4 \pm 0,1$	2–6
ПІ, %	$108,4 \pm 2,4$ *	$92,2 \pm 3,1$	80–110
ТЧ, с	$11,6 \pm 0,3$	$12 \pm 0,1$	8–14
АЧ, с	$33,1 \pm 0,5$	$30,0 \pm 2,0$	30–33
АЧТЧ, с	$24,7 \pm 0,4$ *	$35,4 \pm 0,3$	27–45
РФМК, мкг/л	$15,9 \pm 1,2$ *	$7,8 \pm 0,9$	3,38–5,5
Фактор X, %	$149,3 \pm 3,1$ *	$107,3 \pm 2,7$	70–120
АТ-III, %	$74,32 \pm 1,8$	$72,49 \pm 2,4$	75–125
Протеїн С, %	$69,2 \pm 2,4$	$65,4 \pm 2,1$	70–140
Плазміноген, %	$135 \pm 2,6$	$123 \pm 1,3$	82–136
$\alpha_2$ -антиплазмін, мкг/мл	$136 \pm 3,1$	$121 \pm 2,4$	70
ПДФ, мг/л	$16,0 \pm 0,6$	$15,0 \pm 0,4$	<1
D-димер, мкг/мл	$4,4 \pm 0,25$ *	$0,7 \pm 0,2$	<0,5

Примітка. \* – Статистично достовірні відмінності між показниками основної та контрольної груп.





**Рис. 1.** Пряма кореляційна залежність ( $r=0,8633$ ) між концентрацією РФМК та ФХ у сироватці крові вагітних основної групи

(АЧТЧ) (основна група –  $24,7 \pm 0,4$  с, контрольна група –  $35,4 \pm 0,3$  с;  $p < 0,05$ ), так і зовнішнім шляхом (ПІ основної групи становив  $108,4 \pm 2,4\%$ , а у групі контролю –  $92,2 \pm 3,1\%$ ) ( $p < 0,05$ ). Прискорення процесів згортання, що проявляється зменшенням АЧТЧ, вірогідніше за все зумовлено активацією факторів VII, IX, X, XI, XII. Даний показник характеризує не тільки прокоагулянтну ланку системи гемостазу, але й антитромбіновий потенціал.

Даний факт підтверджується тим, що середнє значення функціональної активності ФХ у вагітних основної групи виявилось достовірно вищим –  $149,3 \pm 3,1\%$  порівняно з показником вагітних контрольної групи –  $107,3 \pm 2,7\%$  ( $p < 0,05$ ), перевищуючи максимальну допустиму норму у середньому на 19,6%.

Під час кореляційного аналізу встановлено наявність сильного прямого зв'язку ( $r=0,8633$ ) між показниками РФМК та ФХ у сироватці крові вагітних основної групи, сукупність яких визначає схильність до тромбоутворення (рис. 1).

Параметри тестів ТЧ і АЧ залежні і визначаються вмістом фібриногену. При гіперфібринемії та появі інгібіторів полімеризації фібрину відбувається подовження АЧ. Показники ТЧ і АЧ у пацієток обох груп знаходились у межах фізіологічної норми, не маючи достовірних відмінностей: ТЧ: основна група –  $11,6 \pm 0,3$  с (контрольна група –  $12 \pm 0,1$  с;  $p > 0,05$ ), АЧ: основна група –  $33,1 \pm 0,5$  с (контрольна група –  $30,0 \pm 2,0$  с;  $p > 0,05$ ). Отже, аналіз показників ТЧ і АЧ свідчить про схильність до тромбоутворення за рахунок підвищення концентрації фібриногену, особливо при виснаженні фібринолітичної і антитромбінової систем.

Середнє значення ПДФ у жінок досліджуваних груп не мало достовірної відмінності (основна група –  $16,0 \pm 0,6$  мг/л, контрольна група –  $15,0 \pm 0,4$  мг/л;  $p > 0,05$ ). Даний показник є важливим раннім маркером виявлення ДВЗ-синдрому, який виникає при взаємодії плазміну з фібрином і фібриногеном і послідовно розщеплює комплекс фібриноген/фібрин, внаслідок чого утворюються ранні та пізні продукти фібринолізу (фрагменти X, Y, D, E).

У даному дослідженні середнє значення показника ПДФ у пацієток обох груп перевищувало показник фізіологічної норми. Це підтверджує той факт, що під



**Рис. 2.** Варіанти порушення системи гемостазу у вагітних основної групи

час вагітності система гемостазу перебуває у стані постійної гіперкоагуляції і має схильність до ВТЕ.

Для вагітних основної групи є характерним латентний перебіг хронічного ДВЗ-синдрому, що проявляється достовірним підвищенням середнього значення РФМК до  $15,9 \pm 1,2$  мг/мл (контрольна група –  $7,8 \pm 0,9$  мг/мл) ( $p < 0,05$ ).

Аналіз отриманих результатів демонструє достовірне підвищення середньої концентрації D-димеру у жінок основної групи порівняно із середнім значенням показника вагітних контрольної групи (основна група –  $4,4 \pm 0,25$  мг/мл, контрольна група –  $0,7 \pm 0,2$  мг/мл;  $p < 0,05$ ).

Додатковим методом обстеження для виявлення порушень у системі гемостазу є визначення маркерів найбільш поширених видів тромбоефілії: антифосфоліпідного синдрому (АФС), гіпергомоцистеїнемії, генетичних поліморфізмів тромбоефілії (протромбін, Лейденська мутація, МТНFR).

Результати отриманих даних представлено на рис. 2.

Спадкові форми тромбоефілії (протромбін, Лейденська мутація, МТНFR) виявляли у 18 (43%) вагітних основної групи, що достовірно перевищувало кількість інших варіантів порушень у системі гемостазу. У кожній четвертій вагітній спостерігалась гіпергомоцистеїнемія (9 пацієток – 21,4%), а практично у кожній десятій вагітній була характерною наявність АФС (6 пацієток – 14,3%) та поєднаних форм (4 пацієтки – 10%). Лише у 5 (12%) випадках у жінок основної групи не виявлено порушень у системі гемостазу.

На підставі отриманих результатів було визначено підхід до ведення вагітних з АЗП. Першим етапом є обов'язкова тромбопрофілактика під час вагітності та у післяпологовий період незалежно від лабораторних показників системи гемостазу. Медикаментозну профілактику проводять шляхом дворазового введення еноксапарину натрію. Перша доза становить 40 мг підшкірно за підтвердження випадку АЗП, але не пізніше ніж за 12 год до розродження. Наступну дозу еноксапарину вводять не пізніше ніж через 48 год після пологів підшкірно у розрахунок дози 0,3 мг/кг маси тіла пацієтки. Ще через 48 год після другої дози проводять оцінювання системи гемостазу шляхом визначення основних показників згортальної системи крові,

Показники системи гемостазу до та через 48 год після пологів на тлі тромбoproфілактики низькомолекулярними гепаринами

Показник	Основна група, n=42		Контрольна група, n=30	
	До пологів	Через 48 год після пологів	До пологів	Через 48 год після пологів
Тромбоцити у венозній крові, 10 <sup>9</sup> /л	208±5,4	206±6,9	224±6,9	228±3,2
Фібриноген, г/л	5,3±0,2	3,9±0,3 * •	4,4±0,1	3,2±0,2
D-димер, мкг/мл	4,4±0,25	2,34±0,2 * •	0,7±0,2	0,5±0,1
Антитромбін-III, %	74,32±1,8	97,9±0,3 *	72,49±2,4	89,65±0,4
РФМК, мкг/мл	15,9±1,2	6,2±0,2 * •	7,8±0,9	5,4±0,3
Фактор X, %	149,3±3,1	103,1±3,6 * •	107,3±2,7	117,1±4,1

Примітки: \* – статистично достовірні відмінності між показниками основної групи до пологів та через 48 год після них;

• – статистично достовірні відмінності між показниками основної та контрольної груп через 48 год після пологів.

на підставі яких вирішують питання щодо подальшого плану тромбoproфілактики.

Усім пацієнткам основної групи напередодні розродження, під час пологів та у післяпологовий період пропонували механічну тромбoproфілактику шляхом еластичної компресії нижніх кінцівок спеціальними компресійними панчолами (ступінь компресії 2).

Пріоритетним шляхом розродження вагітних з АЗП, з нашого погляду, є пологи через природні пологи шляхи. Кесарів розтин необхідно виконувати виключно за акушерськими показаннями.

Ключовим моментом дослідження стало контрольне порівняння показників системи гемостазу у жінок з АЗП до та після проведення тромбoproфілактики (табл. 2).

Достовірної різниці у середній концентрації тромбоцитів у венозній крові до та через 48 год після пологів на тлі призначення низькомолекулярних гепаринів не відзначено (основна група через 48 год після пологів – 206±6,9×10<sup>9</sup>/л; контрольна група до пологів – 224±6,9×10<sup>9</sup>/л, контрольна група через 48 год після пологів – 228±3,2×10<sup>9</sup>/л; p>0,05).

Середнє значення фібриногену у пацієнток основної групи через 48 год після пологів на тлі призначення низькомолекулярних гепаринів виявилось достовірно нижчим порівняно з аналогічним показником вагітних до пологів та показником породіль контрольної групи через 48 год після пологів (основна група до пологів – 5,3±0,2 г/л, основна група через 48 год після пологів – 3,9±0,3 г/л; контрольна група через 48 год після пологів – 3,2±0,2 г/л; p<0,05).

На тлі призначення низькомолекулярних гепаринів відзначено достовірне зниження середнього значення D-димеру у жінок основної групи через 48 год після пологів порівняно з показником до пологів та показником породіль контрольної групи через 48 год після пологів (основна група до пологів – 4,4±0,25 мкг/мл, основна група через 48 год після пологів – 2,34±0,2 мкг/мл; контрольна група через 48 год після пологів – 0,5±0,1 мкг/мл; p<0,05).

Призначення низькомолекулярних гепаринів сприяло достовірному збільшенню середнього показника АТ-III у жінок основної групи, який, знаходячись у межах фізіологічної норми, і не мав достовірних відмінностей порівняно із середнім показником АТ-III породіль контрольної групи (основна група до пологів – 74,32±1,8%, основна група

через 48 год після пологів – 97,9±0,3%; контрольна група через 48 год після пологів – 89,65±0,4%; p<0,05).

Побічних ефектів від запропонованої методики корекції порушень у системі гемостазу за період даного дослідження не відзначено.

Особливо слід відзначити достовірне зниження середніх показників РФМК та ФХ на тлі призначення низькомолекулярних гепаринів у породіль основної групи через 48 год після пологів. РФМК: основна група до пологів – 15,9±1,2 мкг/мл, основна група через 48 год після пологів – 6,2±0,2 мкг/мл; контрольна група через 48 год після пологів – 5,4±0,3 мкг/мл (p<0,05); ФХ: основна група до пологів – 149,3±3,1%, основна група через 48 год після пологів – 103,1±3,6%; контрольна група через 48 год після пологів – 117,1±4,1% (p<0,05).

Середній час перебування пацієнток з АЗП в акушерському стаціонарі становив 3,5±1,27 доби. Після виписки зі стаціонару породільям основної групи з високим ризиком розвитку ВТЕ та наявними відхиленнями у показниках коагулограми рекомендовано продовжити підшкірне введення еноксипарину натрію у дозі 20 мг 1 раз на добу протягом 6 тиж з подальшим контролем показників коагулограми кожні 2 тиж.

## ВИСНОВКИ

Результати проведеного дослідження свідчать про переважання сімейного тромботичного анамнезу у 12 (28,6%) жінок основної групи. Під час аналізу агрегатограми встановлено домінування двофазного типу агрегації тромбоцитів у 19 (45,2%) вагітних основної групи.

Аналіз згортальної системи демонструє достовірно вищі показники фібриногену (основна група – 5,3±0,2 г/л, контрольна група – 4,3±0,1 г/л; p<0,05), функціональної активності фактора X (основна група – 149,3±3,1%, контрольна група – 107,3±2,7%; p<0,05), РФМК (основна група – 15,9±1,2 мкг/мл, контрольна група – 7,8±0,9 мкг/мл; p<0,05) та D-димеру (основна група – 4,4±0,25 мкг/мл, контрольна група – 0,7±0,2 мкг/мл; p<0,05) у вагітних основної групи. Збільшення даних показників є предиктором тромбоутворення, активації згортання крові внутрішнім шляхом зі зниженням антитромбінового резерву за рахунок фактора X.

Під час кореляційного аналізу було встановлено наявність сильного прямого зв'язку (r=0,8633) між

показниками РФМК та фактором X у сироватці крові вагітних основної групи, сукупність яких визначає схильність до тромбоутворення.

Визначення маркерів найбільш поширених видів тромбофілії демонструє домінування спадкових форм (протромбін, Лейденська мутація, МТНFR) у 43% вагітних основної групи.

Завдяки запропонованому нами методу корекції порушень у системі гемостазу досягається зниження частоти післяпологового тромбоемболізму у жінок з антинатальною загибеллю плода (АЗП), а також покращання основних показників системи гемостазу, що попереджує виникнення хронічного ДВЗ-синдрому на тлі АЗП.

Упровадження запропонованого лікувального підходу сприяло достовірному зниженню середньої кон-

центрації фібриногену через 48 год після пологів у породіль основної групи (основна група до пологів –  $5,3 \pm 0,2$  г/л; основна група через 48 год після пологів –  $3,9 \pm 0,3$  г/л; контрольна група через 48 год після пологів –  $3,2 \pm 0,2$  г/л;  $p < 0,05$ ) у поєднанні із синергічним зниженням середніх показників РФМК (основна група до пологів –  $15,9 \pm 1,2$  мкг/мл, основна група через 48 год після пологів –  $6,2 \pm 0,2$  мкг/мл; контрольна група через 48 год після пологів –  $5,4 \pm 0,3$  мкг/мл;  $p < 0,05$ ) та фактора X (основна група до пологів –  $149,3 \pm 3,1\%$ , основна група через 48 год після пологів –  $103,1 \pm 3,6\%$ ; контрольна група через 48 год після пологів –  $117,1 \pm 4,1\%$ ;  $p < 0,05$ ).

Отримані результати підтверджують ефективність запропонованого лікувального підходу у вагітних з АЗП.

### Відомості про авторів

**Бенюк Василь Олександрович** – д-р мед. наук, проф., завідувач, кафедра акушерства і гінекології № 3, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ

ORCID: 0000-0002-5984-3307

**Чеботарьова Антоніна Сергіївна** – асистентка, кафедра акушерства і гінекології № 3, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ; тел.: (093) 833-09-55. *E-mail: doctortonya@ukr.net*

ORCID: 0000-0003-4365-2685

**Гичка Назарій Михайлович** – канд. мед. наук, доц., кафедра акушерства і гінекології № 3, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ

**Ковалюк Тетяна Володимирівна** – канд. мед. наук, доц., кафедра акушерства і гінекології № 3, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ

ORCID: 0000-0001-9339-881

**Бенюк Світлана Василівна** – канд. мед. наук, доц., кафедра акушерства і гінекології № 3, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ

ORCID: 0000-0003-4273-3934

**Усевич Ігор Анатолійович** – канд. мед. наук, доц., кафедра акушерства і гінекології № 3, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ

ORCID: 0000-0001-5200-8184

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

ORCID: 0000-0001-6800-310X

**Половинка Владислав Олександрович** – канд. мед. наук, доц., кафедра клінічної фармакології та клінічної фармації, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ

ORCID: 0000-0002-5893-5402

### Information about the authors

**Beniuk Vasyl O.** – MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology N 3, Bogomolets National Medical University, Kyiv

ORCID: 0000-0002-5984-3307

**Chebotarova Antonina S.** – MD, Assistant of Professor, Department of Obstetrics and Gynecology N 3, Bogomolets National Medical University, Kyiv; tel.: (093) 833-09-55. *E-mail: doctortonya@ukr.net*

ORCID: 0000-0003-4365-2685

**Hychka Nazarii M.** – MD, PhD, Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology N 3, Bogomolets National Medical University, Kyiv

**Kovaliuk Tetiana V.** – MD, PhD, Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology N 3, Bogomolets National Medical University, Kyiv

ORCID: 0000-0001-9339-881

**Beniuk Svitlana V.** – MD, PhD, Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology N 3, Bogomolets National Medical University, Kyiv

ORCID: 0000-0003-4273-3934

**Usevych Igor A.** – MD, PhD, Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology N 3, Bogomolets National Medical University, Kyiv

ORCID: 0000-0001-5200-8184

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

ORCID: 0000-0001-6800-310X

**Polovynka Vladyslav O.** – PhD, Associate Professor, Department of Clinical Pharmacology and Clinical Pharmacy, Bogomolets National Medical University, Kyiv

ORCID: 0000-0002-5893-5402

## ПОСИЛАННЯ

1. Quenby S, Gallos ID, Dhillon-Smith RK, Podesek M, Stephenson MD, Fisher J, 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.
2. Barut MU, Bozkurt M, Kahraman M, Yildirim E, Imirzalioglu N, Kubar A, et al. Thrombophilia and Recurrent Pregnancy Loss: The Enigma Continues. *Med Sci Monit*. 2018;24:4288-94. doi: 10.12659/MSM.908832.
3. Savka TR. Optimizatsiia tromboprofilaktyky u vahitnykh iz zakhvoriuvaniamy sertsevo-sudynnoi systemy [Dissertation]. Kyiv: Lukyanova Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology; 2021. 182 p.
4. Pyptiuk OV, Motsiuk YuB. Some aspects of the pathogenesis of venous thromboembolism in pregnant women: A literature review. *Sci Bull Uzhhorod Uni. Series «Medicine»*. 2020;61(1):85-8. doi: <https://doi.org/10.24144/2415-8127.2020.61.85-88>.
5. Kotenok A, Hychka N, Beniuk V. The pathogenetic significance of hemostatic disorders detection for the diagnostics and prevention of thrombotic complications in women with antenatal fetal death. *Ukr Sci Med Youth J*. 2019;111(3):21-8. doi: 10.32345/USMJY.
6. Tektonidou MG, Andreoli L, Limper M, Tincani A, Ward MM. Management of thrombotic and obstetric antiphospholipid syndrome: a systematic literature review informing the EULAR recommendations for the management of antiphospholipid syndrome in adults. *RMD Open*. 2019;5(1):e000924. doi: 10.1136/rmdopen-2019-000924.
7. Högden A, Antovic A, Berg E, Bremme K, Chaireti R. Obstetric outcomes in patients with primary thrombotic and obstetric antiphospholipid syndrome and its relation to the antiphospholipid antibody profile. *Lupus*. 2019;28(7):868-77. doi: 10.1177/0961203319852155.
8. Amgalan A, Allen T, Othman M, Ahmadzia HK. Systematic review of viscoelastic testing (TEG/ROTEM) in obstetrics and recommendations from the women's SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost*. 2020;18(8):1813-38. doi: 10.1111/jth.14882.
9. Londero AP, Rossetti E, Pittini C, Cagnacci A, Driul L. Maternal age and the risk of adverse pregnancy outcomes: a retrospective cohort study. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2019;19(1):261. doi: 10.1186/s12884-019-2400-x.
10. Ng KYB, Cherian G, Kermack AJ, Bailey S, Macklon N, Sunkara SK, et al. Systematic review and meta-analysis of female lifestyle factors and risk of recurrent pregnancy loss. *Sci Report*. 2021;11(1):1-10. doi: 10.1038/s41598-021-86445-2.
11. Ha S, Ghimire S, Martinez V. Outdoor Air Pollution and Pregnancy Loss: a Review of Recent Literature. *Curr Epidemiol Rep*. 2022;9:387-405. doi: 10.1007/s40471-022-00304-w.
12. De Carolis S, Tabacco S, Rizzo F, Giannini A, Botta A, Salvi S, et al. Antiphospholipid syndrome: An update on risk factors for pregnancy outcome. *Autoimmun Rev*. 2018;17(10):956-66. doi: 10.1016/j.autrev.2018.03.018.
13. van Dijk MM, Kolte AM, Limpens J, Kirk E, Quenby S, van Wely M, et al. Recurrent pregnancy loss: diagnostic workup after two or three pregnancy losses? A systematic review of the literature and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2020;26(3):356-67. doi: 10.1093/humupd/dmz048.
14. Siromaha SO, Rusnak AO, Lezhnenko SP, Ogorodnyk AO, Davydova IV, Lazorishinets V. Pulmonary embolism in pregnant women and women in childbirth. *Ukr J Perinatal Pediatr*. 2019;80(4):30-8. doi: 10.15574/PP.2019.80.30.
15. Reyna-Villasmiel E, Torres-Cepeda D, Rondon-Tapia M. Postpartum ovarian vein thrombosis. *Journal of the Society of Laparoendoscopic Surgeons. Soc Laparoendoscopic Surg*. 2011;15(2):268-71. doi: 10.4293/108680811X13071180406673.
16. Richard H, Megan L, Foley N, Noor NN, Leffert L, Bushnell C, et al. The incidence of pregnancy-related stroke: A systematic review and meta-analysis. 2017;12(7):687-97. doi: 10.1177/1747493017723271.
17. Parikh NI, Gonzalez JM, Anderson CAM, Judd SE, Rexrode KM, Hlatky MA, et al. Adverse Pregnancy Outcomes and Cardiovascular Disease Risk: Unique Opportunities for Cardiovascular Disease Prevention in Women: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2021;143(18):e902-16. doi: 10.1161/CIR.0000000000000961.
18. Cohen SL, Feizullayeva C, McCandlish JA, Sanelli PC, McGinn T, Brenner B, et al. Comparison of international societal guidelines for the diagnosis of suspected pulmonary embolism during pregnancy. *Lancet Haematol*. 2020;7(3):e247-58. doi: 10.1016/S2352-3026(19)30250-9.
19. Wieggers HMG, Middeldorp S. Contemporary best practice in the management of pulmonary embolism during pregnancy. *Ther Adv Respir Dis*. 2020;14:1753466620914222. doi: 10.1177/1753466620914222.
20. Devis P, Knuttinen MG. Deep venous thrombosis in pregnancy: incidence, pathogenesis and endovascular management. *Cardiovasc Diagn Ther*. 2017;7(3):S309-19. doi: 10.21037/cdt.2017.10.08.
21. Benyuk VO, Korniets NG, Oleshko VF, Kravtsova YA. The current state of the problem of pathogenesis and pharmacotherapy of varicose veins in obstetrics. *Reprod Women's Health*. 2021;(9-10):8-16. doi: 10.30841/2708-8731.9-10.2021.252577.
22. Middeldorp S, Naue C, Köhler C. Thrombophilia, Thrombosis and Thromboprophylaxis in Pregnancy: For What and in Whom? *Hamostaseologie*. 2022;42(1):54-64. doi: 10.1055/a-1717-7663.
23. Fadiloglu E, Tanacan A, Unal C, Bek-sac MS. Evaluation and management of women who have experienced stillbirth in their previous pregnancies. *Gynecol Obstet Reprod Med*. 2021;27(1):40-3. doi: 10.21613/GORM.2018.892.
24. Liu X, Chen Y, Ye C, Xing D, Wu R, Li F, et al. Hereditary thrombophilia and recurrent pregnancy loss: a systematic review and meta-analysis. *Human Reproduction*. 2021;36(5):1213-29. doi: 10.1093/humrep/deab010.
25. Trasca LF, Patrascu N, Bruja R, Munteanu O, Cirstoiu M, Vinereanu D. Therapeutic implications of inherited thrombophilia in pregnancy. *Am J Therapeutics*. 2019;26(3):e364-74. doi: 10.1097/MJT.0000000000000985.
26. Zalyubovska OI, Hryshchenko W. Analysis of the state of platelet aggregation in pregnant women with thrombophilia and burdened obstetric history. *EUMJ*. 2021;9(4):416-22. doi: 10.21272/eumj.2021;9(4):416-422.
27. Haistruk NA, Mazchenko OO, Hais-truk AN, Prolyhina IV, Tarasiuk SA. Prohnozuvannia dystresu ploda u vahitnykh z hipertenzynymy rozladamy ta hiperhomostysteiniemiiu. *Likarska Sprava*. 2020;(5-6):61-72. doi: 10.31640/JVD.5-6.
28. Gaiday AN, Tussupkaliyev AB, Ber-magambetova SK, Zhumagulova SS, Sarsembayeva LK, et al. Effect of homocysteine on pregnancy: a systematic review. *Chemico-Biological Interactions*. 2018;293:70-6. doi: 10.1016/j.cbi.2018.07.021.
29. Dai C, Fei Y, Li J, Shi Y, Yang X. A Novel Review of Homocysteine and Pregnancy Complications. *Biomed Res Int*. 2021;2021:6652231. doi: 10.1155/2021/6652231.
30. Royal College of Obstetricians & Gynaecologists. Reducing the risk of venous thromboembolism during pregnancy and the puerperium [Internet]. *Green Top Guideline*. 2015. Available from: <https://www.rcog.org.uk/media/qejfhcaj/gtg-37a.pdf>.
31. Collins A, Memtsa M, Kirk E, Othman M, Abdul Kadir R. The risk of venous thromboembolism in early pregnancy loss: Review of the literature and current guidelines and the need for guidance - Communication from the SSC on Women's Health Issues for thrombosis and haemostasis. *J Thromb Haemost*. 2022;20(3):767-76. doi: 10.1111/jth.15621.
32. Hart C, Bauersachs R, Scholz U, Zotz R, Bergmann F, Rott H, et al. Prevention of Venous Thromboembolism during Pregnancy and the Puerperium with a Special Focus on Women with Hereditary Thrombophilia or Prior VTE-Position Paper of the Working Group in Women's Health of the Society of Thrombosis and Haemostasis (GTH). *Hamostaseologie*. 2020;40(5):572-90. doi: 10.1055/a-1132-0750.
33. Akinshina S, Makatsariya A, Bitsadze V, Khizroeva J, Khamani N. Thromboprophylaxis in pregnant women with thrombophilia and a history of thrombosis. *J Perinat Med*. 2018;46(8):893-9. doi: 10.1515/jpm-2017-0329.

Стаття надійшла до редакції 08.03.2023. – Дата першого рішення 13.03.2023. – Стаття подана до друку 20.04.2023

# Ректальні кровотечі у вагітних

**С. М. Василюк<sup>1</sup>, О. М. Макачук<sup>1</sup>, О. М. Островська<sup>1</sup>, І. Р. Лаб'як<sup>1</sup>, М. І. Римарчук<sup>1</sup>,  
С. А. Кримець<sup>2</sup>, В. І. Гудивок<sup>1</sup>, Д. С. Мартинюк<sup>3</sup>**

<sup>1</sup>Івано-Франківський національний медичний університет

<sup>2</sup>КНП «Миська клінічна лікарня № 1 Івано-Франківської міської ради»

<sup>3</sup>Клініка репродуктивної медицини «Екстремед», м. Івано-Франківськ

У статті представлено огляд наукової літератури стосовно основних причин ректальних кровотеч у вагітних. Анатомічні, біохімічні й гормональні зміни під час вагітності часто призводять до прогресування типових доброякісних захворювань (хронічний гемороїд, анальна тріщина та ін.), радикальне операційне лікування яких може бути проведене у пuerперальний період. Однак хвороба Crohn, виразковий коліт чи злоякісні колоректальні поліпи можуть бути спровоковані вагітністю, впливати на її перебіг – це вимагає негайного обстеження і медикаментозної терапії. Вагітність зумовлює багато фізіологічних змін, які впливають на інтерпретацію звичних біохімічних і гематологічних досліджень. Відомо, що під час вагітності є потреба у підвищеному вмісті заліза, вона часто перебігає на фоні анемії. Суттєво змінюється швидкість осідання еритроцитів залежно від тяжкості анемії й терміну вагітності. Тому необхідно ретельно аналізувати основні клінічні прояви різних інтралюмінальних захворювань, що потенційно можуть спричинити ректальні кровотечі у вагітних.

У даній статті також описані напрямки діагностичного пошуку та лікувальної стратегії ректальних кровотеч за вагітності. Хронічний гемороїд часто супроводжує вагітність у III триместрі. Деякі дослідники свідчать, що скарги, типові для хронічного геморою, висловлюють до 75% вагітних. Анальна тріщина у бокових положеннях повинна викликати підозру на хворобу Crohn, туберкульоз, сифіліс, вірус імунodefіциту людини, синдром набутого імунodefіциту, дерматологічні захворювання (найчастіше псоріаз) і анальну карциному.

Кровотеча при сексуально набутому проктиті зазвичай є неінтенсивною і часто поєднується з незначними гнійними виділеннями. Ректальна кровотеча може бути ознакою як виразкового коліту, так і проктиту чи сигмоїдиту Crohn, однак для виразкового коліту вона є більш типовою. Іншими асоційованими клінічними ознаками є проноси, біль у животі, позиви до дефекації та специфічні позакишкові прояви (периферійна артропатія, сакроілеїт, анкілозувальний спонділіт, кон'юнктивіт, іридоцикліт, епісклерит, афтозні виразки шкіри, вузлувата еритема чи гангренозна піодермія). Якщо кровотеча спровокована доброякісним поліпом, то проведення ендоскопічної поліпектомії розв'язує проблему кровотечі.

Отже, ректальну кровотечу у вагітних діагностують доволі часто. У більшості випадків її причиною є доброякісні захворювання прямої кишки (хронічний гемороїд чи анальна тріщина), які піддаються консервативній терапії і, зазвичай, не загрожують життю й здоров'ю жінки чи дитини. Однак існує частка вагітних, у яких ректальна кровотеча спричинена колоректальними захворюваннями, які вимагають комплексного підходу до діагностики і лікування. У цих жінок слід визначати користь і ризик, обираючи діагностично-лікувальний алгоритм.

**Ключові слова:** вагітність, ректальна кровотеча, хронічний гемороїд, анальна тріщина, інфекції, що передаються статевим шляхом, запальні захворювання кишечника, колоректальний поліп.

## Rectal bleeding in pregnant women

**S. M. Vasyliuk, O. M. Makarchuk, O. M. Ostrovska, I. R. Labiak, M. I. Rymarchuk, S. A. Krymets,  
V. I. Gudivok, D. S. Martyniuk**

The article presents a review of scientific literature on the main causes of rectal bleeding in pregnant women. Anatomical, biochemical and hormonal changes during pregnancy often lead to the progression of typical benign diseases (chronic hemorrhoids, anal fissure, etc.), radical surgical treatment of which can be carried out in the puerperal period. However, Crohn's disease, ulcerative colitis or malignant colorectal polyps can be triggered by pregnancy and affect its course – this requires immediate examination and drug therapy.

Pregnancy causes many physiological changes that affect the interpretation of routine biochemical and hematological examination methods. It is known that pregnancy requires increased iron content, the pregnancy courses often with anemia. The erythrocytes sedimentation rate varies significantly depending on the severity of anemia and the pregnancy term. Therefore, it is necessary to carefully analyze the main clinical manifestations of various intraluminal diseases that can potentially cause rectal bleeding in pregnant women.

This article also describes the directions of diagnostic search and treatment strategy of rectal bleeding during pregnancy. Chronic hemorrhoids often accompany pregnancy in the third trimester. Some researchers indicate that up to 75% of pregnant women have complaints which are typical for chronic hemorrhoids. An anal fissure in lateral positions should cause suspicion of Crohn's disease, tuberculosis, syphilis, human immunodeficiency virus, acquired immunodeficiency syndrome, dermatological diseases (most often psoriasis) and anal carcinoma.

Bleeding in sexually acquired proctitis is usually mild and is often accompanied by minor purulent discharge. Rectal bleeding can be a sign of both ulcerative colitis and Crohn's proctitis or sigmoiditis, but it is more typical for ulcerative colitis.

Other associated clinical features are diarrhea, abdominal pain, urge to defecate, and specific extraintestinal manifestations (peripheral arthropathy, sacroiliitis, ankylosing spondylitis, conjunctivitis, iridocyclitis, episcleritis, aphthous skin ulcers, erythema nodosum, or pyoderma gangrenosum). If the bleeding is caused by a benign polyp, endoscopic polypectomy solves the bleeding problem.

Therefore, rectal bleeding in pregnant women is diagnosed quite often. In most cases, it is caused by benign diseases of the rectum (chronic hemorrhoids or anal fissure), which are amenable to conservative therapy and usually do not threaten the life and health of a woman or a child. However, there is a rate of pregnant women whose rectal bleeding is caused by colorectal diseases, which require a comprehensive approach to diagnosis and treatment. In these women, the benefit and risk should be determined when choosing a diagnostic and treatment algorithm.

**Keywords:** pregnancy, rectal bleeding, chronic hemorrhoids, anal fissure, sexually transmitted infections, inflammatory bowel diseases, colorectal polyp.

Ректальна кровотеча є поширеним симптомом при багатьох захворюваннях товстої і прямої кишки. Специфічні анатомічні, біохімічні й гормональні зміни під час вагітності часто призводять до прогресування типових доброякісних захворювань (хронічний геморой, анальна тріщина та ін.), радикальне операційне лікування яких може бути проведене в периперальний період. Однак проктит, або коліт Crohn, або виразковий коліт можуть бути спровоковані вагітністю, впливати на її перебіг і вимагають негайного обстеження і медикаментозної терапії [1–3].

Поява крові у калі завжди повинна насторожити лікаря, що спостерігає за вагітною. Для встановлення характеристики ректальної кровотечі необхідний ретельний збір анамнезу. Кількість крові, періодичність кровотечі та інші специфічні ознаки (діарея, блювання, поява після споживання специфічної їжі тощо) можуть допомогти визначити її причину [4]. Потрібно ураховувати, що лабораторні норми у вагітних часто не презентативні.

Вагітність зумовлює багато фізіологічних змін, які впливають на інтерпретацію звичних біохімічних і гематологічних досліджень. Відомо, що вагітність потребує підвищеної потреби у залізі та часто перебігає на фоні анемії. Суттєво змінюється швидкість осідання еритроцитів залежно від тяжкості анемії й терміну вагітності. Підвищення ниркового плазмопотоку та швидкості клубочкової фільтрації у I триместрі приводить до зниження рівня креатиніну та сечовини у сироватці крові, однак у II і III триместрах рівень креатиніну у сироватці підвищується. У вагітних слід очікувати зниження рівнів альбуміну, аланін-амінотрансферази, аспартатамінотрансферази,  $\gamma$ -глутамілтрансферази та білірубіну, тоді як рівень С-реактивного білка не змінюється [5–7].

**Хронічний геморой.** Хронічний геморой часто супроводжує вагітність у III триместрі. Деякі дослідники інформують, що скарги, типові для хронічного геморою, висловлюють до 75% вагітних.

Під час гестації зростає інтраабдомінальний тиск, що приводить до підвищення кровотоку у прямокишкових артеріях та зниження відтоку з прямокишкових вен. Кавернозні тілця, які є морфологічним субстратом гемороїдальних вузлів, наповнюються кров'ю з артеріального і венозного русла, формуючи артеріо-венозні шунти, які реагують на гормональні зміни, спричинені вагітністю. Якщо у невагітної жінки частина цих шунтів закриті, то під впливом прогестерону відбувається значне посилення кровотоку, що призводить до розширення гемороїдального сплетення.

Ще однією важливою особливістю будови кавернозних тілець прямої кишки є наявність дрібних артерій, які не розділяються на капіляри, а безпосередньо відкриваються у просвіт вен [8]. На фоні механічних та гормональних чинників артеріо-венозні шунти швидко заповнюються артеріальною кров'ю, що спричиняє кровотечу з внутрішнього гемороїдального вузла, за якої кров матиме яскравий червоний колір і рН артеріальної крові [9–11].

Зазвичай така кровотеча є безболісною і може поєднуватися зі свербіжем промежини та відчуттям незавершеного акту дефекації. У більшості пацієнок з хронічним гемороем із заднього проходу виділяється кров яскравого червоного кольору без домішок слизу чи кишкового вмісту [12]. Вагітні можуть інформувати про наявність залишків крові на туалетному папері під час проведення гігієни після акту дефекації або про появу крові наприкінці акту дефекації, що зафарбовує воду у сифоні чи забруднює стінки унітаза.

У більш рідкісних випадках можлива поява згустків крові в ампулі прямої кишки (таблиця). При хронічному геморої кровотеча швидко закінчується після дефекації, за виключенням випадків, коли вагітна вживає антикоагулянти [13, 14].

Основним заходом терапії гемороїдальних кровотеч у вагітних є зміна характеру харчування [14, 15]. У раціоні повинна бути достатня кількість клітковини, що нормалізуватиме об'єм, характер й частоту випорожнення та запобігатиме травматизації кавернозних тілець. Хоча немає достатньої кількості даних щодо безпеки й ефективності проносних препаратів у вагітних, засоби, які пом'якшують калові маси або збільшують їхній об'єм, можуть бути призначені, якщо зміни характеру харчування недостатньо [16].

Попри те, слід уникати застосування у вагітних осмотичних і контактних проносних. Ця група препаратів підвищує у просвіті кишки концентрацію іонів та збільшує осмотичний тиск, що потенційно небезпечно для перебігу вагітності, особливо за тривалого застосування [17, 18]. Відносно безпечним є призначення препаратів діосміну у вагітних [19, 20].

**Анальна тріщина.** В основі цього захворювання – розрив слизової оболонки анального каналу від зубчастої до анодермальної лінії. Доведеними тригерними факторами виникнення цієї патології у вагітних є закрепи й зміна характеру випорожнення. Вагітність знижує моторику товстої кишки внаслідок біохімічного (зростання рівнів простагландинів, тромбоксану, оксиду азоту) та механічного (надмірний тиск на сигмоподібну кишку з боку вагітної матки) впливу [21, 22].

**Ключові точки встановлення причини ректальної кровотечі у вагітних**

Причина	Клінічні дані	Додаткові обстеження
Хронічний геморої	Анамнез, яскрава червона кров під час дефекації, анальний свербіж, випадіння вузлів у типових місцях, забруднення білизни, посилення болю і кровотечі при пролапсі вузлів	Пальцеве ректальне обстеження, аноскопія, ректосигмоскопія (індивідуальний підхід)
Анальна тріщина	Анамнез, яскрава червона кров після дефекації, біль під час дефекації	Пальцеве ректальне обстеження (індивідуальний підхід), аноскопія (індивідуальний підхід), ректосигмоскопія (індивідуальний підхід)
Сексуально набутий проктит	Анамнез, неінтенсивна кровотеча після дефекації, пахвинна лімфаденопатія, тенезми, прокталгія, виділення з анального каналу, виразки слизової оболонки анального каналу і ампули прямої кишки	Пальцеве ректальне обстеження, аноскопія, ректосигмоскопія, специфічні тести на інфекції, що передаються статевим шляхом
Запальні захворювання кишечника (ПС, СС, ВК)	Анамнез (у тому числі спадковий), кров змішана з калом, біль у гіпогастральній ділянці, пронос, швидка втомлюваність, погіршення самопочуття, позакишкові прояви (вузлова еритема, піодермія, артралгія), локальні прояви (анальна тріщина, гострий парапроктит, хронічна нориця), токсичний мегаколон	Пальцеве ректальне обстеження, аноскопія, ректосигмоскопія (індивідуальний підхід), колоноскопія (індивідуальний підхід), МРТ (індивідуальний підхід), КТ (якщо інформативність переважає ризик), загальний аналіз крові, FCT
Колоректальний поліп та колоректальний рак	Анамнез (у тому числі спадковий), «red flag»-симптоми (зниження маси тіла, зміна звичного характеру дефекації, анемія, абдомінальний дискомфорт)	Пальцеве ректальне обстеження, аноскопія, ректосигмоскопія (індивідуальний підхід), колоноскопія (індивідуальний підхід), МРТ (індивідуальний підхід), КТ (якщо інформативність переважає ризик)

Примітки: ПС – проктит Crohn, СС – сигмоїдит Crohn, ВК – виразковий коліт, МРТ – магнітно-резонансна томографія, FCT – тест на фекальний кальпротектин, КТ – комп’ютерна томографія.

У 90% спостережень тріщина локалізується по задній серединній лінії. Це пов’язано з наявністю у даній ділянці анального каналу найбільш глибоких крипт Morgagni, хронічне запалення яких призводить до локального фіброзу і втрати еластичності слизової оболонки. Тріщини у бокових положеннях повинні викликати підозру на хворобу Crohn, туберкульоз, сифіліс, вірус імунodefіциту людини/синдром набутого імунodefіциту, дерматологічні захворювання (найчастіше псоріаз) і анальну карциному [23, 24].

Гостра тріщина виглядає як простий розрив анодерми, тоді як хронічна тріщина тривалістю більше 8–12 тиж характеризується набряком і фіброзом. Біля основи тріщини часто видно волокна внутрішнього анального сфінктера. Типовими супутніми ознаками хронічної тріщини є «сторожовий горбик» дистальніше (пацієнтки його часто описують як «болючий геморої») й гіпертрофований анальний сосочок проксимальніше тріщини [25].

Типовим для ректальної кровотечі, спричиненої анальною тріщиною, є залишки яскравої червоної крові на туалетному папері (див. таблицю). Кровотеча зазвичай поєднується з двома іншими симптомами: аноректальним болем і спазмом сфінктера [25, 26].

У 87% невагітних пацієнток лікування анальної тріщини ефективно за призначення дієти з високим вмістом клітковини, проносних засобів і місцевих препаратів [27]. Існують наукові роботи, які інформують про терапевтичний ефект донаторів оксиду азоту (гліцерилтринітрату, ізосорбиду динітрату чи ізосорбиду мононітрату) та блокаторів кальцієвих каналів (ніфедипін й дилтіазем) для місцевого застосування [28–30]. Проте, ці дослідження не проводили у вагітних,

тому не може бути однозначного висновку про їхню безпеку для плода.

Хірургічне втручання чи ін’єкції ботулотоксину, які рекомендуються за неефективності консервативної терапії протягом восьми тижнів, у вагітних зазвичай не застосовують [31, 32].

**Сексуально набутий проктит.** Найбільш часто причина такого проктиту – незахищений анальний статевий акт. Хламідіоз, гонорея, вірус простого герпесу і сифіліс є найпоширенішими причинами проктиту, що передається статевим шляхом [33]. Необхідно ураховувати, що вагітна може приховати факт анального статевого контакту в анамнезі.

Кровотеча при сексуально набутому проктиті зазвичай є неінтенсивною і часто поєднується з незначними гнійними виділеннями. Пацієнтка інформує про наявність крові на туалетному папері (див. таблицю). Іншими асоційованими клінічними ознаками є тенезми, прокталгія і підвищення температури тіла. Ректосигмоскопія дозволяє виявити гіперемію слизової оболонки ампули прямої кишки, яка часто поєднується із покриттями виразками [34, 35].

Інфекція *Chlamydia trachomatis* (серовари D–K) зазвичай спричиняє легкий проктит. Часто інфекція має безсимптомний перебіг або слабковиражену симптоматику, яка нагадує хронічний геморої (свербіж, слизуваті виділення та періанальний біль). Ректосигмоскопія може виявити нормальну слизову оболонку, легку еритему, набряк і контактну кровоточивість слизової оболонки.

На відміну від інших хламідійних уrogenітальних інфекцій, які, як правило, обмежені епітеліальними

поверхніми, серовари *L. Chlamydia trachomatis* є інвазивними та можуть спричинювати тяжке локальне запалення із системними симптомами (лімфаденопатією). При ректосигмоскопії виявляють більш виражений виразковий проктит з пухкою й кровоточивою слизовою оболонкою [33, 36].

Гонорейний проктит спричиняє диплокок *Neisseria gonorrhoea*. Під час аноскопії можна виявити жовті слизові виділення з анальних крипт при легкому натисканні на періанальну ділянку. Під час ректосигмоскопії у межах анального каналу виявлятимуться характерні слизувато-гнійні виділення та ознаки неспецифічного проктиту (еритема та гіперемія слизової оболонки). Фарбування мазка з виділеннями за Грамом при гонорейному проктиті неінформативне і тому не рекомендується. Більш цінними для встановлення діагнозу є посів виділень, тести гібридизації нуклеїнових кислот (НАНТ) та ампліфікації нуклеїнових кислот (НААТ) [33, 34].

Сифілітичний проктит проявляється у формі виразки зі щільними краями, яку виявляють під час пальцевого ректального дослідження (первинна сифілома). На відміну від генітальної, аноректальна первинна сифілома болюча, і її часто плутають з анальною тріщиною. Виразка при сифілісі має широку основу, без «сторожового горбика» та часто не локалізується по задній серединній лінії. Для проведення лабораторної діагностики існує багато тестів – VDRL, RPR, FTA-ABS, TP-PA, різні EIAs, хемілюмінесцентний імуноаналіз та ін. [34, 35].

**Запальні захворювання кишечника.** До них належать виразковий коліт та хвороба Crohn. При виразковому коліті запалення обмежується слизовою оболонкою товстої кишки й поширюється ретроградно від прямої кишки. При хворобі Crohn запалення є трансмуральним, може мати мультифокальний характер і локалізуватися у будь-якому відділі травного тракту (від ротової порожнини до прямої кишки) [37].

Ректальна кровотеча може бути ознакою як виразкового коліту, так і проктиту чи сигмоїдиту Crohn, однак для виразкового коліту вона більш типова. Іншими асоційованими клінічними ознаками є проноси, біль у животі, позиви до дефекації та специфічні позакишкові прояви (периферійна артропатія, сакроілеїт, анкілозувальний спондиліт, кон'юнктивіт, іридоцикліт, епісклерит, афтозні виразки шкіри, вузлувата еритема чи гангренозна піодермія) [38].

Діагноз може бути вперше встановлений під час вагітності або пацієнтка з вже встановленим діагнозом могла завагітніти у період ремісії. Точне оцінювання активності захворювання є важливим для забезпечення ефективного лікування і збереження вагітності [38]. Якщо зачаття відбулося у період ремісії, ризик рецидиву виразкового коліту не перевищує ризик у невагітних жінок. Щодо хвороби Crohn, то дані є неоднозначними.

Попри те що у більшості жінок спостерігається доношена неускладнена вагітність, загострення виразкового коліту чи хвороби Crohn асоціюється з підвищеним ризиком викиднів, затримки росту плода,

передчасних пологів, запаленням поверхневих вен, тромбозом глибоких вен та тромбоемболією легеневої артерії [39].

У разі встановлення у вагітної діагнозу виразкового коліту чи хвороби Crohn вперше, лабораторні обстеження повинні бути проведені згідно з наведеною таблицею.

Тест на фекальний кальпротектин є дуже чутливим маркером запалення у травному тракті та корисним для диференціації запального захворювання кишечника від синдрому подразненого кишечника.

Кальпротектин – білок, який зв'язує кальцій і цинк. Поява цього протеїну у калі є результатом міграції нейтрофільних гранулоцитів у тканини травного тракту внаслідок запального процесу. Концентрація фекального кальпротектину демонструє хорошу кореляцію із тяжкістю запальної реакції у стінці кишки. Підвищений рівень кальпротектину у фекаліях ( $\geq 50$  мкг/г) означає необхідність подальшого діагностичного оцінювання (рисунок).

Вагітність не впливає на рівень фекального кальпротектину. Однак потрібно розуміти, що визначення рівня фекального кальпротектину у вагітних з кровотечею не можна розглядати як альтернативу ендоскопії [40, 41].

Ректосигмоскопію чи колоноскопію завжди необхідно проводити у випадку, якщо залишається незрозумілою причина ректальної кровотечі на фоні клінічної ремісії запального захворювання кишечника [41]. Колоноскопію під час вагітності завжди традиційно уникають через непередбачувані наслідки препаратів для седації чи осмотичних проносних засобів на плід; через ризик травми плода під час ендоскопічної інтубації; через потенційну гіпоксію чи гіпотонію вагітної тощо.

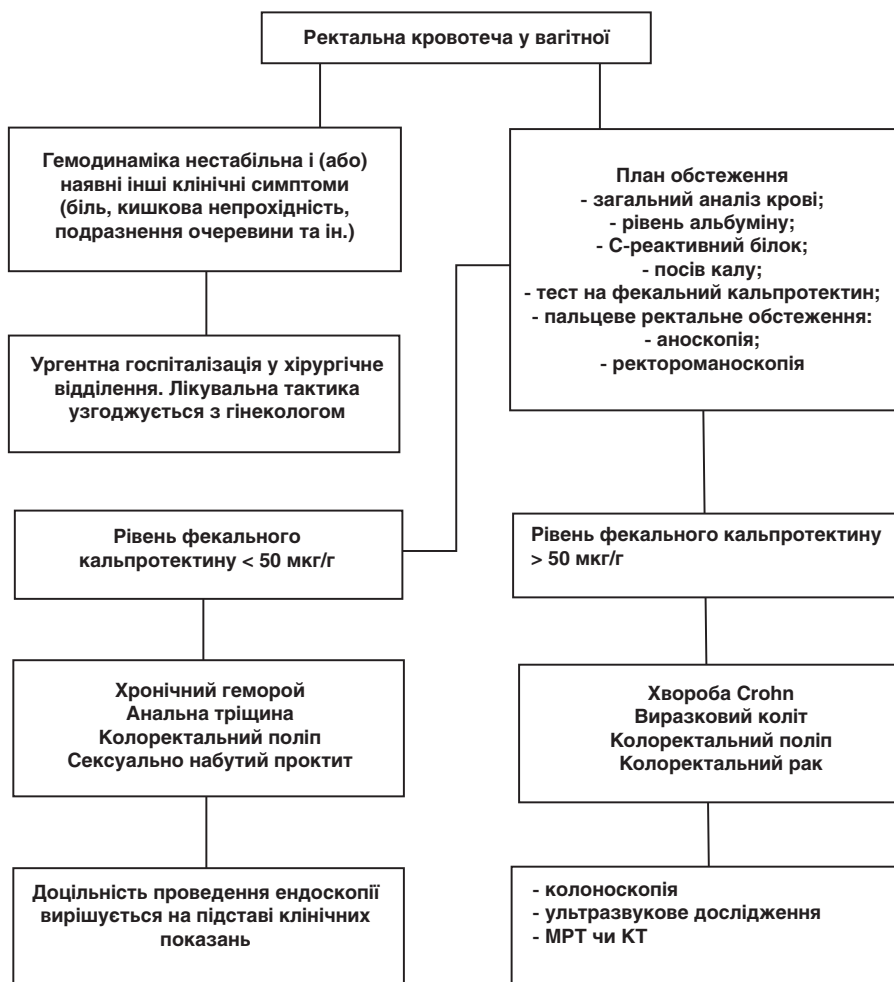
Безумовно, внаслідок етичних моментів існує невелика кількість досліджень, присвячених цій проблемі, однак вони свідчать, що проведення ендоскопії нижніх відділів травного тракту має низький ризик як для матері, так і для дитини в усіх трьох триместрах вагітності. В ідеалі, колоноскопію необхідно відтермінувати до II триместра, однак це не завжди можливо через клінічні показання [40, 42].

Ультразвукове дослідження з контрастним посиленням у вагітних неінформативне і потребує подальшого вивчення. Комп'ютерну томографію органів черевної порожнини призначають за підозри на екстралюмінальні ускладнення виразкового коліту чи хвороби Crohn (перфорація, токсичний мегаколон, інтраабдомінальна інфекція та ін.) і виконують за життєвими показаннями [40, 41]. Визначення прихованої крові у фекаліях не має клінічної цінності. Це скринінговий, а не діагностичний тест, і його недоцільно проводити в умовах явної ректальної кровотечі [43].

Лікування запальних захворювань кишечника у вагітних повинен контролювати гастроентеролог. Типові схеми включають месалазин і сульфасалазин, які можна безпечно використовувати під час вагітності разом з фолієвою кислотою, щоб мінімізувати ризики розвитку дефектів нервової трубки [43].

Застосування кортикостероїдів доцільне тільки у разі активного процесу або за кілька тижнів до очікуваної дати пологів і не є оптимальним для тривалої





**Схема діагностичного пошуку при ректальній кровотечі у вагітній**

схеми, оскільки підвищує ризик виникнення гестаційного цукрового діабету, гіпертензії та передчасних пологів. Якщо користь перевищує ризик, азатиоприн і меркаптопурин можна безпечно призначати вагітним. Інгібітори фактора некрозу пухлини альфа (TNF- $\alpha$ ) інфліксимаб чи адаліумаб також безпечні під час вагітності й не підвищують ризик збільшення кількості випадків вад розвитку у новонароджених [44–46].

**Колоректальний поліп та колоректальний рак.** Підвищення віку жінок, які планують вагітність, потенційно збільшує появу у вагітних age-related захворювань, зокрема доброякісних і злоякісних колоректальних поліпів. За останні півстоліття, тобто з 1960-х років, середній вік молоді матері підвищився на 5 років, а частка народжень, які припадають на вікову групу жінок 30–40 років, з 1990 р. в Україні зростає майже вдвічі [47].

За допомогою ректального дослідження та ректосигмоскопії діагностують понад 80% колоректальних пухлин у вагітних, а проведення біопсії дозволяє встановити точний діагноз [48]. Якщо поліп є доброякісним, то проведення ендоскопічної поліпектомії розв'язує проблему кровотечі. Тест на раково-ембріональний антиген (CEA-test), який є пухлинним маркером та може використовуватися для уточнення

діагнозу чи моніторингу прогресування захворювання у невагітних жінок, у вагітних має невисоку цінність, оскільки підвищення рівня цього маркера спричинює власне вагітність [49].

Лікування колоректального раку під час вагітності повинне мати мультидисциплінарний підхід. Хірургічне лікування слід проводити за показаннями, особливо у I та II триместрах, а ад'ювантна хімотерапія може бути розглянута після I триместра вагітності. Проте її не рекомендується проводити протягом трьох тижнів після пологів або після 35 тиж вагітності через можливі побічні ефекти (мієлосупресію та кровотечу) [49, 50].

## ВИСНОВКИ

Ректальна кровотеча у вагітних може спостерігатися доволі часто. У більшості випадків її причиною є доброякісні захворювання прямої кишки (хронічний геморої чи анальна тріщина), які піддаються консервативній терапії і зазвичай не загрожують життю й здоров'ю жінки чи дитини. Однак існує частка вагітних, у яких ректальна кровотеча спричинена колоректальними захворюваннями, які вимагають комплексного підходу до діагностики і лікування. У цих жінок слід зважувати користь і ризик, обираючи діагностично-лікувальний алгоритм.

## Відомості про авторів

**Василюк Сергій Михайлович** – д-р мед. проф., кафедра травматології, ортопедії і невідкладної військової хірургії, Івано-Франківський національний медичний університет; тел.: (067) 804-19-74. *E-mail: surifnmu@gmail.com*  
ORCID: 0000-0002-6738-6951

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

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

**Лаб'як Іван Романович** – канд. мед. наук, асистент, кафедра травматології, ортопедії і невідкладної військової хірургії, Івано-Франківський національний медичний університет; тел.: (097) 653-51-77. *E-mail: lir.stark@gmail.com*  
ORCID: 0000-0001-9482-6265

**Римарчук Мар'яна Іванівна** – канд. мед. наук, доц., кафедра акушерства та гінекології імені професора І. Д. Ланового, Івано-Франківський національний медичний університет; тел.: (067) 177-40-50. *E-mail: mariyana@meta.ua*  
ORCID: 0000-0002-4678-8193

**Кримець Сергій Андрійович** – канд. мед. наук, проктолог, хірургічне відділення, комунальне некомерційне підприємство «Міська клінічна лікарня № 1 Івано-Франківської міської ради»; тел.: (050) 198-69-96. *E-mail: kam-pod2@ukr.net*  
ORCID: 0000-0002-5098-5536

**Гудивок Володимир Іванович** – канд. мед. наук, доц., кафедра травматології, ортопедії і невідкладної військової хірургії, Івано-Франківський національний медичний університет; тел.: (095) 890-09-89. *E-mail: vhudyvok@ifnmu.edu.ua*  
ORCID: 0000-0001-9772-8417

**Мартинюк Діана Сергіївна** – гінекологиня, клініка репродуктивної медицини «Екстремед», м. Івано-Франківськ; тел.: (067) 363-58-73. *E-mail: dianamartyniukd@gmail.com*  
ORCID: 0009-0002-0475-4662

## Information about the authors

**Vasyliuk Serhii M.** – MD, PhD, DSc, Professor, Department of Traumatology, Orthopaedics and Emergency Military Surgery, Ivano-Frankivsk National Medical University; tel.: (067) 804-19-74. *E-mail: surifnmu@gmail.com*  
ORCID: 0000-0002-6738-6951

**Makarchuk Oksana M.** – MD, PhD, DSc, Professor, Department of Obstetrics and Gynecology named after Professor I. D. Lanovyi, Ivano-Frankivsk National Medical University; tel.: (050) 521-01-92. *E-mail: o\_makarchuk@ukr.net*  
ORCID: 0000-0002-5423-43773

**Ostrovska Oksana M.** – MD, PhD, Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology named after Professor I. D. Lanovy, Ivano-Frankivsk National Medical University; tel.: (067) 747-69-90. *E-mail: oksana.m.ostrovska@gmail.com*  
ORCID: 0000-0003-3467-3476

**Labiak Ivan R.** – MD, PhD, Assistant of Professor, Department of Traumatology, Orthopaedics and Emergency Military Surgery, Ivano-Frankivsk National Medical University; tel.: (097) 653-51-77. *E-mail: lir.stark@gmail.com*  
ORCID: 0000-0001-9482-6265

**Rymarchuk Mariana I.** – MD, PhD, Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology named after Professor I. D. Lanovyi, Ivano-Frankivsk National Medical University; tel.: (067) 177-40-50. *E-mail: mariyana@meta.ua*  
ORCID: 0000-0002-4678-8193

**Krymetc Serhii A.** – MD, PhD, Proctologist, Surgical Department, Communal non-commercial Institution «City Clinical Hospital N 1 of Ivano-Frankivsk City Council»; tel.: (050) 198-69-96. *E-mail: kam-pod2@ukr.net*  
ORCID: 0000-0002-5098-5536

**Gudyvok Volodymyr I.** – MD, PhD, Associate Professor, Department of Traumatology, Orthopaedics and Emergency Military Surgery, Ivano-Frankivsk National Medical University; tel.: (095) 890-09-89. *E-mail: vhudyvok@ifnmu.edu.ua*  
ORCID: 0000-0001-9772-8417

**Martyniuk Diana S.** – MD, Gynecologist, Reproductive Medicine Clinic «Ekstramed», Ivano-Frankivsk; tel.: (067) 363-58-73. *E-mail: dianamartyniukd@gmail.com*  
ORCID: 0009-0002-0475-4662

## ПОСИЛАННЯ

1. Prentice R, Al-Ani A, Cherry T, Dixon-Douglas J, Eccles-Smith J, Matheson J, et al. Evaluation and management of rectal bleeding in pregnancy. *Med J Aust.* 2021 Oct 18;215(8):377-82. doi: 10.5694/mja2.51267.
2. Benson AE, Shatzel JJ, Ryan KS, Hedges MA, Martens K, Aslan JE, Lo JO. The incidence, complications, and treatment of iron deficiency in pregnancy. *Eur J Haematol.* 2022;109(6):633-42. doi: 10.1111/ejh.13870.
3. Story L, Rafique S, Samadi N, Mawdsley J, Singh B, Banerjee A. Lower gastrointestinal bleeding in pregnancy: Differential diagnosis, assessment and management. *Obstet Med.* 2021;14(3):129-34. doi: 10.1177/1753495X20948300.
4. Mukherjee R, Samanta S. Surgical emergencies in pregnancy in the era of modern diagnostics and treatment. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2019;58(2):177-82. doi: 10.1016/j.tjog.2019.01.001.
5. Ferdinande K, Dorreman Y, Roelens K, Ceelen W, De Looze D. Anorectal symptoms during pregnancy and postpartum: a prospective cohort study. *Colorectal Dis.* 2018;20(12):1109-16. doi: 10.1111/codi.14324.
6. Garcia-Casal MN, Pasricha SR, Martinez RX, Lopez-Perez L, Pe a-Rosas JP. Serum or plasma ferritin concentration as an index of iron deficiency and overload. *Cochrane Database Syst Rev.* 2021;5(5):CD011817. doi: 10.1002/14651858.CD011817.pub2.
7. Gogoi P, Sinha P, Gupta B, Fimal P, Rajaram S. Neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet indices in pre-eclampsia. *Int J Gynaecol Obstet.* 2019;144(1):16-20. doi: 10.1002/ijgo.12701.
8. Aimaiti A, Wahafu T, Keremu A, Yicheng L, Li C. Sonographic appearance of anal cushions of hemorrhoids. *World J Gastroenterol.* 2017;23(20):3664-74. doi: 10.3748/wjg.v23.i20.3664.
9. Miyamoto H. Minimally Invasive Treatment of Advanced Hemorrhoids and Ultrasound Imaging of Hemorrhoids. *RRJMHS.* 2016;5(1):22-8.
10. Fox A, Tietze PH, Ramakrishnan K. Anorectal conditions: hemorrhoids. *FP Essent.* 2014;419:11-9.
11. Jacobs D. Clinical practice. Hemorrhoids. *N Engl J Med.* 2014;371(10):944-51.

12. Hawks MK, Svarverud JE. Acute Lower Gastrointestinal Bleeding: Evaluation and Management. *Am Fam Physician*. 2020;101(4):206-12.
13. Benamouzig R, Guenoun M, Deutsch D, Fauchier L. Review Article: Gastrointestinal Bleeding Risk with Direct Oral Anticoagulants. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2022;36(5):973-89. doi: 10.1007/s10557-021-07211-0.
14. Ray-Offor E, Amadi S. Hemorrhoidal disease: Predilection sites, pattern of presentation, and treatment. *Ann Afr Med*. 2019;18(1):12-6. doi: 10.4103/aam.aam\_4\_18.
15. Vasyliuk SM, Gutculiak AI, Gudyvok VI, Dmytruk OM, Osadec VS, Labyak IR. Surgical treatment of chronic hemorrhoids (literature review). *Kharkiv Surgical School*. 2022;4-5(115-116):134-39. doi: 10.37699/2308-7005.4-5.2022.26
16. Stratta E, Gallo G, Trompetto M. Conservative Treatment of Hemorrhoidal Disease. *Rev Recent Clin Trials*. 2021;16(1):87-90. doi: 10.2174/1574887115666201021150144.
17. Brigstocke S, Yu V, Nee J. Review of the Safety Profiles of Laxatives in Pregnant Women. *J Clin Gastroenterol*. 2022;56(3):197-203. doi: 10.1097/MCG.0000000000001660.
18. Li H, Zhang P, Xue Y. A comparison of the safety and efficacy of polyethylene glycol 4000 and lactulose for the treatment of constipation in pregnant women: a randomized controlled clinical study. *Ann Palliat Med*. 2020;9(6):3785-92. doi: 10.21037/apm-20-1674.
19. Sheikh P, Lohsiriwat V, Shelygin Y. Micronized Purified Flavonoid Fraction in Hemorrhoid Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Adv Ther*. 2020;37(6):2792-812. doi: 10.1007/s12325-020-01353-7.
20. von Wowern E, Olofsson P. Can flavonoid-rich chocolate modulate arterial elasticity and pathological uterine artery Doppler blood flow in pregnant women? A pilot study. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2018;31(17):2293-8. doi: 10.1080/14767058.2017.1341483.
21. Freymond JM, Chautems R, Della Santa V, Wolter L. Proctological emergencies in pregnant women. *Rev Med Suisse*. 2018;14(614):1394-6.
22. Ferdinande K, Dorreman Y, Roelens K, Ceelen W, De Looze D. Anorectal symptoms during pregnancy and postpartum: a prospective cohort study. *Colorectal Dis*. 2018;20(12):1109-16. doi: 10.1111/codi.14324.
23. Herold A. Differential diagnosis of hemorrhoidal disease. *Hautarzt*. 2020;71(4):269-74. doi: 10.1007/s00105-020-04553-y.
24. Hegde R, Trombold JM, Dominguez JM. Colorectal Surgery Review for Primary Care Providers. *Mo Med*. 2020;117(2):154-8.
25. Schwandner O, Pech O. Rectal bleeding: easy to overcome or still a challenge in proctology? *Chirurg*. 2019;90(8):640-7. doi: 10.1007/s00104-019-0944-y.
26. Parés D, Abcarian H. Management of Common Benign Anorectal Disease: What All Physicians Need to Know. *Am J Med*. 2018;131(7):745-51. doi: 10.1016/j.amjmed.2018.01.050.
27. Salem AE, Mohamed EA, Elghadban HM, Abdelghani GM. Potential combination topical therapy of anal fissure: development, evaluation, and clinical study. *Drug Deliv*. 2018;25(1):1672-82. doi: 10.1080/10717544.2018.1507059.
28. Mustafa G, Hossain MS, Sheikh SH, Faruk I, Taher MA, Ferdaus AM, Fatema B, Alam A, Tasnim T. Clinical Outcome of 0.2% Glycerol Trinitrate Topical Ointment Compared to Lateral Internal Sphincterotomy in the Treatment of Patient with Chronic Anal Fissure: A Randomized Control Trial. *Mymensingh Med J*. 2022;31(4):1034-9.
29. Shahid MH, Javed S, Khan AZ, Kaiser A, Mithany RH. Comparative Efficacy of Topical Metronidazole and Glycerol Trinitrate Versus Topical Glycerol Trinitrate Alone in the Treatment of Acute Anal Fissure: A Randomized Clinical Trial. *Cureus*. 2022;14(11):e31812. doi: 10.7759/cureus.31812.
30. Alvandipour M, Ala S, Khalvati M, Yazdanicharati J, Koulaeinejad N. Topical Minoxidil Versus Topical Diltiazem for Chemical Sphincterotomy of Chronic Anal Fissure: A Prospective, Randomized, Double-Blind, Clinical Trial. *World J Surg*. 2018;42(7):2252-8. doi: 10.1007/s00268-017-4449-x.
31. Acar T, Acar N, Güngör F, Kamer E, Güngör H, Candan MS, et al. Treatment of chronic anal fissure: Is open lateral internal sphincterotomy (LIS) a safe and adequate option? *Asian J Surg*. 2019;42(5):628-33. doi: 10.1016/j.asjsur.2018.10.001.
32. Soltany S, Hemmati HR, Toussy JA, Salehi D, Toosi PA. Therapeutic properties of botulinum toxin on chronic anal fissure treatment and the patient factors role. *J Family Med Prim Care*. 2020;9(3):1562-6. doi: 10.4103/jfmpc.jfmpc\_944\_19.
33. Hamlyn E, Taylor C. Sexually transmitted proctitis. *Postgrad Med J*. 2006;82(973):733-6. doi: 10.1136/pmj.2006.048488.
34. Sigle G, Kim R. Sexually transmitted proctitis. *Clin Colon Rectal Surg*. 2015;28(2):70-8. doi: 10.1055/s-0035-1547334.
35. de Vries HJC, Nori AV, Kiellberg Larsen H, Kreuter A, Padovese V, Palawela S, et al. 2021 European Guideline on the management of proctitis, proctocolitis and enteritis caused by sexually transmissible pathogens. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2021;35(7):1434-43. doi: 10.1111/jdv.17269
36. Spornraft-Ragaller P, Esser S. Classical sexually transmitted diseases in the anorectal region. *Hautarzt*. 2020;71(4):275-83. doi: 10.1007/s00105-020-04547-w.
37. Sahyoun LC, Gaidos JKJ. A Practical Approach to IBD Care in the Pregnant Patient. *Curr Gastroenterol Rep*. 2022;24(12):201-09. doi: 10.1007/s11894-022-00856-3.
38. Selinger CP, Nelson-Piercy C, Fraser A, Hall V, Limdi J, Smith L, et al. IBD in pregnancy: recent advances, practical management. *Frontline Gastroenterol*. 2020;12(3):214-24. doi: 10.1136/flgastro-2019-101371.
39. Campigotto M, Braini A, Casarotto MM, Crocè SL, Sablich R. Childbearing and Delivery in Women With Ulcerative Colitis and Ileostomy or Ileal Pouch-Anal Anastomosis. *ACG Case Rep J*. 2022;9(6):e00805. doi: 10.14309/crj.0000000000000805.
40. Pathirana W, Chubb S, Gillett M, Vasikaran S. Faecal Calprotectin. *Clin Biochem Rev*. 2018;39(3):77-90.
41. Guerrero Vinsard D, Kane SV. Biologics and pregnancy: a clinician's guide to the management of IBD in pregnant women. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2021;15(6):633-41. doi: 10.1080/17474124.2021.1876562.
42. Seow CH, Leung Y, Novak KL. Towards Routine Non-invasive Monitoring of Disease Activity Using Gastrointestinal Ultrasound and Faecal Calprotectin in Pregnant Women With IBD. *J Crohns Colitis*. 2020;14(12):1790-1. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjaa122.
43. Rubin DT, Dotan I, DuVall A, Bouhnik Y, Radford-Smith G, Higgins PDR, et al. Etrolizumab versus adalimumab or placebo as induction therapy for moderately to severely active ulcerative colitis (HIBISCUS): two phase 3 randomised, controlled trials. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2022;7(1):17-27. doi: 10.1016/S2468-1253(21)00338-1.
44. Wiersma TK, Visschedijk MC, de Boer NK, Lub-de Hooge MN, Prins JR, Touw DJ, et al. The Effect of Pregnancy and Inflammatory Bowel Disease on the Pharmacokinetics of Drugs Related to Inflammatory Bowel Disease-A Systematic Literature Review. *Pharmaceutics*. 2022;14(6):1241. doi: 10.3390/pharmaceutics14061241.
45. Bar-Gil Shitrit A, Ben Ya'acov A, Livovsky DM, Cuker T, Farkash R, Hoyda A, et al. Exposure to Vedolizumab in IBD Pregnant Women Appears of Low Risk for Mother and Neonate: A First Prospective Comparison Study. *Am J Gastroenterol*. 2019;114(7):1172-5. doi: 10.14309/ajg.000000000000186.
46. Cao RH, Grimm MC. Pregnancy and medications in inflammatory bowel disease. *Obstet Med*. 2021;14(1):4-11. doi: 10.1177/1753495X20919214.
47. Aksyonova S. Advanced maternal age: the case of Ukraine. *Demography and social economy*. 2014;2(22):62-4.
48. Kocián P, de Haan J, Cardonick EH, Uzan C, Lok CAR, Fruscio R, et al. Management and outcome of colorectal cancer during pregnancy: report of 41 cases. *Acta Chir Belg*. 2019;119(3):166-75. doi: 10.1080/00015458.2018.1493821.
49. Alkhamis WH, Naama T, Arafah MA, Abdulghani SH. Good Outcome of Early-Stage Rectal Cancer Diagnosed During Pregnancy. *Am J Case Rep*. 2020;21:e925673. doi: 10.12659/AJCR.925673.
50. Wong TS, Chay WY, Tan MH, Chow KY, Lim WY. Reproductive factors, obesity and risk of colorectal cancer in a cohort of Asian women. *Cancer Epidemiol*. 2019;58:33-43. doi: 10.1016/j.canep.2018.10.016.

*Стаття надійшла до редакції 12.04.2023. – Дата першого рішення 17.04.2023. – Стаття подана до друку 23.05.2023*

# Особливості мікробіому піхви та функціональної активності епітеліальних клітин при цервікальній інтраепітеліальній неоплазії шийки матки у жінок перименопаузального віку

*В. О. Бенюк, В. М. Гончаренко, Т. Г. Ласкава, О. А. Щерба, Л. Д. Ластовецька, Т. Р. Никонюк, І. В. Майданник, Я. І. Веретельник*

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

За даними Національного канцер-реєстру України за 2021 р., захворюваність на рак шийки матки становила 17,9 та летальність – 7,9 на 100 тис. жіночого населення. Тому в сучасних умовах своєчасна діагностика, ефективне лікування і профілактика передракових процесів, до яких належать цервікальна інтраепітеліальна неоплазія (ЦІН) шийки матки, є одним із важливих завдань гінеколога. Особливої уваги заслуговують жінки перименопаузального віку, яких традиційно відносять до групи ризику.

На сьогодні у літературі є відомості про те, що захворювання мультифакторної природи становлять 90–95% всіх захворювань, до яких належить і ЦІН шийки матки. Добре відомі епідеміологічні фактори, пов'язані з поширеністю вірусу папіломи людини (ВПЛ). Активно досліджується роль мікробно-протозойно-вірусних асоціацій у сприянні виникненню інтраепітеліальних уражень та раку шийки матки.

**Мета дослідження:** оцінювання стану мікробіоценозу та функціональної активності епітеліальних клітин у жінок перименопаузального віку з рецидивною ЦІН шийки матки.

**Матеріали та методи.** Обстежено 60 жінок перименопаузального віку з рецидивною ЦІН шийки матки, що виникла після лікування хірургічними методами (основна група) і 38 здорових жінок відповідного віку (контрольна група). Усім хворим проводили обстеження згідно з регламентними наказами МОЗ України, імунологічні дослідження, а також визначення електрокінетичної активності епітеліальних клітин піхви та шийки матки – за методикою В. І. Шахбазова у модифікації В. О. Бенюка та співавторів.

**Результати.** Оцінено дані анамнезу та клінічного обстеження хворих, що дозволяє виділити групу ризику серед жінок перименопаузального віку за розвитком рецидивної ЦІН шийки матки. Під час дослідження видового складу вагінального мікробіому у пацієнок основної групи було встановлено зниження кількості чи повна відсутність лактобактерій, переважання умовно-патогенної флори піхви на фоні інфікування ВПЛ. Пептострептококи виявлено у 46,7%, коринебактерії – у 61,7%, стафілокок епідермальний – у 66,7%, гарднерели – у 53,3%, *Candida spp.* – у 46,7% випадків та деякі специфічні збудники проти контрольної групи (7,9%, 23,7%, 10,5%, 15,8%, 5,3% відповідно). Також в основній групі виявлено достовірне зниження рівня інтерферону- $\alpha$  (ІФН) в 1,6 та ІФН- $\gamma$  в 1,9 раза у сироватці крові.

Дослідження електрокінетичної активності епітеліальних клітин піхви та шийки матки виявили зниження більше ніж у 2 рази відповідних показників в основній групі порівняно з контрольною.

**Висновки.** У жінок перименопаузального віку з рецидивною ЦІН шийки матки відзначено глибокі порушення мікробіоценозу піхви з превалюванням умовно-патогенної флори, а також недостатність інтерферогенезу, зниження функціональної активності епітеліальних клітин.

У цілому, ґрунтуючись на результатах цього дослідження та сучасних наукових даних, можна заключити, що асоціація ВПЛ з порушенням мікробіому піхви в умовах фізіологічних менопаузальних змін істотно збільшує ризик розвитку та рецидивування цервікальних інтраепітеліальних уражень у жінок. Тому існуючі скринінгові методи і сучасний менеджмент діагностики ЦІН шийки матки є важливими для надання якісної медичної допомоги.

**Ключові слова:** перименопаузальний період, цервікальна інтраепітеліальна неоплазія шийки матки, мікробіом піхви.

## Peculiarities of the vagina microbiome and functional activity of epithelial cells in cervical intraepithelial neoplasia of the cervix in women of perimenopausal age

*V. O. Beniuk, V. M. Goncharenko, T. G. Laskava, O. A. Shcherba, L. D. Lastovetska, T. R. Nykoniuk, I. V. Maidannyk, Ya. I. Veretelnyk*

According to the data of the National Cancer Registry of Ukraine for 2021, the incidence of cervical cancer was 17.9 and the mortality rate was 7.9 per 100,000 female population. Therefore, in modern conditions, timely diagnosis, effective treatment and prevention of precancerous processes, which include cervical intraepithelial neoplasia (CIN) of the cervix, is one of the important tasks of a gynecologist. Women in perimenopause, who are traditionally considered to be at risk, deserve special attention.

Today, there is information in the literature that multifactorial diseases account for 90–95% of all diseases, including cervical cancer. Epidemiological factors associated with human papillomavirus (HPV) prevalence are well known. The role of

microbial-protozoan-viral associations in contributing to the occurrence of intraepithelial lesions and cervical cancer is being actively investigated.

**The objective:** to assess the state of microbiocenosis and the functional activity of epithelial cells in perimenopausal women with recurrent CIN of the cervix.

**Materials and methods.** 60 women of perimenopausal age with recurrent CIN of the cervix, which occurred after treatment with surgical methods (main group) and 38 healthy women of the appropriate age (control group) were examined. All patients were examined in accordance with the regulatory orders of the Ministry of Health of Ukraine, immunological studies, as well as determination of the electrokinetic activity of epithelial cells of the vagina and cervix according to the method of V. I. Shakhbazov in modification of V. O. Beniuk and co-authors.

**Results.** The data of the anamnesis and clinical examination of the patients were evaluated, which allows to identify a risk group among women of perimenopausal age, according to the development of recurrent CIN of the cervix. During the study of the species composition of the vaginal microbiome in patients of the main group, a decrease in the number or complete absence of lactobacilli, a predominance of opportunistic vaginal flora in the cases with HPV infection was established. Peptostreptococci were found in 46.7%, corynebacterial – in 61.7%, epidermal staphylococcus – in 66.7%, gardnerella – in 53.3%, Candida spp. – in 46.7% of cases and some specific pathogens versus the control group (7.9%, 23.7%, 10.5%, 15.8%, 5.3%, respectively). Also, in the main group, a significant decrease in the level of interferon- (IFN) by 1.6 and IFN- by 1.9 times in blood serum was found.

Studies of the electrokinetic activity of the epithelial cells of the vagina and cervix revealed a decrease of more than 2 times the corresponding indicators in the main group compared to the control group.

**Conclusions.** In perimenopausal women with recurrent CIN of the cervix, profound violations of the vaginal microbiocenosis with the predominance of opportunistic flora, as well as insufficiency of interferonogenesis, decreased functional activity of epithelial cells, were determined.

In general, based on the results of this study and modern scientific data, it can be concluded that the association of HPV with a violation of the vaginal microbiome in the conditions of physiological menopausal changes significantly increases the risk of development and recurrence of cervical intraepithelial lesions in women. Therefore, the existing screening methods and modern management of diagnosis of CIN of the cervix are important for the provision of high-quality medical care.

**Keywords:** perimenopausal period, cervical intraepithelial neoplasia, vaginal microbiome.

Незважаючи на значні успіхи у діагностиці і лікуванні, рак шийки матки продовжує займати лідируючу позицію, посідаючи третє місце у гінекологічній і п'яте – у загальній структурі онкопатології. В Україні, згідно з даними Національного канцер-реєстру України за 2021 р., захворюваність на рак шийки матки становила 17,9 на 100 тис. жіночого населення, летальність – 7,9 на 100 тис. населення [1, 2]. Тому одним із ключових завдань гінеколога на сучасному етапі є своєчасна профілактика передракових процесів шийки матки, їхня діагностика і ефективне лікування [1–4].

Термін «цервікальна інтраепітеліальна неоплазія» (ЦІН), або «дисплазія», поєднує групу епітеліальних уражень шийки матки і займає проміжне положення між нормальним епітелієм шийки матки та раком *in situ* і належить до передракових станів [5]. ЦІН характеризується порушенням дозрівання та диференціювання клітин багат шарового плоского епітелію і є найчастішою формою морфологічного передраку шийки матки. До 90% ЦІН локалізуються на межі одношарового циліндричного та багат шарового плоского епітелію (зона трансформації). ЦІН різного ступеня є передраковим захворюванням, у якого індекс малігнізації (онкологічної трансформації) може сягати 50% [5].

Клінічний перебіг диспластичних змін безсимптомний та специфічні скарги пацієнок відсутні. При інфекційному процесі у піхві ЦІН може супроводжуватися збільшенням кількості вагінальних виділень у вигляді слизу або сукроватих виділень [5].

Найбільш поширеним методом діагностики ЦІН є цитологічний метод та ПАП-тест, або мазок за Папаніколу. Слід зазначити, що дотепер клініцистами широко використовується термінологія за класифікацією ВООЗ (1982 р.), у якій розрізняють три ступеня CIN (cervical intraepithelial neoplasia):

- CIN I – легкий ступінь дисплазії, характеризується мінімальними порушеннями диференцію-

вання епітелію з помірною проліферацією клітин базального шару, зміни охоплюють менше 1/3 товщі епітеліального шару;

- CIN II – при помірному ступені дисплазії ураження поширюється на 1/2 товщі епітеліального шару, починаючи від базальної мембрани;
- CIN III – у випадках тяжкої дисплазії вона уражує більше 2/3 епітеліального шару.

Сучасне об'єднання тяжкої дисплазії та раку *in situ* в одну категорію виправдане через складність їхнього цитологічного диференціювання [6, 7].

Сучасним стандартом результату цитологічного дослідження є класифікація Національного інституту раку США за системою Bethesda (TBS) (2001, 2014, США), згідно з якою стан плоского епітелію оцінюється так:

- ASCUS (atypical squamous cells of undetermined significance) – атипові клітини плоского епітелію невизначеного значення;
- ASC-H (atypical squamous cells can not exclude HSIL) – атипові клітини плоского епітелію, не виключене ураження тяжкого ступеня;
- LSIL (Low-grade Intraepithelial Lesion) – ураження епітелію низького ступеня (зазвичай належить до CIN I);
- HSIL (High-grade Intraepithelial Lesion) – ураження епітелію високого ступеня (термін об'єднує дисплазію помірного ступеня, тяжкого ступеня і внутрішньоепітеліальну карциному, CIN II та CIN III відповідно);
- Плоскоклітинна карцинома [6, 8].

Серед етіопатогенетичних факторів ризику виникнення диспластичних процесів шийки матки не викликає сумнівів зв'язок із папіломавірусною інфекцією (ПВІ), а саме – її високоонкогенними штамами – 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73 та 82 [5, 8, 9]. Послідовності дезоксирибонуклеїнових кислот (ДНК)

вірусу папіломи людини (ВПЛ) виявлені у 99,7% хворих з ЦІН та раком шийки матки по всьому світу. Згідно з даними ICO Infirmation Centre on HPV and Cancer, ПВІ статевих органів належить до захворювань, що передаються статевим шляхом, має високу контагіозність: кількість інфікованих жінок у світі за останнє десятиріччя збільшилася більше ніж у 10 разів [10–12].

Добре відомі епідеміологічні фактори, пов'язані з більшою поширеністю ПВІ: молодий вік жінок, ранній початок статевого життя, велика кількість статевих партнерів, паління, відсутність бар'єрної контрацепції. Однак існує також думка про взаємозв'язок між контамінацією ВПЛ та іншими генітальними мікроорганізмами, які значно підвищують ймовірність трансмісії ВПЛ і здатність призвести до плоскоклітинних інтраепітеліальних уражень шийки матки (squamous intraepithelial lesion – SIL) [5, 13–16].

Крім описаних вище чинників ризику розвитку ЦІН обговорюється значущість дисгормональних станів з перевагою ановуляторних циклів, порушення мікробіому піхви, травми шийки матки під час пологів та абортів, генетична схильність [5, 17–22].

Разом з цим жінки перименопаузального віку також традиційно належать до групи ризику розвитку ЦІН і раку шийки матки [1–4]. Це пояснюється зменшенням з віком продукування статевих гормонів, внаслідок чого у жінок відбувається зниження тургору шкірних покривів, маніфестація генітоуринарного менопаузального синдрому. Такі вікові зміни зумовлюють частий розвиток атрофічних вагінітів, вульвовагінального свербежу, диспареунії, дизуричних розладів, циститу [23–32].

В останні роки дані щодо вагінальної мікрофлори у різні вікові періоди, у тому числі у менопаузі, значно поповнились. Відомо, що мікробіом піхви і домінування у ньому *Lactobacillus*, а також змінення рН піхви має суттєвий вплив на її гомеостаз, здоров'я та якість життя у жінок не тільки репродуктивного віку, але і в період перименопаузи.

У жінок у період постменопаузи, особливо за наявності симптомів вульвовагінальної атрофії, диспареунії, вагінальний мікробіом втрачає домінування *Lactobacillus* і колонізується анаеробними бактеріями, які порушують гомеостаз піхви. У результаті підвищується схильність до гінекологічних інфекцій, у тому числі до інфекцій, що передаються статевим шляхом [31–33]. Тому порушення вагінальної мікрофлори може бути коморбідним фоном розвитку низки захворювань як до, так і після менопаузи.

Отже, вивчення вагінальної мікрофлори при ЦІН є важливим для розуміння механізму пухлинної трансформації цервікального епітелію та шляхів її лікування у жінок перименопаузального віку.

**Мета дослідження:** оцінювання стану мікробіоценозу та функціональної активності епітеліальних клітин у жінок перименопаузального віку з рецидивною ЦІН шийки матки.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Проведено комплексне проспективне дослідження у 98 жінок у перименопаузальний період. До основної групи увійшли 60 жінок, які не народжували, з рецидивною ЦІН епітелію шийки матки, що виникла після лікування хірургічними методами; до контрольної гру-

пи – 38 жінок перименопаузального віку без гінекологічної і тяжкої соматичної патології.

Критеріями включення пацієнок у дослідження були: клініко-лабораторне підтвердження діагнозу (наявність лабораторно підтвердженої ЦІН, що рецидивує, LSIL (CIN I) або HSIL (CIN II) тривалістю від 3 до 12 міс) після лікування хірургічними методами; вік пацієнок 45–55 років; наявність менструального циклу; відсутність пологів в анамнезі; поінформована згода на участь у дослідженні.

Критерії виключення пацієнок із дослідження: інфікування вірусом імунодефіциту людини та іншими венеричними інфекціями; ожиріння (індекс маси тіла понад 30 кг/м<sup>2</sup>); лейоміома матки або фіброаденома грудної залози; інші гострі та хронічні захворювання у стадії декомпенсації, що впливають на загальний стан пацієнтки у період дослідження, а також на результати інструментальних і лабораторних досліджень.

Перед початком дослідження всім хворим проводили загальноклінічне, інструментальне та лабораторне обстеження відповідно до регламентованих наказів МОЗ України [7], стандартів EFC (European Federation for Colposcopy). Проводили комплексний аналіз соматичного здоров'я, результатів цитологічного дослідження, кольпоскопії, біопсії з подальшим патоморфологічним дослідженням, а також спеціальні дослідження, спрямовані на виявлення інфекційного агента, – бактеріоскопічне, бактеріологічне визначення вмісту піхви й шийки матки, виявлення збудників інфекцій, що передаються статевим шляхом, імуноферментний аналіз сироватки крові для визначення антитіл та полімеразну ланцюгову реакцію цервікального слизу.

Бактеріоскопічне дослідження вмісту піхви, сечівника та каналу шийки матки проводили згідно з Наказами МОЗ України № 13 від 1999 р., № 234 від 2007 р. Забір матеріалу з поверхні сечівника, ектоцервіксу й каналу шийки матки виконували за допомогою шпателя Ейра. Досліджуваний матеріал наносили на скельця, зафарбовували за Грамом і проводили мікроскопічне дослідження.

Бактеріологічне дослідження вмісту із сечівника, каналу шийки матки і піхви проводили для ідентифікації збудників та їхньої чутливості до антибіотиків (згідно з Наказами МОЗ України № 13 від 1999 р., № 234 від 2007 р). Ступінь мікробного обмінення визначали методом секреторного посіву на диференціально-діагностичні поживні середовища, які дозволяють виявити максимально можливий спектр аеробних та анаеробних мікроорганізмів, а саме: жовтково-сольовий агар, Сабуро, кров'яний агар, тіогліколеве середовище.

Під час бактеріологічного дослідження кількість молочнокислих бактерій визначали через 24–48 год інкубації за температури 37±1 °С. У мазках, які фарбували за Грамом, лактобацили мали вигляд грампозитивних паличок.

Для визначення вмісту стафілококів використовували жовтково-сольовий агар, на якому стафілококи виростили у формі жовтих або білих опуклих колоній. Під час дослідження урахували пігментацію колоній і наявність лецитиназної активності.

Подальшу ідентифікацію мікроорганізмів проводили на автоматичному мікробіологічному аналізаторі BDBBI, Crystal (США).

Для ідентифікації дріжджоподібних грибів застосовували середовище Сабуро. Чашки з просівами піддавали інкубації у термостаті за температури  $37 \pm 1$  °С протягом трьох днів. Характерні за морфологією колонії (щільні, непрозорі, молочного кольору) мікроскопіювали у 40% розчині ідкого натрію. У мазках дріжджоподібні гриби у формі великих овальних грам-позитивних клітин, що розташовані поодинокі, у скупченнях або ланцюжками.

Визначення вмісту анаеробних мікроорганізмів здійснювали із суворим дотриманням анаеробної техніки й відповідно до методичних рекомендацій «Лабораторна діагностика гнійно-запальних захворювань, що обумовлені аспорогенними анаеробними мікроорганізмами» (Харків, 1985). Матеріал, отриманий без доступу кисню, засівали на щільні поживні середовища з наступним розсівом, потім матеріал занурювали на дно пробірки з середовищем для накопичування. Для дослідження використовували тверді й рідкі поживні середовища (тіогліколеве, кров'яний агар із глюкозою, печінковий бульйон та ін.).

Усі посіви вміщували в анаеростат на сім діб за температури 37 °С. Паралельно їх вирощували в аеробних умовах. Для створення анаеробних умов використовували систему Anaerocult (Merck, Німеччина). Якщо з'являлися ознаки росту бактерій, робили мазки, фарбували їх за Грамом та мікроскопіювали. Для подальшої ідентифікації виявлених анаеробних мікроорганізмів використовували набори MicroLaTest «Анаеротест 23» (Erba Lachemas, Чехія).

Цитологічне дослідження зскрібка епітелію вагінальної та цервікальної частин шийки матки проводили за стандартною методикою. Зскрібок отримували за допомогою шпателя Ейра шляхом легкого натискання на слизову оболонку або за допомогою шпательки, яку вводили у зовнішній зів, обережно направляючи центральну її частину по осі каналу шийки матки. Шітку-наконечник повертали на  $360^\circ$  за годинниковою стрілкою від 3 до 5 разів. Шийку матки нічим не обробляли, жодних маніпуляцій не проводили, слиз не видаляли. Мазки фарбували азур-еозином за методом Романовського-Гімзи протягом 5–7 хв.

Під час ВПЛ-скринінгу використано ПЛР-тести «Сі Джин» (Корея) для ампліфікації ділянок ДНК 28 збудників інфекції. Метод передбачає багаторазові повторювані цикли синтезу специфічної ділянки ДНК-мішені за наявності термостабільної ДНК-полімерази, дезоксинуклеозидтрифосфатів, відповідного сольового буфера та олігонуклеозидних затравок – полімерів, які визначають межі ампліфікованої ділянки ДНК-мішені.

Кожний цикл складався з трьох стадій з різними температурними режимами. На першій стадії за температури 94 °С відбувалося розділення ланцюгів ДНК, на другій – за температури 50–65 °С – приєднання (відпал) праймерів до гомологічних послідовностей на ДНК-мішені й на третій – за температури 72 °С – синтез ланцюгів ДНК за допомогою подовження праймера у напрямку від 5'-кінця до 3'-кінця нитки ДНК. У

кожному циклі відбувалося подвоєння кількості копій ампліфікованої ділянки, що дозволило за 25–40 циклів напрацювати фрагмент ДНК, обмежений парою відібраних праймерів у кількості, достатній для її детекції за допомогою електрофорезу.

Патоморфологічне дослідження слизової оболонки шийки матки проводили на парафінових зрізах при збільшенні у 400 разів за допомогою комп'ютерної програми «Leica QWin V3». У кожному зрізі досліджували не менше 5 полів зору. Визначали товщину багатшарового плоского незроговілого епітелію (мкм), число профілів мікросудин у тестовій площі ( $61\ 171,56$  мкм<sup>2</sup>), діаметр кровоносних капілярів (мкм), об'ємну щільність капілярів підепітеліальної кровоносної мережі (у відсотках до загальної площі підепітеліальної стріми). Підраховували загальну кількість фібробластів і кількість синтетично активних фібробластів на площі 10 000 мкм<sup>2</sup>.

Імунологічне обстеження включало визначення кількісних показників неспецифічних факторів захисту організму у сироватці крові, а саме – рівнів інтерлейкіну-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), інтерферону альфа (ІФН- $\alpha$ ), гамма-інтерферону (ІФН- $\gamma$ ), фактора некрозу пухлини альфа (ФНП- $\alpha$ ). Дослідження проводили твердофазним імуоферментним методом, використовуючи набори реагентів ТОВ «Укрмедсервіс» (Донецьк) на автоматичному аналізаторі «Chemwell-2910» (Awarenes Tech., США).

Діагностику функціонального стану клітин слизової оболонки піхви та шийки матки проводили методом оцінювання їхньої електрокінетичної активності за методикою В. І. Шахбазова (1986) у модифікації В. О. Бенюка та співавторів (Деклараційні патенти України № 41338 «Спосіб діагностики інфекційно-запальних захворювань слизових оболонок статевих органів» та № 41950 «Пристрій для мікроелектрофорезу»).

Просту та розширену кольпоскопію виконували на кольпоскопі «Leisegang» (Берлін, Німеччина).

Дослідження проведені на клінічній базі КНП «КМПБ №3», в імунологічній лабораторії кафедри клінічної імунології та алергології з курсом дитячої імунології НМУ імені О. О. Богомольця (проф. А. І. Кучеренко) та не містять підвищеного ризику для суб'єктів дослідження. Виконані з урахуванням існуючих біоетичних норм і наукових стандартів щодо проведення клінічних досліджень із залученням пацієнтів (Протокол № 151 від 25.10.2021 р.). Інформовану згоду пацієнток на участь у дослідженні отримано.

Статистичне оброблення отриманих результатів проводили за допомогою програм Ліцензійного статистичного пакета IBM SPSS Statistics 23, програма MedStat.

## РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Вік жінок у середньому становив в основній групі  $50,7 \pm 2,3$  року, у контрольній групі –  $48,2 \pm 3,2$  року.

Діагноз ЦПН, що рецидивує, у всіх випадках підтверджений даними клінічних і лабораторних досліджень. LSIL (CIN I) виявлено у 34 (56,7%), HSIL (CIN II) – у 26 (43,3%) спостереженнях. Кольпоско-

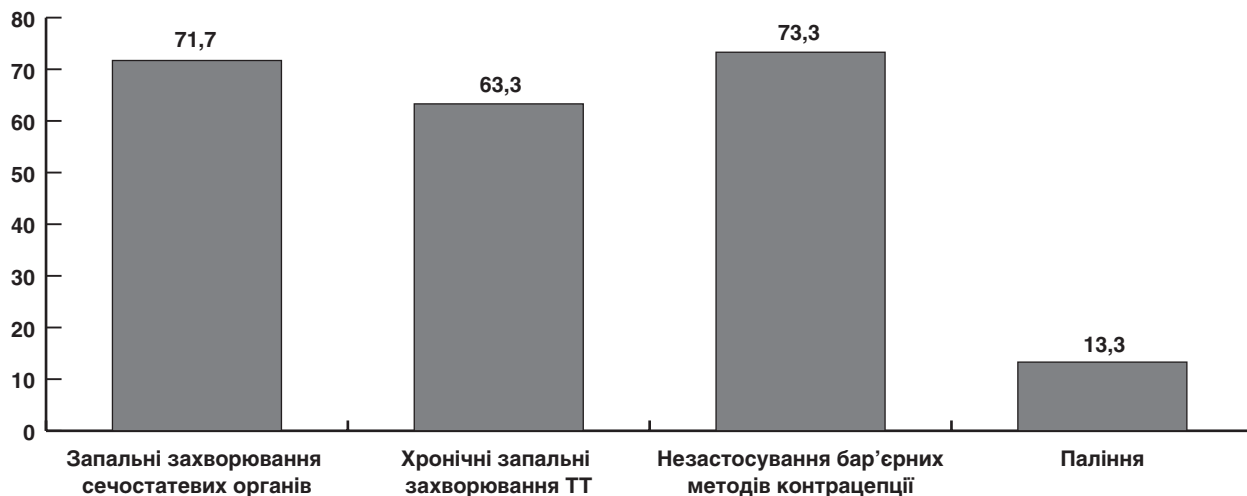


Рис. 1. Коморбідні фактори ризику обстежених жінок з рецидивною ЦІН, %

пічне дослідження у пацієток виявило слабо виражені ураження у вигляді тонкого ацето-білого епітелію, ніжної мозаїки, пунктації або їхнього поєднання. У 38 (100%) жінок контрольної групи встановлено цитологічний тип мазка NILM, при кольпоскопічному обстеженні уражень шийки матки виявлено не було.

Результати вивчення скарг хворих основної групи продемонстрували, що усі хворі відзначали дискомфорт з боку статевих органів. Порухення менструального циклу за типом ановуляції відзначено у 14 (23,3%) жінок, диспареунію – у 20 (33,3%), патологічні виділення із піхви – у 25 (41,7%), вульводинію – у 22 (36,7%) випадках.

Слід зазначити, що у жінок в основній групі було виявлено тенденцію до спадкової схильності до злоякісних захворювань шийки матки – 13 (21,7%) випадків, а також грудної залози – 26 (43,3%) випадків.

Ураховуючи тривалість неопластичного процесу, вивчення даних анамнезу за останні 10 років зафіксувало високий відсоток хронічної соматичної патології у жінок основної групи. Жіночий фактор безпліддя спостерігався у 16 (26,7%) хворих. Серед хронічних запальних захворювань найчастіше виявляли патологію сечостатевої системи – у 43 (71,7%) пацієток, а також захворювання травного тракту (ТТ) – у 38 (63,3%) пацієток (рис. 1).

Тільки 16 (26,7%) жінок основної групи дослідження підтвердили регулярне використання бар'єрних методів контрацепції. Переважна більшість обстежуваних заперечували використання даного методу, віддаючи перевагу іншим методам (комбіновані оральні контрацептиви тощо), або використовували його епізодично – 44 (73,3%) випадки. Активними курцями виявилися 8 (13,3%) обстежуваних із переважанням стажу паління більше 3 років і кількістю випалюваних цигарок більше 10 за добу (див. рис. 1).

Під час проведення бактеріологічного дослідження встановлено, що серед умовно-патогенної флори у жінок основної групи превалювали пептострептококи – у 28 (46,7%), *Corinebacterium vaginalis* – у 37 (61,7%), стафілокок епідермальний – у 40 (66,7%), а також

гاردнерели – у 32 (53,3%) і *Candida spp.* – у 28 (46,7%) випадках (табл. 1).

Серед специфічних збудників привертає увагу виявлення *Trichomonas vaginalis* у 10 (16,7%) хворих основної групи, *Mycoplasma hominis* – у 16 (26,7%), *Ureaplasma urealiticum* – у 14 (23,3%), *Chlamydia trachomatis* – у 22 (36,7%), HSV 1-го та 2-го типів – у 14 (23,3%) жінок (див. табл. 1).

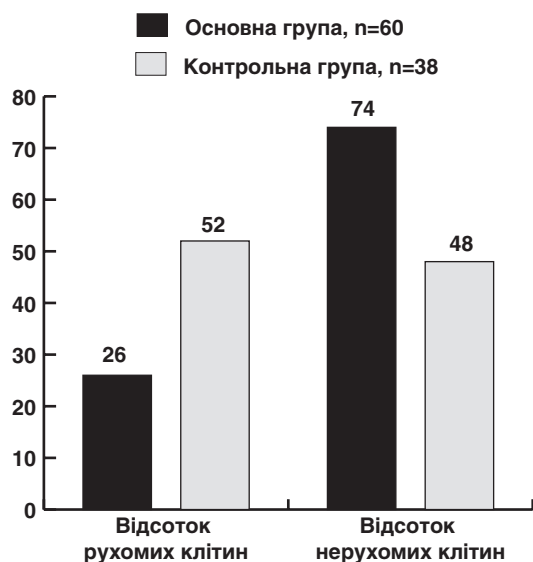
Таблиця 1

Стан біотопу піхви у жінок з рецидивною ЦІН, абс. число (%)

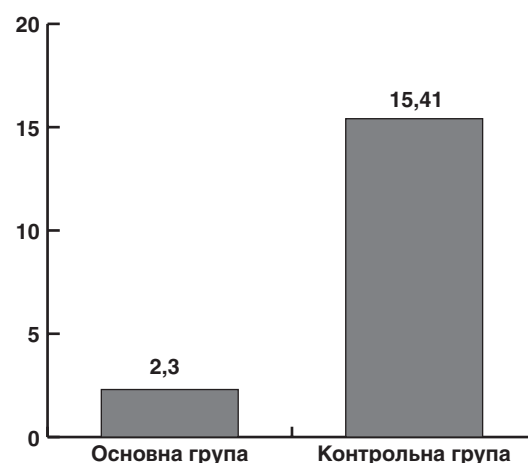
Показник	Основна група, n=60	Контрольна група, n=38
	≥10 <sup>4</sup> К/УО	≥10 <sup>4</sup> К/УО
<i>Lactobacillus spp.</i>	8 (13,3) *	29 (76,3)
<i>Enterococcus</i>	25 (41,7) *	6 (15,8)
<i>Peptocostreptococcus spp.</i>	28 (46,7) *	3 (7,9)
<i>St. Aureus</i>	7 (11,7) *	2 (5,3)
<i>St. Epidermalis</i>	40 (66,7) *	4 (10,5)
<i>Echerichia coli</i>	41 (68,3) *	5 (13,2)
<i>Proteus</i>	14 (23,3) *	0
<i>Enterobacter</i>	16 (26,7) *	0
<i>Corinebacterium</i>	37 (61,7) *	9 (23,7)
<i>Gardnerella vaginalis</i>	32 (53,3) *	6 (15,8)
<i>Mobiluncus spp.</i>	17 (28,3) *	3(7,9)
<i>Candida spp.</i>	28 (46,7) *	2 (5,3)
<i>Mycoplasma hominis</i>	16 (26,7) *	1 (2,6)
<i>Ureaplasma urealiticum</i>	14 (23,3) *	2 (5,3)
<i>Chlamydia trachomatis</i>	22 (36,7) *	0
<i>Trichomonas vaginalis</i>	10 (16,6) *	0
HSV 1,2	14 (23,3) *	1 (2,6)
HPV 16,18	44 (73,3) *	0

Примітка. \* – Різниця достовірна щодо показників контролю; p<0,05.





**Рис. 2** Співвідношення рухомих і нерухомих клітин в обстежених жінок, %



**Рис. 3.** Середня швидкість пробігу ядра клітини епітелію піхви у групах дослідження (всіх Y-мкм/с)

У жінок контрольної групи виявлено пептострептококи лише у 3 (7,9%), *Corinebacterium vaginalis* – у 9 (23,7%), стафілокок епідермальний – у 4 (10,5%), а також гарднерели – у 6 (15,8%), *Candida spp.* – у 2 (5,3%), *Mycoplasma hominis* – в 1 (2,6%), *Ureaplasma urealiticum* – у 2 (5,3%), HSV 1-го та 2-го типів – в 1 (2,6%) випадку (див. табл. 1).

Вивчення показників фагоцитозу має значення у комплексному аналізі діагностики імунodefіцитних станів, тому проведені імунологічні дослідження з визначення рівнів α- і γ-фракції інтерферону у жінок обох груп обстеження (табл. 2).

Порівняльний аналіз рівнів ІФН-α та ІФН-γ встановив зниження в 1,6 та 1,9 раза відповідно у пацієток основної групи стосовно показників контрольної групи.

З метою оптимізації діагностики та вивчення ступеня ураження і функціональної спроможності епітеліальних клітин при ЦІН, що рецидивує в умовах порушеного мікробіоценозу піхви, був використаний метод визначення електрокінетичної активності клітин плоского епітелію піхви та шийки матки. Проведені дослідження виявили, що в основній групі середнє значення відсотку рухомих клітин було знижено – 26% проти показника контрольної групи – 52% (рис. 2).

Таблиця 2

**Особливості інтерференового статусу обстежених жінок, ОД/мл**

Показник	Основна група, n=60	Контрольна група, n=38
ІФН-α	51,43±5,1*	82,3 ± 1,36
ІФН-γ	22,94±4,8*	43,6±1,72
ІЛ-1β	49,4±3,7*	32,2±2,8
ФНП-α	64,3±1,4*	71,3±0,6

Примітка. \* – Статистично достовірні відмінності (p<0,05).

Аналіз середньої швидкості пробігу ядра клітини також засвідчив зниження даного показника у жінок основної групи, що становило 2,3±0,034 мкм/с, порівняно з контрольною групою – 15,41±0,012 мкм/с (рис. 3).

Отже, проведене комплексне обстеження жінок перименопаузального віку з рецидивною ЦІН демонструє глибокі порушення стану біотопу та захисних властивостей слизової оболонки піхви та шийки матки.

Бактеріологічні дослідження у пацієток із ЦІН свідчать, що у більшості обстежених жінок діагностовано стан дисбактеріозу піхви, за якого спостерігалось різке зниження рівня або повна відсутність лактобактерій, рясна поліморфна грампозитивна і грамнегативна паличкова і кокова флора. Серед специфічних збудників привертає увагу виявлення *Trichomonas vaginalis* у 10 (16,7%) хворих, що може свідчити про певну роль даного збудника в етіології ЦІН.

Нітрозаміни, продукти метаболізму облігатно-анаеробних бактерій, є коферментами канцерогенезу і вірогідно є однією з причин розвитку передракового процесу та раку шийки матки. Також у достатньо високому відсотку випадків виявлено такі специфічні збудники, як *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealiticum*, *Chlamydia trachomatis*, HSV 1-го та 2-го типів, у жінок основної групи порівняно з жінками контрольної групи.

Частота колонізації генітального тракту умовно-патогенними та патогенними мікроорганізмами значно вища у носительок високоонкогенних типів ВПЛ порівняно з неінфікованими ВПЛ жінками. Коінфекція ВПЛ 16, 18, трихомонадами і хламідіями є конфундінг-фактором розвитку плоскоклітинних інтраепітеліальних уражень шийки матки високого ступеня. Тому якісна діагностика з використанням сучасних технологій має принципове значення в обстеженні хворих із ЦІН.

Для пригнічення вірусної реплікації, бактеріальної інвазії, впливу онкобілків на епітеліальні клітини важ-

ливий інтерфероновий гомеостаз, що робить ці клітини несприйнятливими до цих агентів. ІФН- $\alpha$  (лейкоцитарний) та ІФН- $\beta$  (фібробластний) чинять протівірусну дію, а ІФН- $\gamma$  – основний активатор лімфоцитів – посилює бактерицидну активність фагоцитів, має протипухлинний, імуномодулювальний вплив.

Проведені імунологічні дослідження свідчать про недостатність системи інтерфероногенезу у хворих основної групи із рецидивною ЦІН, що демонструє виснаження резервних можливостей інтерферонпродукувальних клітин у даної категорії хворих. Це може бути підґрунтям зниження захисних властивостей слизової оболонки піхви, проникнення збудників у більш глибокі її шари, формування патологічних біоплівки, що зумовлює рецидивування інфекції та перехресне інфікування з формуванням різноманітних асоціацій.

Вивчення електрокінетичної активності епітеліальних клітин піхви та шийки матки, які є характеристикою заряду ядра клітини і її метаболічного стану, встановило зменшення відсотка рухомих клітин майже у 2 рази, зниження середньої швидкості пробігу ядер клітин у 6,7 рази у жінок основної групи порівняно з контролем, що свідчить про зменшення інтенсивності метаболізму у клітинах слизових оболонок в умовах ЦІН.

Отже, порушення мікробіому піхви, хронічний запальний процес шийки матки зумовлюють ексцес регенераторних процесів в епітеліальних клітинах, зниження їхніх захисних властивостей, розлад процесів апоптозу. Це спричинює інвазію ВПЛ у клітину, його

реплікацію, що створює умови для швидкого розвитку ЦІН та її рецидивування.

## ВИСНОВКИ

Отримані дані свідчать, що у жінок перименопаузального віку з рецидивною первіальною інтраепітеліальною неоплазією (ЦІН) шийки матки спостерігаються глибокі порушення мікробіоценозу піхви з превалюванням умовно-патогенної флори (пептострептококів – у 46,7%, коринебактерій – у 61,7%, епідермального стафілокока – у 66,7%, а також гарднерел – у 53,3%, *Candida* – у 46,7%), а також недостатність інтерфероногенезу (зниження вмісту інтерферону- $\alpha$  в 1,6 та інтерферону- $\gamma$  в 1,9 раза).

Запропонований нами метод оцінювання електрокінетичної активності епітеліальних клітин піхви та шийки матки дозволяє розраховувати та оцінювати інформацію клітинного метаболізму в умовах ЦІН, що рецидивує, шляхом розрахунку співвідношення відсотку рухомих та нерухомих клітин, швидкості руху ядра епітеліальної клітини.

У цілому, ґрунтуючись на результатах даного дослідження та сучасних наукових даних, можна заключити, що асоціація вірусу папіломи людини з порушенням мікробіому піхви в умовах фізіологічних менопаузальних змін істотно збільшує ризик розвитку та рецидивування цервікальних плоскоклітинних інтраепітеліальних уражень у жінок. Тому існуючі скринінгові методи і сучасний менеджмент діагностики ЦІН є важливими для надання якісної медичної допомоги.

## Відомості про авторів

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

ORCID: 0000-0002-5984-3307

**Гончаренко Вадим Миколайович** – д-р мед. наук, проф., кафедра акушерства і гінекології № 3, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ; тел. (044) 405-60-33

ORCID: 0000-0002-8317-3737

**Ласкава Тетяна Григорівна** – аспірантка, кафедра акушерства і гінекології № 3, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ; тел. (044) 405-60-33

**Щербя Олена Анатоліївна** – канд. мед. наук, асистентка, кафедра акушерства і гінекології № 3, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ; тел. (044) 405-60-33

ORCID: 0000-0002-8776-4403

**Ластовецька Лілія Дмитрівна** – канд. мед. наук, доц., кафедра акушерства і гінекології № 3, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ; тел. (044) 405-60-33

ORCID: 0000-0002-1085-6457

**Никоноук Тетяна Робертівна** – канд. мед. наук, доц., кафедра акушерства і гінекології № 3, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ; тел. (044) 405-60-33

ORCID: 0000-0001-5813-3808

**Майданик Ігор Віталійович** – канд. мед. наук, доц., кафедра акушерства і гінекології № 3, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ; тел. (044) 405-60-33

ORCID: 0000-0003-0849-0406

**Веретельник Ярина Ігорівна** – студентка, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ

ORCID: 0000-0003-1246-0568

## Information about the authors

**Beniuk Vasyi O.** – MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology N 3, Bogomolets National Medical University, Kyiv; tel. (044) 405-60-33

ORCID: 0000-0002-5984-3307

**Goncharenko Vadym M.** – MD, PhD, DSc, Professor, Department of Obstetrics and Gynecology N 3, Bogomolets National Medical University, Kyiv; tel. (044) 405-60-33

ORCID: 0000-0002-8317-3737

- Laskava Tetiana G.** – MD, PhD-student, Department of Obstetrics and Gynecology N 3, Bogomolets National Medical University, Kyiv; tel.: (044) 405-60-33
- Shcherba Olena A.** – MD, PhD, Assistant of Professor, Department of Obstetrics and Gynecology N 3, Bogomolets National Medical University, Kyiv; tel.: (044) 405-60-33  
ORCID: 0000-0002-8776-4403
- Lastovetska Lilia D.** – MD, PhD, Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology N 3, Bogomolets National Medical University, Kyiv; tel.: (044) 405-60-33  
ORCID: 0000-0002-1085-6457
- Nykoniuk Tetiana R.** – MD, PhD, Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology N 3, Bogomolets National Medical University, Kyiv; tel.: (044) 405-60-33  
ORCID: 0000-0001-5813-3808
- Maidannyk Igor V.** – MD, PhD, Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology N 3, Bogomolets National Medical University, Kyiv; tel.: (044) 405-60-33  
ORCID: 0000-0003-0849-0406
- Veretelnyk Yaryna I.** – Student, Bogomolets National Medical University, Kyiv  
ORCID: 0000-0003-1246-0568

## ПОСИЛАННЯ

1. Svintsitsky VS, Priymak W, Renkas OP. Modern approaches to the diagnosis and treatment of cervical cancer. // Ukrainian medical journal. 2020;3(2) (137):Vol.2(VI):1-7. doi: 10.32471/umj.1680-3051.137.17806.
2. Fedorenko Z, Michailovich Y, Goulak L. Cancer in Ukraine, 2020–2021. Bull Nat Cancer Registry Ukr. 2022;23:44-4.
3. Aghili M, Andalib B, Karimi Moghaddam Z, Maddah Safaie A, Amoozgar Hashemi F, Mousavi Darzikolaie N. Concurrent Chemo-Radiobrachytherapy with Cisplatin and Medium Dose Rate Intra-Cavitary Brachytherapy for Locally Advanced Uterine Cervical Cancer. Asian Pac J Cancer Prev. 2018;19(10):2745-50. doi: 10.22034/APJCP.2018.19.10.2745.
4. Cibula D, Pötter R, Planchamp F, Avall-Lundqvist E, Fischerova D, Haie-Meder C, et al. The European Society of Gynaecological Oncology/European Society for Radiotherapy and Oncology/European Society of Pathology Guidelines for the Management of Patients with Cervical Cancer. Virchows Arch. 2018;472(6):919-36. doi: 10.1007/s00428-018-2362-9.
5. Podolskiy W. Cervical dysplasia: modern treatment options. Health Ukr. 2019;35(3):21.
6. Rogovskoy SI, Lipovoy EV. Cervix, vagina, vulva: physiology, pathology, colposcopy, aesthetic correction: a guide for practicing doctors. Moscow: Status Praesens; 2014. 832 p.
7. Ministry of Health of Ukraine. On the approval and implementation of medical and technological documents on the standardization of medical care for dysplasia and cervical cancer [Internet]. 2014. Order No. 236. 2014 Feb 04. Available from: <https://www.dec.gov.ua/mtd/rak-shyiky-maty/>.
8. Kindrativ E.O. Human papillomavirus and cervical carcinogenesis. Ach Clin Experimental Med. 2015;1:7-12.
9. Bosch FX, Broker TR, Forman D, Moscicki AB, Gillison ML, Doorbar J, et al. Comprehensive control of human papillomavirus infections and related diseases. Vaccine. 2013;31 Suppl 7(Suppl 7):H1-31. doi: 10.1016/j.vaccine.2013.10.003.
10. Castellsagué X, Díaz M, de Sanjosé S, Muñoz N, Herrero R, Franceschi S, et al. Worldwide human papillomavirus etiology of cervical adenocarcinoma and its cofactors: implications for screening and prevention. J Natl Cancer Inst. 2006;98(5):303-15. doi: 10.1093/jnci/djj067.
11. Ciapponi A, Bardach A, Glujovsky D, Gibbons L, Picconi MA. Type-specific HPV prevalence in cervical cancer and high-grade lesions in Latin America and the Caribbean: systematic review and meta-analysis. PLoS One. 2011;6(10):e25493. doi: 10.1371/journal.pone.0025493.
12. Khan MJ, Castle PE, Lorincz AT, Wacholder S, Sherman M, Scott DR, et al. The elevated 10-year risk of cervical precancer and cancer in women with human papillomavirus (HPV) type 16 or 18 and the possible utility of type-specific HPV testing in clinical practice. J Natl Cancer Inst. 2005;97(14):1072-9. doi: 10.1093/jnci/dji187.
13. Markowska J, Fischer N, Markowski M, Nalewaj J. The role of Chlamydia trachomatis infection in the development of cervical neoplasia and carcinoma. Med Wieku Rozwoj. 2005;9(1):83-6.
14. Mendoza L, Mongelos P, Paez M, Castro A, Rodriguez-Riveros I, Gimenez G, et al. Human papillomavirus and other genital infections in indigenous women from Paraguay: a cross-sectional analytical study. BMC Infect Dis. 2013;13:531. doi: 10.1186/1471-2334-13-531.
15. Murta EF, Souza MA, Araújo Júnior E, Adad SJ. Incidence of Gardnerella vaginalis, Candida sp and human papilloma virus in cytological smears. Sao Paulo Med J. 2000;118(4):105-8. doi: 10.1590/s1516-3180200000400006.
16. Paba P, Bonifacio D, Di Bonito L, Ombres D, Favalli C, Syrjänen K, et al. Co-expression of HSV2 and Chlamydia trachomatis in HPV-positive cervical cancer and cervical intraepithelial neoplasia lesions is associated with aberrations in key intracellular pathways. Intervirology. 2008;51(4):230-4. doi: 10.1159/000156481.
17. Allsworth JE, Peipert JF. Severity of bacterial vaginosis and the risk of sexually transmitted infection. Am J Obstet Gynecol. 2011;205(2):113.e1-6. doi: 10.1016/j.ajog.2011.02.060.
18. Martin DH. The microbiota of the vagina and its influence on women's health and disease. Am J Med Sci. 2012;343(1):2-9. doi: 10.1097/MAJ.0b013e31823ea228.
19. Morris M, Nicoll A, Simms I, Wilson J, Catchpole M. Bacterial vaginosis: a public health review. BJOG. 2001;108(5):439-50. doi: 10.1111/j.1471-0528.2001.00124.x.
20. Renschmidt C, Kaufmann AM, Hagemann I, Vartazarova E, Wichmann O, Deleré Y. Risk factors for cervical human papillomavirus infection and high-grade intraepithelial lesion in women aged 20 to 31 years in Germany. Int J Gynecol Cancer. 2013;23(3):519-26. doi: 10.1097/IGC.0b013e318285a4b2.
21. Shipitsyna E, Roos A, Datzu R, Hall n A, Fredlund H, Jensen JS, et al. Composition of the vaginal microbiota in women of reproductive age—sensitive and specific molecular diagnosis of bacterial vaginosis is possible? PLoS One. 2013;8(4):e60670. doi: 10.1371/journal.pone.0060670.
22. Voog E, Bolmstedt A, Olofsson S, Ryd W, Löwhagen GB. Human papilloma virus infection among women attending an STD clinic correlated to reason for attending, presence of clinical signs, concomitant infections and abnormal cytology. Acta Derm Venereol. 1995;75(1):75-8. doi: 10.2340/00015555757578.
23. Tatarchuk TF, Isamova AA, Efimenko OA. Menopausal syndrome as the first clinical manifestation of perimenopause. Reprod Endocrinol. 2015;1(21):52-6.
24. Tatarchuk TF, Toby de Villiers. National consensus on the management of menopausal patients. Reprod Endocrinol. 2016;1(27):8-25. doi: 10.18370/2309-4117.2016.27.8-25.
25. Dniester AP. Comprehensive correction of clinical manifestations of the perimenopausal period in women. Women's Health. 2014;10(96):157-62.
26. Lutsenko NS, Mazur OD, Efimenko NF. Modern possibilities of non-hormonal correction of menopausal disorders in women in the perimenopausal period. Women's Health. 2018;9(135):95-102.
27. Vdovichenko YuP, Gurzhenko OYu. Violations and principles of diagnosis of sexual function in perimenopausal women. Men's Health. 2017;4(63):84-94.
28. Kolesnikova OV, Yaresko MV. Features of heart rate variability in perimenopausal women. Bull Vinnitsya Natl Uni. 2015; 19(2):374-9.
29. de Villiers TJ, Gass ML, Haines CJ, Hall JE, Lobo RA, Pierroz DD, Rees M. Global consensus statement on menopausal hormone therapy. Climacteric. 2013;16(2):203-4. doi: 10.3109/13697137.2013.771520.
30. Stepanenko TA. Features of psychological adaptation of women with early menopause. HealthyWomen.2018;9(135):103-6.
31. Hinchytska LV, Lasytchuk OM, Zhurakivskiy VM, Basiuha IO, Kurtash Nla, Pakharenko LV. Restoration and preservation of the vaginal ecosystem in postmenopausal women. Women's Reprod Health. 2021;6(51):77-82.
32. Beniuk VO, Honcharenko VM, Usevych IA, Korniets NH, Oleshko VF, Momot AA, et al. Peculiarities of colposcopy and vaginal biocenosis in menopausal women with atrophic vaginitis. Women's Reprod Health.2022;6(61):65-70.
33. Korinchuk M. Menopause and vaginal microbiome: literature review. Health Ukr. 2017;25(1):3.

Стаття надійшла до редакції 03.03.2023. – Дата першого рішення 09.03.2023. – Стаття подана до друку 20.04.2023

# Біоценоз вагінального тракту у пацієнток з безпліддям на тлі хронічного ендометриту

О. М. Сусідко, О. А. Лубковська, О. А. Ковалишин

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

**Мета дослідження:** визначення профілю мікробіоти піхви, каналу шийки матки та ендометрія при хронічному ендометриті (ХЕ) у пацієнток із безпліддям в анамнезі.

**Матеріали та методи.** Проведено проспективне дослідження та клініко-лабораторний аналіз мікробіоценозу піхви, каналу шийки матки та порожнини матки у жінок із ХЕ та безпліддям в анамнезі. До 1-ї групи увійшли 100 жінок репродуктивного віку з ХЕ і безпліддям, до 2-ї групи – 40 жінок репродуктивного віку без порушення фертильності. Обсяг досліджень – рН-метрія вагінальних виділень, оцінювання мікробіоценозу піхви за даними мікроскопії мазка, зафарбованого за Грамом, дослідження методом полімеразної ланцюгової реакції, культуральне дослідження вагінальних виділень, вивчення мікрофлори каналу шийки матки і тіла матки.

**Результати.** У жінок із ХЕ та безпліддям в анамнезі нормобіоценоз піхви встановлено лише у 32 пацієнток (32,0±3,1%). В інших випадках було виявлено бактеріальний вагіноз, вульвовагінальний кандидоз, бактеріальний вульвовагініт. Мікроскопія та ПЛР-діагностика виділень з каналу шийки матки і порожнини матки у жінок з ХЕ представлена *Streptococcus agalactiae*, *Enterococcus faecalis*, *Chlamidia trachomatis*, *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma genitalium*, HPV, *Gardnerella*, HSV 1-го або 2-го типів і CMV.

**Висновки.** Характерною особливістю вагінальної флори при хронічному ендометриті є високий рівень дисбіотичних змін, поєднаний з високими показниками обсіменіння умовно-патогенною флорою. Мікробіоти каналу шийки матки й ендометрія при запальних процесах ендометрія характеризуються перевагою облігатно-анаеробних мікроорганізмів у формі асоціацій з вірусною інфекцією, що значуще частіше (більш ніж у 2 рази) виявляють в ендочервіксі порівняно з ендометрієм.

**Ключові слова:** мікробіота, піхва, канал шийки матки, порожнина матки, безпліддя, хронічний ендометрит.

## Biocenosis of the vaginal tract in patients with fertility on the background of chronic endometritis

О. М. Susidko, O. A. Lubkovska, O. A. Kovalishin

**The objective:** to determine the microbiota profile of vagina, cervical canal and endometrium by chronic endometritis (CE) in patients with a history of infertility.

**Materials and methods.** A prospective study and clinical-laboratory analysis of the microbiocenosis of the vagina, cervical canal and uterine cavity in women with CE and infertility in history was conducted. The 1st group included 100 women of reproductive age with CE and infertility, the 2nd group – 40 women of reproductive age without impaired fertility. The scope of research is pH-metry of vaginal secretions, assessment of vaginal microbiocenosis based on Gram-stained smear microscopy, polymerase chain reaction method, cultural research of vaginal secretions, study of the microflora of the cervical canal and the uterine body.

**Results.** In women with CE and a history of infertility, normobiocenosis of the vagina was found in only 32 patients (32.0±3.1%). In other cases, bacterial vaginosis, vulvovaginal candidiasis, and bacterial vulvovaginitis were detected. Microscopy and PCR-diagnostics of secretions from the cervical canal and uterine cavity in women with CE determined *Streptococcus agalactiae*, *Enterococcus faecalis*, *Chlamidia trachomatis*, *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma genitalium*, HPV, *Gardnerella*, HSV 1st or 2nd types and CMV.

**Conclusions.** A characteristic feature of the vaginal flora in chronic endometritis is a high level of dysbiotic changes combined with high rates of insemination by opportunistic flora. The microbiota of the cervical canal and endometrium during inflammatory processes of the endometrium is characterized by the predominance of obligate anaerobic microorganisms in the form of associations with viral infection, which are significantly more often (more than 2 times) detected in the endocervix compared to the endometrium.

**Keywords:** microbiota, vagina, cervical canal, uterine cavity, infertility, chronic endometritis.

Безпліддя жінок є однією з найбільш актуальних проблем як в Україні, так і у всьому світі, оскільки саме репродуктивне здоров'я жінки лежить в основі розвитку здорової нації.

Згідно з численними публікаціями, вагоме місце у структурі причин розвитку безплідності посідає хронічний ендометрит (ХЕ). Частота ХЕ як причини безпліддя коливається від 30% до 60% [1–4]. Основними

збудниками хронічного запального процесу в ендометрії можуть бути облігатно-анаеробні мікроорганізми (бактероїди, пентострептококи) в асоціації з мікроаерофілами (мікоплазми, гарднерели) та факультативно-анаеробні мікроорганізми (ешерихії, ентерококи, стрептококи групи В).

Однак при гістологічно верифікованому ХЕ виявляють значну кількість стерильних посівів ендометрія,

що свідчить про важливу роль умовно-патогенної мікрофлори (УПМ) у розвитку запального процесу, а також недостатню детекцію збудників, особливо у випадках вірусної або хламідійної інвазії [5–7].

Ризик інфікування ендометрія різко збільшується у разі зміни мікробіоценозу піхви. Причин дисбіозу піхви може бути дуже багато. Будь-який негативний вплив на організм жінки може призвести до змін мікрофлори піхви. При порушенні мікроекології генітального тракту створюються та підтримуються умови, що призводять до зниження колонізаційної резистентності у піхві щодо заселення її патогенними та умовно-патогенними мікроорганізмами. Усе це супроводжується розвитком ХЕ та безпліддя [8–10].

Часто значення первинного збудника при хронічному запаленні втрачається і головну роль відіграє вторинне інфікування. Дисбіоз та суперінфекція обтяжують перебіг основного захворювання. Наявність у піхвовому біотопі УПМ із групи факультативно-анаеробних мікроорганізмів, а також збільшення кількості анаеробних бактерій різко підвищують ризик висхідного інфікування ендометрія та розвиток ХЕ [11–13].

Важливо відзначити, що ідентифікація збудника залишається складним завданням навіть у сучасних умовах. У більшості випадків запальних захворювань органів малого таза застосування рутинних методів діагностики не дозволяє виявити етіологічний фактор, що призводить до подальшого ускладнення діагностичних протоколів [14–16].

Отже, вивчення особливостей мікробіоценозу піхви, флори каналу шийки матки та порожнини матки у жінок із безпліддям на тлі ХЕ дасть змогу покращити ефективність його лікування, а як результат – і безпліддя, що у подальшому сприятиме настанню бажаної вагітності і народженню здорового малюка.

**Мета дослідження:** визначення профілю мікробіоти піхви, каналу шийки матки та ендометрія при ХЕ у пацієнток із безпліддям в анамнезі.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Було проведено проспективне дослідження та клініко-лабораторний аналіз мікробіоценозу піхви, каналу шийки матки та порожнини матки у здорових жінок та жінок із ХЕ і безпліддям в анамнезі. Для цього було створено дві групи:

- 1-а група, до якої увійшли 100 жінок, в анамнезі яких було безпліддя на тлі ХЕ,
- 2-а група, до якої увійшли 40 жінок репродуктивного віку без порушень фертильності.

Діагноз встановлювали на підставі клінічної настанови МОЗ України «Аномальні вагінальні виділення», заснованої на доказах.

Тактику ведення жінок з безпліддістю визначали на підставі настанови МОЗ України «Безпліддя», а хронічний ендометріоз діагностували згідно з настановою «Запальні захворювання жіночих статевих органів» та настановою «Післяпологові кровотечі та ендометрит» МОЗ України.

Дослідження проводили на клінічній базі кафедри акушерства, гінекології та перинатології Національного університету охорони здоров'я України імені

П. Л. Шупика Київський пологовий будинок № 1 (гінекологічне відділення).

*Критерії включення до 1-ї групи:*

- репродуктивний вік пацієнток,
- встановлений діагноз ХЕ з безпліддям в анамнезі,
- відсутність соматичних та гінекологічних захворювань, крім ХЕ.

*Критерії включення до 2-ї групи:*

- репродуктивний вік пацієнток,
- відсутність соматичних та гінекологічних захворювань, включаючи ХЕ та безпліддя.

*Критерії виключення з дослідження:*

- вік у пре- та постменопаузі,
- вагітні,
- соматичні та гінекологічні захворювання,
- підозра та наявні онкологічні захворювання.

З метою виявлення можливого збудника ХЕ і вивчення мікрофлори піхви та каналу шийки матки проводили мікробіологічне обстеження жінок.

pH-метрію вагінальних виділень виконували шляхом прикладання спеціальної тест-смужки до виділень із бічної стінки піхви, колір тест смужки порівнювали з кольоровою шкалою на упаковці. Норма – показник рН від 3,8 до 4,5 – відповідала жовто-помаранчевому кольору. Патологічним мазок вважали, якщо колір був у діапазоні синього чи зеленого.

Мікроскопія піхвового вмісту: матеріал забирали шпательом із заднього та бокових склепінь піхви, наносили на скельце з подальшим його висушуванням. Після цього матеріал фарбували за Грамом і розглядали під світловим мікроскопом.

Залежно від співвідношення цих елементів виділяють чотири ступеня чистоти:

- 1-й ступінь – поодинокі лейкоцити, велика кількість *Lactobacillus* spp., флора бідна, складається в основному з паличок;
- 2-й ступінь – лейкоцитів до 10 у полі зору, велика кількість *Lactobacillus* spp., флора помірна за кількістю;
- 3-й ступінь – лейкоцитів від 10 до 30 у полі зору, *Lactobacillus* spp. мало, флора змішана, помірна;
- 4-й ступінь – лейкоцити суцільно покривають поле зору, *Lactobacillus* spp. відсутні, флора здебільшого кокова, значна за кількістю.

Нормою вважають 1–2-й ступінь чистоти. Крім того, під час оцінювання піхвового мікробіоценозу важлива кількість мікроорганізмів (КУО) в 1 мл секрету. У нормі це  $10^7$ – $10^8$  КУО/мл. Більше 90% становлять *Lactobacillus* spp., інше – це умовно-патогенні мікроорганізми, які знаходяться у незначній кількості.

Діагностику флори виділень із піхви, каналу шийки матки та порожнини матки шляхом полімеразної ланцюгової реакції у реальному часі (ПЛР-діагностика) проводили шляхом взяття зсрібка з піхви, каналу шийки матки та порожнини матки, після чого аналізували їхню флору.

З метою виявлення анаеробної мікрофлори використовували метод культивування мікроорганізмів за допомогою мікроанаеростата. За виявлення умовно-патогенних бактерій діагностичним титром вважали показники  $>10^4$ , а для грибів  $>10^3$  КУО/мл у досліджуваному матеріалі.

Імуноферментний аналіз (ІФА) антитіл використовували для визначення антитіл М та G (IgM, IgG) до Cytomegalovirus (CMV) та Herpes Simplex Virus Type 1 та Type 2 (HSV-1, HSV-2). Для цього забирали венозну кров, а ІФА виконували на аналізаторі Stat-Fax 303 (США).

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

Для статистичного оброблення отриманих результатів використовували програми Statistica та Microsoft Office Excel. Відмінності визнавали статистично значущими при  $p < 0,05$ .

### РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Вік обстежуваних жінок 1-ї групи становив від 27 до 37 років; середній вік –  $30,5 \pm 2,1$  року. Вік обстежуваних жінок 2-ї групи становив від 25 до 34 років, середній вік –  $27,9 \pm 2,7$  року.

За даними виявлення соматичних та гінекологічних, крім ХЕ та безпліддя, захворювань групи жінок були зівставні, достовірних відмінностей не виявлено.

Отримані результати дослідження продемонстрували, що нормобіоценоз піхви у 2-й групі спостерігався майже у всіх жінок, а саме – у 37 ( $92,5 \pm 2,3\%$ ), тобто у них визначали 1-й ступінь чистоти вагінального вмісту, кількість лейкоцитів не перевищувала 10 у полі зору, епітелій представляли клітини поверхневого та проміжного шарів. Мікрофлора характеризувалася однорідністю складу з домінуванням *Lactobacillus* spp. та помірною кількістю клітин (до 100 у полі зору).

У 1-й групі, на відміну від 2-ї групи, цей показник становив  $32,0 \pm 3,1\%$ , тобто у 32 пацієнток ( $p < 0,05$ ).

Бактеріальний вагіноз у 2-й групі діагностовано лише у 3 ( $7,5 \pm 3,7\%$ ) жінок, а у 1-й групі – аж у 53 ( $53,0 \pm 3,4\%$ ) пацієнток ( $p < 0,05$ ). Крім того, у 1-й групі у 10 ( $10,0 \pm 4,7\%$ ) жінок був виявлений вульвовагінальний кандидоз, у 5 ( $5,0 \pm 3,4\%$ ) жінок – бактеріальний вульвовагініт.

Аналіз даних рН-метрії вагінальних виділень засвідчив, що найбільша кількість випадків відхилень її значень від нормальних показників спостерігалася у 1-й групі, а саме – у 78 ( $78,0 \pm 3,0\%$ ) жінок. У 2-й групі, на відміну від 1-ї групи, цей показник становив  $27,5 \pm 3,7\%$ , тобто в 11 пацієнток ( $p < 0,05$ ).

Оцінювання видового складу мікрофлори піхви у хворих на ХЕ виявило значне зниження частоти виділення *Lactobacillus* spp. порівняно з 2-ю групою ( $p < 0,01$ ), що поєднувалося з активним ростом умовно-патогенної флори, представленої факультативними анаеробами (*Staphylococcus*, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus*, *Gardnerella vaginalis*, *Mobyluncus*, *Corynebacterium* spp.), облигатними анаеробами (*Bacteroides fragilis*, *Peptostreptococcus* spp., *Prevotella*) (таблиця).

Мікроскопія та ПЛР-діагностика виділень з каналу шийки матки і порожнини матки у здорових жінок у всіх спостереженнях виявили відсутність умовно-патогенних і патогенних мікроорганізмів. Під час куль-

турального дослідження, проведеного у хворих на ХЕ, у каналі шийки матки та порожнині матки лише у  $20,0 \pm 6,3\%$  (20 жінок) спостережень фіксували наявність монокультур, а саме:  $13,0 \pm 5,2\%$  (у 13 жінок) становили *Streptococcus agalactiae* та  $7,0 \pm 4,2\%$  (у 7 жінок) – *Enterococcus faecalis*. У 2-й групі, на відміну від 1-ї групи, цей показник становив  $87,5 \pm 3,2\%$  (35 пацієнток) ( $p < 0,05$ ).

У 1-й групі мікробіологічне дослідження порожнини матки виявило таку саму ситуацію, як і у каналі шийки матки, тобто переважання змішаної бактеріальної флори, представленої різними комбінаціями умовно-патогенних мікроорганізмів. Необхідно підкреслити, що частота виділення мікроорганізмів у посівах із порожнини матки значно, у середньому у 2,8 раза, знизилася порівняно з аналогічними показниками при обстеженні каналу шийки матки.

Асоціації мікроорганізмів у порожнині матки виявляли у  $40,0 \pm 7,7\%$  (40 жінок) спостережень порівняно з  $80,0 \pm 6,3\%$  (80 жінок) – під час дослідження флори каналу шийки матки. З них у  $20,0 \pm 6,3\%$  (20 жінок) хворих виявлено комбінацію облигатних анаеробів, у  $10,0 \pm 4,7\%$  (10 жінок) – облигатних анаеробів із мікроаерофілами, у  $13,0 \pm 5,2\%$  (13 жінок) – поєднання різних видів УПМ.

Серед моноінфектів у  $5,0 \pm 3,4\%$  (5 жінок) спостережень виявлено ріст *Streptococcus agalactiae*, у  $8,0 \pm 4,2\%$  (8 жінок) – *Staphylococcus saprophyticus*, у  $5,0 \pm 3,4\%$  (5 жінок) – *Staphylococcus epidermalis*. Відзначено, що у порожнині матки облигатні анаероби (*Peptostreptococcus* spp., *Prevotella*) виявляли лише у складі асоціацій.

Результати проведення ПЛР-діагностики продемонстрували, що у хворих на ХЕ досить часто у каналі шийки матки та у порожнині матки ідентифікували справжні патогени (*Chlamidia trachomatis*, *Mycoplasma genitalium* та ін.). Частота виявлення *Chlamidia trachomatis* становила  $13,0 \pm 5,2\%$  (у 13 жінок) у каналі шийки матки та  $7,0 \pm 4,2\%$  (у 7 жінок) у порожнині матки, *Ureaplasma*

### Мікроорганізми, виділені із піхви в обстежених жінок, %

Мікроорганізми	1-а група, n=100	2-а група, n=40
<i>Lactobacillus</i> spp.	$42,5 \pm 7,8^*$	$76,7 \pm 7,7$
<i>Corynebacterium</i> spp.	$47,1 \pm 12,1^*$	$32,5 \pm 7,4$
<i>Streptococcus agalactiae</i>	$50,0 \pm 7,9^*$	$29,4 \pm 11,1$
<i>Staphylococcus</i>	$47,5 \pm 7,9$	$41,2 \pm 11,9$
<i>Enterococcus faecalis</i>	$57,5 \pm 7,8^*$	$40,0 \pm 8,9$
<i>Enterococcus</i> spp.	$40,0 \pm 7,7$	$35,3 \pm 11,6$
<i>Candida albicans</i>	$10,0 \pm 4,7$	0,0
<i>Gardnerella vaginalis</i>	$50,0 \pm 7,9$	$46,7 \pm 9,1$
<i>Mobyluncus</i>	$32,5 \pm 7,4$	$30,0 \pm 8,4$
<i>Bacteroides fragilis</i>	$40,0 \pm 7,7$	$33,3 \pm 8,6$
<i>Peptostreptococcus</i> spp.	$42,5 \pm 7,8^*$	$36,7 \pm 8,8$
<i>Prevotella</i>	$35,0 \pm 7,5$	$30,0 \pm 8,4$

Примітка. \* –  $p < 0,05$  – значущість відмінностей між 1-ю та 2-ю групами.

urealyticum – 22,0±6,6% (у 22 жінок) та 15,0±5,6% (у 15 жінок) відповідно, *Mycoplasma genitalium* – 10,0±4,7% (у 10 жінок) та 5,0±3,5% (у 5 жінок), HPV – 27,0±5,1% (у 27 жінок) та 12,0±5,2% (у 12 жінок) відповідно, *Gardnerella* – 20,0±6,3% (у 20 жінок) та 2,0±2,5% (у 2 жінок) відповідно ( $p<0,05$ ). Герпетична інфекція, представлена HSV-1 та HSV-2 і CMV, превалювала у порожнині матки порівняно з каналом шийки матки – 50,0±7,9% (у 50 жінок) проти 32,0±7,4% (у 32 жінок) ( $p<0,05$ ).

Отже, у пацієнок із ХЕ у 2,2 раза частіше інфекцію виявляли у каналі шийки матки, ніж у порожнині матки.

ІФА антитіл, вироблених у відповідь на наявність інфекційних патогенів, у периферійній крові в обстежених жінок 1-ї групи виявив у 12,0±5,2% (12 жінок) спостережень ознаки первинного інфікування або реактивації хронічної інфекції (IgM) до HSV-1 та у 5,0±3,4 (5 жінок) – до CMV, на відміну від 2-ї групи, де IgM зовсім не виявляли ( $p<0,001$ ).

IgG до вірусу HSV-1 фіксували у 92,0±4,2% (92 жінки) хворих на ХЕ та у 32,5±8,6% (13 жінок) – у 2-й групі ( $p<0,001$ ). У 1-й групі IgG до CMV визначали достовірно частіше – у 67,0±7,4% (67 жінок) порівняно з 2-ю групою, де цей показник становив 13,0±6,2% (13 жінок) ( $p<0,001$ ).

Необхідно зазначити, що отримані під час дослідження результати доповнюють та підтверджують дані багатьох досліджень, які демонструють, що запальні захворювання органів малого таза перебігають із порушенням мікрофлори з домінуванням вірусної та УПМ [17–19]. Дане дослідження продемонструвало, що лише у 32,0±3,1% спостережень, тобто у 32 пацієнок, виявлений нормобіоценоз піхви.

Діагностика таких порушень була і залишається дискусійною. Чимало практиків наполягають на необхідності проводити бактеріологічне дослідження стану піхвового вмісту, оскільки він є невід'ємною частиною у формуванні флори у каналі шийки матки та тіла матки, а як відомо, ХЕ є однією з найчастіших причин безпліддя у жінок [20–22]. Це підтверджують і дані дослідження, адже під час аналізу отриманих результатів було виявлено, що показники жінок з ХЕ характеризуються достовірно меншим вмістом *Lactobacillus* spp. порівняно зі здоровими жінками.

Під час подальшого дослідження мікробіоценозу каналу шийки матки та тіла матки було виявлено таку саму тенденцію, як під час бактеріологічного дослідження піхви. Тобто у жінок 1-ї групи з ХЕ зафіксовано значне зниження частоти виділення *Lactobacillus* spp. порівняно з 2-ю групою.

Крім того, згідно із даними сучасної літератури, для більш детального оцінювання мікрофлори каналу шийки матки та тіла матки необхідно проводити їхню ПЛР-діагностику [23–25]. Так, під час даного дослідження у жінок з ХЕ крім УПМ у каналі шийки матки та у порожнині матки було виявлено справжні патогени (*Chlamidia trachomatis*, *Mycoplasma genitalium* та ін.).

Отже, аналіз результатів бактеріологічної діагностики, ПЛР-дослідження та ІФА продемонстрував, що показники жінок з ХЕ характеризуються більш високим рівнем дисбіотичних змін, які поєднуються з високими показниками обмінення УПМ. А також мікробіоти каналу шийки матки та ендометрія при його запальних процесах характеризуються превалюванням облігатно-анаеробних мікроорганізмів у формі асоціації з вірусною інфекцією, що значно частіше, більш ніж у 2 рази, виявляють в ендочервіксі порівняно з ендометрієм.

## ВИСНОВКИ

У даному дослідженні були отримані такі результати:

1. У жінок з хронічним ендометритом (ХЕ) нормобіоценоз піхви фіксували лише у 32 (32,0±3,1%) пацієнок, на відміну від здорових жінок, у яких цей показник становив 92,5±2,3%, тобто у 37 жінок ( $p<0,05$ ). В інших жінок 1-ї групи діагностували бактеріальний вагіноз (53±3,4%, тобто у 53 пацієнок), вульвовагінальний кандидоз (10,0±4,7%, тобто у 10 пацієнок), бактеріальний вульвовагініт (5,0±3,4%, тобто у 5 жінок).

2. У жінок 1-ї групи спостерігалось зниження частоти виділення *Lactobacillus* spp. порівняно з жінками 2-ї групи – 42,5±7,8% проти 77,0±7,7% (тобто у 17 та 77 жінок відповідно) ( $p<0,001$ ).

3. Під час порівняння показників умовно-патогенної флори у двох групах було виявлено, що у жінок 1-ї групи був достовірно більший її відсоток, ніж у 2-й групі, а саме: *Corynebacterium* spp. – у 47,0±12,1% (47 жінок) проти 32,5±7,4% (13 пацієнок), *Streptococcus agalactiae* – у 50,0±7,9% (50 жінок) проти 30,0±11,1% (12 пацієнок), *Enterococcus faecalis* – у 58,0±7,8% (58 жінок) проти 40,0±8,9% (16 пацієнок);  $p<0,05$ .

4. За результатами мікроскопії та ПЛР-діагностики виділень з каналу шийки матки і порожнини матки у 2-й групі у всіх жінок були відсутні умовно-патогенні та патогенні мікроорганізми. У жінок з ХЕ були виявлені *Streptococcus agalactiae*, *Enterococcus faecalis*, *Chlamidia trachomatis*, *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma genitalium*, HPV, *Gardnerella*, HSV 1-го та 2-го типів і CMV.

## Відомості про авторів

**Сусідко Олена Миколаївна** – д-р філософії, акушер-гінеколог, «Медичний центр лікаря Ніколаєва», м. Дніпро; тел.: (067) 266-86-51. *E-mail* Elena2910801@gmail.com

ORCID: 0000-0002-4840-0033

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

ORCID: 0000-0002-4522-0723

**Ковалишин Оріся Анатоліївна** – д-р мед. наук, доц., декан, медичний факультет, Львівський медичний університет; тел.: (067) 335-07-00. *E-mail*: orusia75@gmail.com

ORCID: 0000-0002-9710-0694

## Information about the authors

**Susidko Olena M.** – MD, PhD, Obstetrician-Gynecologist, «Medical center of doctor Nikolaev», Dnipro; tel: (067) 266-86-51. *E-mail: Elena2910801@gmail.com*

ORCID: 0000-0002-4840-0033

**Lubkovska Oleksandra A.** – MD, PhD, Obstetrician-Gynecologist, Communal Non-Commercial Enterprise «Brovarska multiprofile clinical hospital», Brovary; tel.: (093) 981-88-64. *E-mail: Alexsunny24@ukr.net*

ORCID: 0000-0002-4522-0723

**Kovalishin Orysya A.** – MD, PhD, DSc, Associate Professor, Dean of Medical Faculty, Lviv Medical University; tel.: (067) 335-07-00. *E-mail: orusia75@gmail.com*

ORCID: 0000-0002-9710-0694

## ПОСИЛАННЯ

- Park HJ, Kim YS, Yoon TK, Lee WS. Chronic endometritis and infertility. *Clin Exp Reprod Med.* 2016;43(4):185-92. doi: 10.5653/cerm.2016.43.4.185.
- Espinós JJ, Fabregues F, Fontes J, García-Velasco JA, Llácer J, Requena A, et al. Impact of chronic endometritis in infertility: a SWOT analysis. *Reprod Biomed Online.* 2021;42(5):939-51. doi: 10.1016/j.rbmo.2021.02.003.
- Kitaya K, Matsubayashi H, Yamaguchi K, Nishiyama R, Takaya Y, Ishikawa T, et al. Chronic Endometritis: Potential Cause of Infertility and Obstetric and Neonatal Complications. *Am J Reprod Immunol.* 2016;75(1):13-22. doi: 10.1111/aji.12438.
- Kimura F, Takebayashi A, Ishida M, Nakamura A, Kitazawa J, Morimune A, et al. Review: Chronic endometritis and its effect on reproduction. *J Obstet Gynaecol Res.* 2019;45(5):951-60. doi: 10.1111/jog.13937.
- Puente E, Alonso L, Laganà AS, Ghezzi F, Casarin J, Carugno J. Chronic Endometritis: Old Problem, Novel Insights and Future Challenges. *Int J Fertil Steril.* 2020;13(4):250-6. doi: 10.22074/ijfs.2020.5779.
- Moreno I, Cicinelli E, Garcia-Grau I, Gonzalez-Monfort M, Bau D, Vilella F, et al. The diagnosis of chronic endometritis in infertile asymptomatic women: a comparative study of histology, microbial cultures, hysteroscopy, and molecular microbiology. *Am J Obstet Gynecol.* 2018;218(6):602.e16. doi: 10.1016/j.ajog.2018.02.012.
- Lee D, Kim SK, Lee JR, Jee BC. Management of endometriosis-related infertility: Considerations and treatment options. *Clin Exp Reprod Med.* 2020;47(1):1-11. doi: 10.5653/cerm.2019.02971.
- McQueen DB, Bernardi LA, Stephenson MD. Chronic endometritis in women with recurrent early pregnancy loss and/or fetal demise. *Fertil Steril.* 2014;101(4):1026-30. doi: 10.1016/j.fertnstert.2013.12.031.
- Van de Wijgert JHHM, Jaspers V. The global health impact of vaginal dysbiosis. *Res Microbiol.* 2017;168(9-10):859-64. doi: 10.1016/j.resmic.2017.02.003.
- Saraf VS, Sheikh SA, Ahmad A, Gillevet PM, Bokhari H, Javed S. Vaginal microbiome: normalcy vs dysbiosis. *Arch Microbiol.* 2021;203(7):3793-802. doi: 10.1007/s00203-021-02414-3.
- Zheng N, Guo R, Yao Y, Jin M, Cheng Y, Ling Z. *Lactobacillus iners* Is Associated with Vaginal Dysbiosis in Healthy Pregnant Women: A Preliminary Study. *Biomed Res Int.* 2019;2019:6079734. doi: 10.1155/2019/6079734.
- Lev-Sagie A, De Seta F, Verstraelen H, Ventolini G, Lonnee-Hoffmann R, Vieira-Baptista P. The Vaginal Microbiome: II. Vaginal Dysbiotic Conditions. *J Low Genit Tract Dis.* 2022;26(1):79-84. doi: 10.1097/LGT.0000000000000644.
- Margarita V, Fiori PL, Rappelli P. Impact of Symbiosis Between *Trichomonas vaginalis* and *Mycoplasma hominis* on Vaginal Dysbiosis: A Mini Review. *Front Cell Infect Microbiol.* 2020;10:179. doi: 10.3389/fcimb.2020.00179.
- Brunham RC, Gottlieb SL, Paavonen J. Pelvic inflammatory disease. *N Engl J Med.* 2015;372(21):2039-48. doi: 10.1056/NEJMr1411426.
- Curry A, Williams T, Penny ML. Pelvic Inflammatory Disease: Diagnosis, Management, and Prevention. *Am Fam Physician.* 2019;100(6):357-64.
- Sharma H, Tal R, Clark NA, Segars JH. Microbiota and pelvic inflammatory disease. *Semin Reprod Med.* 2014;32(1):43-9. doi: 10.1055/s-0033-1361822.
- Ross J, Guaschino S, Cusini M, Jensen J. 2017 European guideline for the management of pelvic inflammatory disease. *Int J STD AIDS.* 2018;29(2):108-14. doi: 10.1177/0956462417744099.
- Haggerty CL, Totten PA, Tang G, Astete SG, Ferris MJ, Norori J, et al. Identification of novel microbes associated with pelvic inflammatory disease and infertility. *Sex Transm Infect.* 2016;92(6):441-6. doi: 10.1136/sextrans-2015-052285.
- Wang Y, Zhang Y, Zhang Q, Chen H, Feng Y. Characterization of pelvic and cervical microbiotas from patients with pelvic inflammatory disease. *J Med Microbiol.* 2018;67(10):1519-26. doi: 10.1099/jmm.0.000821.
- Tanaka SE, Sakuraba Y, Kitaya K, Ishikawa T. Differential Vaginal Microbiota Profiling in Lactic-Acid-Producing Bacteria between Infertile Women with and without Chronic Endometritis. *Diagnostics (Basel).* 2022;12(4):878. doi: 10.3390/diagnostics12040878.
- Chen W, Wei K, He X, Wei J, Yang L, Li L, et al. Identification of Uterine Microbiota in Infertile Women Receiving in vitro Fertilization With and Without Chronic Endometritis. *Front Cell Dev Biol.* 2021;9:693267. doi: 10.3389/fcell.2021.693267.
- Cela V, Daniele S, Obino MER, Ruggiero M, Zappelli E, Ceccarelli L et al. Endometrial Dysbiosis Is Related to Inflammatory Factors in Women with Repeated Implantation Failure: A Pilot Study. *J Clin Med.* 2022;11(9):2481. doi: 10.3390/jcm11092481.
- Lamont RF, van den Munckhof EH, Luef BM, Vinter CA, Jørgensen JS. Recent advances in cultivation-independent molecular-based techniques for the characterization of vaginal eubiosis and dysbiosis. *Fac Rev.* 2020;9:21. doi: 10.12703/r/9-21.
- van der Veer C, van Houdt R, van Dam A, de Vries H, Bruisten S. Accuracy of a commercial multiplex PCR for the diagnosis of bacterial vaginosis. *J Med Microbiol.* 2018;67(9):1265-70. doi: 10.1099/jmm.0.000792.
- Lynch T, Peirano G, Lloyd T, Read R, Carter J, Chu A, et al. Molecular Diagnosis of Vaginitis: Comparing Quantitative PCR and Microbiome Profiling Approaches to Current Microscopy Scoring. *J Clin Microbiol.* 2019;57(9):e00300-19. doi: 10.1128/JCM.00300-19.

*Стаття надійшла до редакції 22.03.2023. – Дата першого рішення 28.03.2023. – Стаття подана до друку 03.04.2023*



# Пологова діяльність як прояв системної запальної реакції (Огляд літератури)

О. С. Загородня<sup>1</sup>, Ю. Б. Моцюк<sup>2</sup>, Т. В. Амерханова<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ

<sup>2</sup> Івано-Франківський національний медичний університет

<sup>3</sup> ПВНЗ «Київський медичний університет»

Пологова діяльність є результатом бурхливої біологічної реакції, участь в якій беруть гуморальні, клітинні ланки імунітету. Тому всі спроби зупинити передчасну скоротливу активність матки на рівні міометрія справляють лише тимчасовий ефект. У цьому огляді читачеві запропоновано сучасні наукові дані стосовно ролі імунних механізмів у походженні пологової діяльності з погляду можливостей прогнозування її аномалій та патогенетично обґрунтованого лікування передчасних пологів.

Баланс цитокінів відіграє роль вже у процесі імплантації, при взаємодії між ендометрієм та плідним яйцем. Підвищений вміст прозапальних цитокінів в ендометрії більш властивий жінкам з нормальною імплантацією, ніж пацієнткам зі звичними репродуктивними втратами. Децидуалізація ендометрія, ремоделювання судин відбувається під впливом медіаторів прозапальної спрямованості. Традиційний погляд на патогенез передчасної пологової діяльності передбачає інфекційну її природу, що підтверджується поширеністю інфікування недоношених новонароджених та має пояснення в активації прозапальних медіаторів.

Окреслено сучасні міркування з приводу первинності запальної відповіді при передчасному розриві плодових оболонок. Неоднорідність запальної відповіді у різних пацієнток віднайшла пояснення у поліморфізмі генів, що кодують основні рецептори імунної відповіді – TOLL-рецептори. Відкриття численних білків гострої фази запалення привело до пошуку їхньої ролі в реалізації пологової діяльності. Наразі здатність стимулювати пологову діяльність показано для білка FCGR3A та гаптоглобіну.

Недостатнє врахування ролі запальної реакції, зокрема – її системності, у патогенезі передчасної пологової діяльності призвело до переоцінювання можливостей токолітичної терапії. Мета-аналізи зазначають, що застосування токолітиків, попри ефективне збільшення тривалості вагітності, не покращує стану та прогнозу для новонародженого. Більшість токолітичних препаратів мають точкою прикладання частини міоциту, контакт з якими блокує його скорочення. Проте всі вони, за виключенням індометацину, не впливають на імунологічні причини розвитку передчасної пологової діяльності, а отже – не усувають їхньої дії на плід.

Запальна реакція не завжди має інфекційне походження, тому так само не віднайшла поширення тактика рутинного призначення антибактеріальних препаратів з метою попередження передчасних пологів. Наразі слід визнати, що потужні запальні процеси, що лежать в основі пологової діяльності, передчасної зокрема, у більшості випадків визначають невідворотність передчасного розродження.

Перспективними можна вважати дослідження з пошуку регуляції запальних механізмів для регуляції пологової діяльності, але вони перебувають на ранніх теоретичних етапах. Для сучасного лікаря системність запальної реакції має практичне значення для розуміння причин швидкої генералізації процесу при хоріоамніоніті, вчасної діагностики та реагування, а також особливостей перебігу раннього неонатального періоду.

**Ключові слова:** передчасні пологи, прозапальні цитокіни, запальна реакція, передчасний розрив плодових оболонок.

## Labour as a manifestation of systemic inflammatory reaction (Literature review)

O. S. Zahorodnia, Yu. B. Motsyuk, T. V. Amerkhanova

Childbirth is the result of a rapid biological reaction, in which the humoral and cellular links of immunity take part. Therefore, all attempts to stop the uterine premature contractile activity at the level of the myometrium have only a temporary effect. This review deals with the modern scientific data about the role of immune mechanisms in the labor activity origin from the point of view of the possibilities of predicting its anomalies and pathogenetically based treatment of premature labor.

Cytokine balance plays a role already in the process of implantation, during the interaction between the endometrium and the fertilized egg. The increased content of pro-inflammatory cytokines in the endometrium is more typical for the women with normal implantation than for the patients with recurrent reproductive losses. Endometrial decidualization, vascular remodeling occurs under the influence of pro-inflammatory mediators. The traditional view of the preterm labor pathogenesis assumes its infectious nature, which is confirmed by the prevalence of infection in premature newborns and is explained by the activation of pro-inflammatory mediators.

Modern opinions regarding the primacy of the inflammatory response in premature rupture of the fetal membranes are outlined. The heterogeneity of the inflammatory response in different patients found an explanation in the polymorphism of genes encoding the main receptors of the immune response – TOLL receptors. The discovery of numerous proteins of the acute inflammation phase led to the search for their role in the implementation of labor activity. So far, the ability to stimulate labor activity has been shown for FCGR3A protein and haptoglobin.

Inadequate consideration of the inflammatory reaction role, in particular its systemic nature, in the pathogenesis of premature labor has led to an overestimation of the possibilities of tocolytic therapy. Meta-analyses indicate that the use of tocolytics, despite the effective increase in the duration of pregnancy, does not improve the condition and prognosis of the newborn. Most tocolytic drugs have a point of application of a part of the myocyte, contact with which blocks its contraction. However, all of them, with the exception of indomethacin, do not affect the immunological causes of the development of premature labor, and therefore do not eliminate their effect on the fetus.

The inflammatory reaction does not always have an infectious origin, so the management of routinely prescribing antibacterial drugs to prevent premature births has also not spread. At present, it should be recognized that powerful inflammatory processes underlying labor activity, premature in particular, in most cases determine the inevitability of premature birth.

Research on finding the regulation of inflammatory mechanisms for the regulation of labor activity can be considered promising, but they are in the early theoretical stages. For a modern doctor, the systemic nature of the inflammatory reaction is of practical importance for understanding the reasons for the rapid generalization of the process in chorioamnionitis, timely diagnosis and response, as well as the features of the course of the early neonatal period.

**Keywords:** *premature birth, pro-inflammatory cytokines, inflammatory reaction, premature rupture of membrane.*

За звичайних умов в організмі людини існує чутливий баланс біологічно активних речовин про- та протизапальної дії, кожна з ланок яких активується залежно від потреб. Так, при інфекційних захворюваннях та травмах закономірно активуються міжклітинні месенджери прозапальної дії, до яких належить фактор некрозу пухлини (ФНП), інтерлейкін-1 (ІЛ-1), інтерлейкін-2 (ІЛ-2), інтерлейкін-6 (ІЛ-6), інтерлейкін-8 (ІЛ-8), інтерферон та інші.

Прозапальна активність властива також деяким факторам зсідання крові, зокрема – інгібітору активатора плазміногену та фактору активації тромбоцитів, що пов'язує систему неспецифічного імунітету та регуляцію гемостазу. Після завершення фази альтерації та ексудації розпочинається фаза домінування цитокінів протизапальної дії, серед яких для репродуктивного процесу найбільш важливими є інтерлейкін-4 (ІЛ-4), інтерлейкін-10 (ІЛ-10) та трансформівний фактор росту (ТФР).

Відомо, що постійного запасу міжклітинних медіаторів у цитоплазмі не існує, регуляція їхнього продукування здійснюється шляхом стимуляції транскрипції генів у відповідь на різні подразники, фізіологічні та патологічні, екзогенні та ендогенні. Реалізація ефекту цитокінів також відбувається шляхом активації відповідних генів у клітинах-мішенях [1].

Традиційно вважають, що найбільш поширеною причиною передчасних пологів (ПП) є інфекційний процес [2]. На доказ концепції, що ПП є результатом передчасної активації запального процесу, свідчить той факт, що 79% передчасно народжених дітей мають прояви інфікування [3,4]. О. Мосендз (2022), вивчаючи анамнез породіль з дуже ранніми ПП, виявила у кожній третій з них вказівку на вогнище уrogenітальної інфекції [5]. У разі передчасного розриву плодових оболонок (ПРПО) складно визначити, чи є інфекційно-запальна реакція причиною розриву мембран, а відтак – чинником передчасної пологової діяльності, чи час, що минув від розриву оболонок, був достатнім для контамінації та розмноження мікроорганізмів.

А. Combs et al. (2014) проаналізували результати амніоцентезу 298 роділь з ПП, що розпочались на тлі цілого плодового міхура [6]. У всіх зразках було досліджено вміст 16S-фрагмента рибосомальної ДНК методом полімеразної ланцюгової реакції, а також бактеріологічним методом визначено наявність мікроорганізмів. 16Sp ДНК вважають незалежним та швидким для ви-

значення маркером мікробної інвазії середовища. Лише 29 (10%) зразків були позитивними, тобто лише десята частина всіх ПП з інтактними плодовими мембранами супроводжується доведеною мікробною інвазією.

Крім того, було досліджено концентрацію ІЛ-6 та глюкози в усіх зразках та продемонстровано, що обидва показники можна використовувати для визначення інфекційного ураження амніотичної рідини. Концентрація глюкози в амніотичній рідині менше 20 мг/дл свідчить про мікробну інвазію з чутливістю 89% та специфічністю 88%. Підвищений вміст ІЛ-6 у зразку (більше 11,3 нг/мл) має чутливість 86% та специфічність 87%.

Складність оцінювання досліджень, подібних до наведеного вище, полягає у тому, що вивчають цитокіновий профіль жінок з констатованим станом передчасної пологової діяльності. Неможливо чітко визначити, чи є зростання вмісту прозапальних медіаторів чинником чи наслідком індукції пологової діяльності [7].

А. Ozel et al. (2020) вивчали прогностичне значення стосовно септичних ускладнень ПРПО таких маркерів, як співвідношення нейтрофільних гранулоцитів /лімфоцитів та тромбоцитів/лімфоцитів у крові вагітної [8]. Попри попередні публікації, у яких фіксували зростання обох коефіцієнтів у вагітних з ПРПО [9], автори виявили лише збільшення співвідношення нейтрофільних гранулоцитів /лімфоцитів. Показник є маркером співвідношення специфічної та неспецифічної ланок імунітету. Крім цього, вони засвідчили пряму залежність між підвищеннями цього коефіцієнта та розвитком неонатального сепсису.

До слова, V. Chrystoforaki et al. (2020) продемонстрували можливість прогнозувати викидень у ранніх термінах у жінок без наявних чинників ризику на підставі зростання цього співвідношення (більше 5,8) [10]. Утім, ця ідея має лише прогностичне підґрунтя, адже не дає можливості попереджати невиношування. Зазначені коефіцієнти намагались також застосувати для прогнозування прееклампсії, втім їхнє зростання після 20 тиж у жінок, які у подальшому зазнали гіпертензивних розладів, не було показовим. Паралельно виявлено істотне зменшення середнього обсягу тромбоцитів, що й було рекомендовано у якості чутливого прогностичного маркера [11–13].

Ще одним показником гемограми, що може додати чутливо прогнозувати септичні ускладнення при ПРПО, за даними К. Любомирської та співавторів (2022), є індекс лейкоцитарної інтоксикації (його зна-

чення більше 3,54 свідчить про активний запальний процес у хоріоні). Розрахований за формулою, запропонованою Я. Кальф-Каліфом [14], індекс свідчить про баланс клітинної та гуморальної ланки імунітету.

Останніми роками з'явилися нові дані про тонкі процеси, що відбуваються з імунною системою у процесі імплантації та подальшого прогресування вагітності. Так, E. Margalioth et al. (2006), проаналізувавши найбільш поширені причини звичних втрат вагітності, поділили їх на три основні групи – залежні від аномалій розвитку плода, від неспроможності ендометрія до повноцінної імплантації та порушення взаємодії між зазначеними двома чинниками [15].

В основі цієї взаємодії лежить синтез цитокінів як здоровим ендометрієм, так й імунними клітинами. Провідну роль у цій взаємодії відіграють ІЛ-1, ІЛ-6, ІЛ-11, трансформівний фактор росту- $\beta$  та фактор пригнічення лейкемії, що мають прозапальну активність [16].

Дослідженнями S. Rajael et al. (2011) встановлено, що в ендометрії жінок з нормальною фертильною функцією вміст зазначених прозапальних чинників є значно вищим, ніж у пацієнок зі звичними втратами вагітності [17]. ІЛ-6 продукується клітинами ендометрія, його виділення значно активується саме під час імплантації, саме з його участю відбувається децидуалізація ендометрія, ремоделювання тканин, що лежить в основі формування плаценти [18].

Про подібність реакції імплантації та запалення свідчить, у тому числі, активна неоваскуляризація, рушійним чинником якої є ІЛ-8. Джерелом цього цитокіну, крім клітин ендометрія, є натуральні кілери внутрішньої оболонки матки. Окрім активної проангіогенної дії він стимулює експресію Fas-лігандів на поверхні клітин ендометрія [19]. Взаємодія цих рецепторів з білком Fas (представником родини фактора некрозу пухлин) активує апоптоз, а саме – зменшену здатність клітин ендометрія до апоптозу розглядають як один з провідних клітинних механізмів невиношування вагітності [20].

Особливий вид Т-хелперів, що експресує на своїй поверхні фактор Foxp3, отримав назву регуляторних Т1-клітин, або TReg. Основна їхня функція полягає в алорегуляції Т-хелперів, що під час вагітності реалізується відносним домінуванням Т2-клітин та посиленням синтезом протизапальних цитокінів – ІЛ-10 та TGF. Теоретичне значення цих клітин підтверджено в експерименті, у якому уведення чистої культури TReg попереджало викидні у мишей [21].

Провідну роль прозапальних факторів у пологовій діяльності підтверджує відома закономірність зростання ризику ПП на тлі специфічних та неспецифічних запальних процесів піхви, адже при цьому значення має і неадекватна стимуляція місцевих імунних механізмів [22].

Тим не менш інфекційний процес не є єдиним чинником, що провокує викид прозапальних факторів. Подібну реакцію спричинює різке зростання концентрації адренокортикотропного гормону, що підтверджує концепцію про роль стресу серед причин ПП, збільшення вмісту протеїну сурфактанта та механічне перерозтягнення матки [22].

Подальше прогресування пологів визначається взаємним потенціюванням цитокінів, зокрема виділенням найбільш значущих для скорочення матки ІЛ-1, ІЛ-8 та ІЛ-6, активацією циклооксигенази II типу, що запускає транспорт іонів кальцію всередину міоцита та посилює його здатність до скорочення, а також металопротеїназ – групи ферментів, які змінюють структуру колагену, що клінічно призводить до вкорочення та згладжування шийки матки [23].

M. Pandey et al. (2016) у дослідженні типу випадок-контроль вивчали поширеність поліморфізму генів Па та П $\beta$  у жінок з передчасним спонтанним розродженням. Вони встановили, що мутації обох генів у формі заміни цитозину на тимін у деяких положеннях є незалежним чинником ризику ПП у північній Індії [24]. Та сама група авторів подібну закономірність виявила і для поліморфізму ІЛ-10 та фактора некрозу пухлин [25, 26].

Особливу роль в ініціації та прогресуванні пологової діяльності відіграє ІЛ-8 – представник родини прозапальних цитокінів. Джерелом утворення цього цитокіну є різні клітини з імунокомпетентною активністю, локалізовані як у крові, так і в тканинах. На відміну від більшості інших інтерлейкінів, ІЛ-8 має обмежене поле дії – переважно це нейтрофільні гранулоцити. Саме активація цих клітин зумовлює їхню активну міграцію у місце виділення цитокіну (власне, у вогнище запалення). Тут нейтрофільні гранулоцити починають виділяти численні ферменти, які синтезуються в їхніх гранулах, що спричинює інтенсивну деструкцію компонентів сполучної тканини [27]. Було навіть запропоновано призначення антитіл до ІЛ-8 у якості терапевтичного заходу за наявності системних запальних захворювань з тяжким перебігом, а саме – гломерулонефриту, артритів та дерматитів. Попередження нейтрофілзалежного руйнування сполучної тканини продемонструвало клінічну ефективність в експерименті [28]. Проте до застосування таких засобів в акушерській практиці ще далеко.

Простагландини є ключовими учасниками міжклітинної взаємодії, зокрема – у реалізації процесів пологової діяльності. Концентрація Pgf2 $\alpha$  критично зростає в амніотичній рідині між 38-м та 41-м тижнями вагітності. Також встановлено кореляцію між недостатнім зростанням вмісту цього чинника та низькою оцінкою шийки матки за шкалою Бішопа при перенесеній вагітності. Рецептори до цього типу простагландинів виявлено у великій кількості у міометрії вагітної матки [27]. С. Xu et al. (2015) фіксували значне зростання вмісту простагландинів у пацієнок з ПРПО при недоношеній вагітності [29].

В експерименті стимуляцію утворення Pgf2 $\alpha$  амніоном досягають уведенням в амніотичну порожнину фільтрованої бактеріальної маси, отримуючи початок пологової діяльності.

Роль запальної реакції у розвитку передчасної пологової діяльності досліджено і на генетичному рівні. Оскільки інтенсивність імунної відповіді є різною у різних індивідуумів на один і той самий подразник, було ініційовано дослідження з позицій як цілого геному, так і окремих екзотів. Зокрема, на прикладі 40 тис.

білих жінок з ПП було виявлено більш високу частоту мутацій генів, що кодують будову білків, залучених у процес ініціації та пригнічення імунної відповіді.

Один з них – TOLL-рецептори, зокрема 10-й тип цих молекул. Розташовуючись на поверхні макрофагів, дендритних клітин, епітеліоцитів вистилки респіраторного та гастроінтестинального тракту, ці рецептори сприймають ліпополісахариди зруйнованої бактеріальної клітинної стінки, а також продукти клітинної загибелі – сечову кислоту, кристали холестеролу, екстрацелюлярний аденозинтрифосфат тощо.

Під час взаємодії цих молекул з TOLL-рецептором формується мультипротеїновий комплекс – інфлосома, яка через каспазу-1 стимулює утворення ІЛ-1 $\beta$ . Недостатнє метилювання в експерименті генів, що визначає будову цих рецепторів, спотворює їхню взаємодію як з інфекційними агентами, так і з сигналами небезпеки, які виникають при загибелі клітини або клітинному стресі. З цими самими генами пов'язаний підвищений ризик інших захворювань, в основі яких лежить спотворена імунна відповідь – пародонтит та запальна хвороба кишечника наприклад [30].

Доведено роль бактеріальної інфекції у патогенезі передчасної пологової діяльності, але невідомо достеменно, чи відіграє роль системність цього інфекційного процесу. Так, при мікробіологічних дослідженнях різного матеріалу, отриманого від породіль та новонароджених (материнська кров, півхові виділення, навколоплідна вода, плацента, пуповинна кров), отримували чисті культури або збудників, що передаються статевим шляхом, або коменсальної мікрофлори. Оскільки безпосередніх чинників, що провокують пологову діяльність, ці мікроорганізми не мають, а точно володіють здатністю різко посилювати продукування прозапальних чинників, то припускають, що саме це і є провідним механізмом. Це також може пояснювати недостатню ефективність антибактеріальних препаратів для попередження ПП [31].

Потужний вплив на синтез прозапальних цитокінів справляють також і віруси. Зокрема, у 40% зразків амніотичних вод від породіль з ПП виявлено геном аденовірусу (у групі своєчасних пологів – лише 20,5%) [33]. Проте попри таку закономірність чіткої кореляції між респіраторною вірусною інфекцією та передчасною пологовою діяльністю не виявлено. Це підтверджено і спонтанними глобальними епідеміологічними дослідженнями.

Так, епідемії 2005 та 2009 рр. вірусної атипової пневмонії демонстрували значне зростання частоти госпіталізації саме вагітних, тяжкої респіраторної недостатності та летального наслідку у вагітних, але не ПП [33]. А ще більш показовими є результати пандемії COVID-19. Численними дослідженнями встановлено, що попри очікуване зростання частоти ПП у вагітних на тлі інфекції, яке супроводжується надпотужним впливом на цитокінову регуляцію, такого ефекту не спостерігали [34,35].

З огляду на поширеність грибкової інфекції у вагітних, важливими є дослідження, присвячені

вивченню впливу *Candida alb.* на розвиток передчасної пологової діяльності. Такі дослідження лімітовані складністю отримання чистої культури *Candida alb.* з матеріалу, отриманого з порожнини матки, залежності між ним та передчасним розродження не виявлено [36].

Як вже було зазначено, запальна реакція не завжди є ідентичною інфекційному процесу. Зокрема, L. Gomez-Lopes et al. (2015) досліджували маркери клітинного старіння у плацентах від своєчасних та передчасних розроджень, урахувавши наявність спонтанної пологової діяльності. Вони відзначили, що у плацентах від породіль з спонтанним початком пологової діяльності, незалежно від терміну, знижена експресія одного з найпотужніших антионкогенів – P53. Саме цей антионкоген визначає захист від пухлинного росту. З мутацією гена, що кодує цей білок, або з порушенням його експресії пов'язують до 50% усіх випадків злоякісних новоутворень. Крім того, білок є однією з мішеней проонкогенів – чинників патогенезу онкогенних збудників, вірусу папіломи людини зокрема.

Механізм протионкогенної активності P53 полягає у пригніченні реплікації РНК. Під час порівняння зразків від жінок з передчасною пологовою діяльністю та своєчасними пологами саме передчасне розродження окреслило більш низькі значення білка P53. Інший маркер клітинного старіння – асоційована з клітинним старінням  $\beta$ -галактозидаза – навпаки, демонструє зростання концентрації при ПП, на відміну від плацент від своєчасних спонтанних пологів та розроджень без пологової діяльності.

Наведені чинники антипроліферативну регуляцію здійснюють шляхом пригнічення синтезу РНК. Припускають, що дисоціація маркерів клітинної проліферації та їхніх антагоністів є тригером запуску запальної реакції з подальшою пологовою діяльністю [37].

ПРПО є причиною третини всіх ПП [38]. Досі не існує остаточного погляду стосовно первинності запального ураження плодових оболонок при їхньому допологовому розриві. Kazım Uçkan et al. у 2022 р. оприлюднили результати дослідження, присвяченого прогностичному значенню різних маркерів, які традиційно використовують для виявлення запального процесу, щодо розвитку септичних ускладнень. З-поміж основних висновків: збільшення вірогідності запального ураження оболонок (ВР 1,6) при зростанні співвідношення концентрації нейтрофілівних гранулоцитів та лімфоцитів понад 2,82, синдрому дихальних розладів новонародженого при збільшенні тромбокрити понад 0,19 (ВР 3,9) [39].

Попри очікувальну тактику, яку обирають у разі ПРПО при недоношеній вагітності, спонтанний початок пологової діяльності є саме наслідком запальної реакції. Так, J. Sohn et al. (2022) оприлюднили результати аналізу залежності тривалості часу, що минув від розриву амніотичних оболонок до розродження у різні гестаційні терміни, від наявності запального процесу у хоріоні та амніоні.

Гістологічним критерієм запального процесу було виявлення скупчень 5 та більше нейтрофільних гранулоцитів у хоріоні або амніоні. По-перше, що меншим був гестаційний термін, то вищою була частота гістологічно підтверженого запального процесу – 59,5% у терміни менше 26 тиж, 47,4% – у 26–30 тиж, 25,1% – у 30–34 тиж. Наявність запального процесу значно зменшує тривалість очікувальної тактики [40].

Оскільки дискутабельним лишається питання первинності чи вторинності ПРПО стосовно інтраамніотичного запалення, тривають пошуки лабораторного критерію визначення такого запалення до появи клінічних симптомів. «Золотим стандартом» досі вважають виявлення в амніотичній рідині, отриманій шляхом амніоцентезу, підвищеного вмісту різних класів інтерлейкінів та металопротеїназ. Однак таке дослідження має численні етичні обмеження та досі не може бути впроваджене у рутинну клінічну практику.

Натомість J. Bask et al. (2023) дослідили сироваткову концентрацію кількох десятків молекул, відомих як білки гострої фази запалення, у вагітних з аналізом подальшого розвитку у них хоріоамніоніту. Серед усіх досліджених молекул можливу роль прогностичного фактора було встановлено для FCGR3A та гаптоглобіну. Перша молекула представляє собою трансмембранний глікопротеїн, рецептор IgG, який експресується на поверхні різних імунокомпетентних клітин та залучений до біологічно активних реакцій антитілозалежної цитотоксичності та фагоцитозу. Мутації, що призводять до підвищеної експресії цього чинника, лежать в основі аутоімунних захворювань, атипової запальної відповіді. Виявлено, що інтраамніотичне уведення ліпополісахариду, що є моделлю хоріоамніоніту, супроводжується істотним зростанням вмісту цього чинника [27, 41].

У дослідженні G. Mog et al. продемонстровано, що середній вміст FCGR3A у пацієнток з ПРПО, які у подальшому мали клінічні та гістологічні ознаки хоріоамніоніту, у кілька разів вище, ніж у жінок без цього ускладнення [42].

Гаптоглобін також належить до білків гострої фази, основним місцем його утворення є печінка, стимулюють його синтез всі фактори запального процесу – імуноглобуліни, прозапальні цитокіни тощо. Концентрація гаптоглобіну у плазмі крові зростає при інфекційних та злоякісних захворюваннях, цукровому діабеті. Але вирізняє гаптоглобін з-поміж інших білків гострої фази здатність до істотного зростання експресії у плаценті та вмісту у пуповинній крові плодів та новонароджених у жінок з хоріонічною інфекцією [40].

## ВИСНОВКИ

1. Саме недостатнє урахування ролі запальної реакції, зокрема – її системності у патогенезі передчасної пологової діяльності призвело до переоцінювання можливостей токолітичної терапії. Мета-аналізи зазначають, що застосування токолітиків, попри ефективне збільшення тривалості вагітності, не покращує стану та прогнозу для новонародженого.

Більшість токолітичних препаратів діють на частини міоцита, контакт з якими блокує його скорочення. Проте всі вони, за виключенням індометацину, не впливають на імунологічні причини розвитку передчасної пологової діяльності, а отже – не усувають їхньої дії на плід.

2. Запальна реакція не завжди має інфекційне походження, тому так само не віднайшла поширення тактика рутинного призначення антибактеріальних препаратів з метою попередження передчасних пологів. Наразі слід визнати, що потужні запальні процеси, що лежать в основі пологової діяльності, передчасної зокрема, у більшості випадків визначають невідворотність передчасного розродження.

Перспективними можна вважати дослідження з пошуку регуляції запальних механізмів для ведення пологової діяльності, але вони перебувають на ранніх теоретичних етапах. Для сучасного лікаря знання щодо системності запальної реакції має значення для розуміння причин швидкої генералізації процесу при хоріоамніоніті, вчасної діагностики та реагування, а також для визначення особливостей перебігу раннього неонатального періоду.

## Відомості про авторів

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

ORCID: 0000-0003-0424-8380

**Моцюк Юлія Богданівна** – канд. мед. наук, доц., кафедра акушерства та гінекології ім. І. Д. Ланового, Івано-Франківський національний медичний університет

ORCID: 0000-0001-7681-4455

**Амерханова Тетяна Вікторівна** – лікар-інтерн, акушер-гінеколог, ПВНЗ «Київський медичний університет»

ORCID: 0009-0006-3816-4838

## Information about the authors

**Zahorodnia Oleksandra S.** – MD, PhD, DSc, Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology N1, National Medical University named by O. Bogomolets, Kyiv; tel.: (050) 687-32-68. E-mail: gyner2007@gmail.com

ORCID: 0000-0003-0424-8380

**Motsyuk Yuliya B.** – MD, PhD, Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Ivano-Frankivsk National Medical University

ORCID: 0000-0001-7681-4455

**Amerkhanova Tetiana V.** – Resident of Obstetrics and Gynecology, Kyiv Medical University

ORCID: 0009-0006-3816-4838

## ПОСИЛАННЯ

- Belaya V, Zagorodnyaya A, Tsapenko T, Tymoshchuk K. Amniotic fluid glucose concentration as a marker of inflammation of the amniotic membranes during their premature rupture in preterm and full-term pregnancies. *Reprod Health Eastern Eur.* 2021;11(6):708-16.
- Kemp M., Musk G.C, Usuda H, Saito M Chapter 30 - Infection-Associated Preterm Birth: Advances From the Use of Animal Models. *Animal Models for the Study of Human Disease (Second Edition)*. Academic Press; 2017, p. 769-804. doi: 10.1016/B978-0-12-809468-6.00030-9.
- Onderdonk AB, Hecht JL, McElrath TF, Delaney ML, Allred EN, Leviton A; et al. *Am J Obstet Gynecol.* 2008;199(1):52. e10. doi: 10.1016/j.ajog.2007.11.068.
- Couceiro J, Matos I, Mendes JJ, Baptista PV, Fernandes AR, Quintas A. Inflammatory factors, genetic variants, and predisposition for preterm birth. *Clin Genet.* 2021;100(4):357-67. doi: 10.1111/cge.14001.
- Mosendz OV. Causes and clinic of very early premature birth. *Women's Reprod Health.* 2021;6(51):44-9. doi: 10.30841/2708-8731.6.2021.244377.
- Combs CA, Gravett M, Garite TJ, Hickok DE, Lapidus J, Porreco R, et al. Amniotic fluid infection, inflammation, and colonization in preterm labor with intact membranes. *Am J Obstet Gynecol.* 2014;210(2):125.e15. doi: 10.1016/j.ajog.2013.11.032.
- Nemoto T, Shibata Y, Inoue S, Igarashi A, Tokairin Y, Yamauchi K, et al. MafB enhances the phagocytic activity of RAW264.7 macrophages by promoting Fcγ3 expression. *Biochem Biophys Res Commun.* 2017;482(2):375-81. doi: 10.1016/j.bbrc.2016.11.070.
- Ozel A, Alici Davutoglu E, Yurtkal A, Madazi R. How do platelet-to-lymphocyte ratio and neutrophil-to-lymphocyte ratio change in women with preterm premature rupture of membranes, and threaten preterm labour? *J Obstet Gynaecol.* 2020;40(2):195-9. doi: 10.1080/01443615.2019.1621807.
- Akgun N, Namlı KM, Yuce E, Kalem Z, Aktas H. Correlations of maternal neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) and platelet to lymphocyte ratio (PLR) with birth weight. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2017;30(17):2086-91. doi: 10.1080/14767058.2016.1237497.
- Christoforaki V, Zafeiriou Z, Daskalakis G, Katasos T, Siristatidis C. First trimester neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) and pregnancy outcome. *J Obstet Gynaecol.* 2020;40(1):59-64. doi: 10.1080/01443615.2019.1606171.
- Mannaerts D, Heyvaert S, De Cordt C, Macken C, Loos C, Jacquemyn Y. Are neutrophil/lymphocyte ratio (NLR), platelet/lymphocyte ratio (PLR), and/or mean platelet volume (MPV) clinically useful as predictive parameters for preeclampsia? *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2019;32(9):1412-9. doi: 10.1080/14767058.2017.1410701.
- Elmaradny E, Alneel G, Alkhattaf N, AlGadri T, Albrikan N. Predictive values of combined platelet count, neutrophil-lymphocyte ratio, and platelet-lymphocyte ratio in preeclampsia. *J Obstet Gynaecol.* 2022 Jul;42(5):1011-7. doi: 10.1080/01443615.2021.1986476.
- Lin S, Zhang L, Shen S, Wei D, Lu J, Chen X, et al. Platelet parameters and risk of hypertension disorders of pregnancy: a propensity score adjusted analysis. *Platelets.* 2022;33(4):543-50. doi: 10.1080/09537104.2021.1945569.
- Lyubomirska KS, Syusyuka VG, Krut YuYa, Kirilyuk OD, Izbytska NG, Boguslavskaya NY, Babinchuk OV. Non-invasive prognostic markers of the risk of premature rupture of membranes in preterm pregnancy. *Women's Reprod Health.* 2022;4(59):23-9. doi: 10.30841/2708-8731.4.2022.262763.
- Margalioth EJ, Ben-Chetrit A, Gal M, Eldar-Geva T. Investigation and treatment of repeated implantation failure following IVF-ET. *Hum Reprod.* 2006;21(12):3036-43. doi: 10.1093/humrep/del305.
- Revel A. Defective endometrial receptivity. *Fertil Steril.* 2012;97(5):1028-32. doi: 10.1016/j.fertnstert.2012.03.039.
- Rajaei S, Zarnani AH, Jeedi-Tehrani M, Tavakoli M, Mohammadzadeh A, Dabagh A, et al. Cytokine profile in the endometrium of normal fertile and women with repeated implantation failure. *Iran J Immunol.* 2011;8(4):201-8.
- Singh M, Chaudhry P, Asselin E. Bridging endometrial receptivity and implantation: network of hormones, cytokines, and growth factors. *J Endocrinol.* 2011;210(1):5-14. doi: 10.1530/JOE-10-0461.
- Mor G, Cardenas I, Abrahams V, Guller S. Inflammation and pregnancy: the role of the immune system at the implantation site. *Ann N Y Acad Sci.* 2011;1221(1):80-7. doi: 10.1111/j.1749-6632.2010.05938.x.
- Panzan MQ, Mattar R, Maganhin CC, Simões Rdos S, Rossi AG, Motta EL, et al. Evaluation of FAS and caspase-3 in the endometrial tissue of patients with idiopathic infertility and recurrent pregnancy loss. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2013;167(1):47-52. doi: 10.1016/j.ejogrb.2012.10.021.
- Alijotas-Reig J, Llurba E, Gris JM. Potentiating maternal immune tolerance in pregnancy: a new challenging role for regulatory T cells. *Placenta.* 2014;35(4):241-8. doi: 10.1016/j.placenta.2014.02.004.
- Shimaoka M, Yo Y, Doh K, Kotani Y, Suzuki A, Tsuji I, et al. Association between preterm delivery and bacterial vaginosis with or without treatment. *Sci Rep.* 2019;9(1):509. doi: 10.1038/s41598-018-36964-2.
- Pandey M, Chauhan M, Awasthi S. Interplay of cytokines in preterm birth. *Indian J Med Res.* 2017;146(3):316-27. doi: 10.4103/ijmr.IJMR\_1624\_14.
- Pandey M, Awasthi S. Prognostic role of Interleukin-1  $\alpha$  and  $\beta$  gene polymorphisms in preterm birth. *Gene Reports.* 2016;112-7. doi: 10.1016/j.genrep.2016.04.008.
- Pandey M, Awasthi S, Singh U, Mahdi AA. Association of IL-10 Gene Polymorphism (-819C > T, -592C > A and -1082G > A) with Preterm Birth. *Indian J Pediatr.* 2018;85(2):93-101. doi: 10.1007/s12098-017-2496-9.
- Awasthi S, Pandey M. Association of TLR4 and TNF- $\alpha$  Gene Polymorphisms and TLR4 mRNA Levels in Preterm Birth in a Northern Indian Population. *Indian Pediatr.* 2019;56(3):202-4.
- Back JH, Kim SY, Gu MB, Kim HJ, Lee K, Lee J, Park KH. Proteomic analysis of plasma to identify novel biomarkers for intra-amniotic infection and/or inflammation in preterm premature rupture of membranes. *Scie reports.* 2023;13(1):5658. doi: 10.1038/s41598-023-32884-y.
- Lee SE, Park IS, Romero R, Yoon BH. Amniotic fluid prostaglandin F2 increases even in sterile amniotic fluid and is an independent predictor of impending delivery in preterm premature rupture of membranes. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2009;22(10):880-6. doi: 10.1080/14767050902994648.
- Xu C, You X, Liu W, Sun Q, Ding X, Huang Y, et al. Prostaglandin F2 $\alpha$  regulates the expression of uterine activation proteins via multiple signalling pathways. *Reproduction.* 2015;149(1):139-46. doi: 10.1530/REP-14-0479.
- Strauss JF 3rd, Romero R, Gomez-Lopez N, Haymond-Thornburg H, Modi BP, Teves ME, et al. Spontaneous preterm birth: advances toward the discovery of genetic predisposition. *Am J Obstet Gynecol.* 2018;218(3):294-314.e2. doi: 10.1016/j.ajog.2017.12.009.
- Payne MS, Bayatibojakhi S. Exploring preterm birth as a polymicrobial disease: an overview of the uterine microbiome. *Front Immunol.* 2014;5:595. doi: 10.3389/fimmu.2014.00595.
- Tsekoura EA, Konstantinidou A, Papadopoulou S, Athanasiou S, Spanakis N, Kafetzis D, et al. Adenovirus genome in the placenta: association with histological chorioamnionitis and preterm birth. *J Med Virol.* 2010;82(8):1379-83. doi: 10.1002/jmv.21820.
- Kouritis AP, Read JS, Jamieson DJ. Pregnancy and infection. *N Engl J Med.* 2014;370(23):2211-8. doi: 10.1056/NEJMra1213566.
- Wood R, Sinnott C, Goldfarb I, Clapp M, McElrath T, Little S. Preterm Birth During the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pandemic in a Large Hospital System in the United States. *Obstet Gynecol.* 2021;137(3):403-4. doi: 10.1097/AOG.0000000000004237.
- Sertel E, Demir M. Evaluation of the effects of COVID-19 disease and the trimester in which the disease is diagnosed on obstetric and neonatal outcomes: A retrospective cohort study. *J Obstet Gynaecol Res.* 2023;49(2):614-24. doi: 10.1111/jog.15510.
- DiGiulio DB, Romero R, Kusanovic JP, Gómez R, Kim CJ, Seok KS, et al. Prevalence and diversity of microbes in the amniotic fluid, the fetal inflammatory response, and pregnancy outcome in women with preterm pre-labor rupture of membranes. *Am J Reprod Immunol.* 2010;64(1):38-57. doi: 10.1111/j.1600-0897.2010.00830.x.
- Gomez-Lopez N, Romero R, Plazyo O, Schwenkel G, Garcia-Flores V, Unkel R, et al. Preterm labor in the absence of acute histologic chorioamnionitis is characterized by cellular senescence of the chorioamniotic membranes. *Am J Obstet Gynecol.* 2017;217(5):592.e17. doi: 10.1016/j.ajog.2017.08.008.
- Nadeau-Vallee M, Obari D, Beaudry-Richard A, Sierra EM, Beaulac A, Maurice N, et al. Preterm Birth and Neonatal Injuries: Importance of Interleukin-1 and Potential of Interleukin-1 Receptor Antagonists. *Curr Pharm Des.* 2017;23(40):6132-41. doi: 10.2174/1381612823666170825145114.
- Uçkan K, Başkıran Y, Çeleğen İ. Association of subclinical markers of inflammation with preterm premature rupture of membranes and adverse neonatal results: a case control study. *Arch Gynecol Obstet.* 2022;306(6):2063-8. doi: 10.1007/s00404-022-06756-1.
- Sohn JW, Choi ES, Park CW, Moon KC, Park JS, Jun JK. Preterm Labor and Preterm-PROM at a Lower Gestational Age Are Associated with a Longer Latency-to-Delivery Even in Patients with the Same Intensity of Intra-Amniotic Inflammation: «Carroll-Model» Revisited. *Life (Basel).* 2022;12(9):1329. doi: 10.3390/life12091329.
- Ettinger S. The Obese Gunshot Patient: Injury and Septic Shock. *Nutr Pathophysiol Obesity its Comorbidities.* 2017;27-54. doi: 10.1016/B978-0-12-803013-4.00002-8.
- Mor G, Kwon JY. Trophoblast-microbiome interaction: a new paradigm on immune regulation. *Am J Obstet Gynecol.* 2015;213(4 Suppl):S131-7. doi: 10.1016/j.ajog.2015.06.039.

Стаття надійшла до редакції 23.03.2023. – Дата першого рішення 29.03.2023. – Стаття подана до друку 08.05.2023

# Вагінальний гель PAPILOCARE® – запитання та відповіді

## ЩО МИ ПАМ'ЯТАЄМО, А ЩО СЛІД ПРИГАДАТИ ПРО ВІРУС ПАПІЛОМИ ЛЮДИНИ?

Вірус папіломи людини (ВПЛ, HPV) належить до найбільш поширених інфекцій, які передаються статевим шляхом. На сьогодні нараховують більше 120 видів ВПЛ, деякі з яких є канцерогенними «високого ризику» та призводять до розвитку злоякісних захворювань.

Вірус уражає кератиноцити шкіри або слизової оболонки і тим самим спричиняє розвиток бородавок, папілом, кондилом, а також раку. Найбільш поширеним шляхом передачі ВПЛ є статевий. Близько 80% жінок інфікуються принаймні одним штамом ВПЛ у певний момент свого життя.

У більшості випадків відбувається самовільна елімінація вірусу, і потреба у лікуванні відсутня. Тим не менш, слід пам'ятати, що при раку шийки матки у 50% випадків виявляють 16-й тип ВПЛ, у 10% – 18-й тип.

Реплікації ВПЛ в організмі людини та розвитку злоякісних захворювань на цьому фоні сприяють, перш за все, стани, які пов'язані зі зниженням імунітету. До них відносять інфікування вірусом імунодефіциту людини та синдром набутого імунодефіциту, хронічні захворюван-

ня, різноманітні інфекції, цукровий діабет, нездоровий спосіб життя, а також стрес та виснаження організму.

Особливо актуальним у сучасних умовах є стан здоров'я населення України, порушення якого відбувається внаслідок війни. Гострий та хронічний стрес, посттравматичний стресовий розлад, погіршення ментального здоров'я відзначається у переважній більшості населення. Погіршення психологічного здоров'я часто призводить до загострення хронічних захворювань та зниження імунітету.

За наявності стресу відбувається активація так званих гормонів стресу, провідним з яких є кортизол. Тривале зростання рівня кортизолу, яке відбувається на фоні довготривалих стресових станів, призводить до тривалої імуносупресивної дії та зниження загального імунітету, а це своєю чергою робить організм людини більш уразливим до збудників різних хвороб.

Тому і постає питання: чи доцільно дотримуватися очікуваної тактики за наявності інфікування ВПЛ, особливо високоонкогенним типом, у пацієнтів на фоні тривалих стресових розладів?

## ЯКІ ОСНОВНІ ФАКТОРИ ВПЛИВАЮТЬ НА ВИВЕДЕННЯ АБО СТІЙКІСТЬ HPV?

Експерти вважають, що з виведенням та стійкістю HPV і його здатністю до колонізації клітин шийки матки можуть бути пов'язані чотири обставини.

- Генотип вірусу [1]
- Гістологічна структура шийки матки [2, 3]
- Стан вагінальної мікробіоти [4]

- Локальний імунний статус господаря [5].

Отже, ми припускаємо, що позитивне втручання у три змінювані обставини, зазначені вище, може стати новою стратегією профілактики та лікування передракових станів у HPV-позитивних жінок.

### Посилання

1. De Sanjosé S, Brotons M, Pavón MA. The natural history of human papillomavirus infection. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2018;47:2-13. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2017.08.015.
2. Egawa N, Griffin H, Doorbar J. Human Papillomaviruses. *Human Papillomaviruses. Epithelial Tropisms and the development of Neoplasia. Viruses.* 2015;7(7):3863-90. doi: 10.3390/v7072802.
3. Trejo SOA, Solórzano CJM, Lopez VJL, Silva RDG, García MMC, Tolentino LJA, et al. Ectropión cervical: factor de riesgo para lesiones precursoras y cáncer cervicouterino. *Arch Med Actual Trac Gen Inf.* 2014;6(11).
4. Audirac-Chalifour A, Torres-Poveda K, Bahena-Román M, Téllez-Sosa J, Martínez-Barnetche J, Cervical Microbiome and Cytokine Profile at Various Stages of Cervical Cancer: A Pilot Study. *PLoS One.* 2016;11(4):0153274. doi: 10.1371/journal.pone.0153274.
5. Stensen S, Kjaer SK, Jensen SM, Frederiksen K, Junge J, Iftner T et al. Factors associated with type-specific persistence of high-risk human papillomavirus infection: A population-based study. *Int J Cancer.* 2016;15;138(2):361-8. doi: 10.1002/ijc.29719.

## ЧИ МОЖЕТЕ ВИ ПОЯСНИТИ КОНЦЕПЦІЮ РЕЕПІТЕЛІЗАЦІЇ ШИЙКИ МАТКИ ТА ЇЇ РОЛЬ У РОЗВИТКУ HPV-ІНФЕКЦІЇ?

Епітеліальні клітини виконують функцію першої лінії оборони шляхом створення фізичного бар'єра для патогенних мікроорганізмів, алергенів та токсичних частинок з навколишнього середовища, забезпечуючи безперервний захист. При порушенні цілісності епітелію існує підвищений ризик розвитку патології [1].

Шийка матки має дуже нестабільну гістологічну структуру з постійним конфліктом між вагінальним

багатошаровим плоским епітелієм та ендоцервікальним циліндричним залозистим епітелієм. Під останнім знаходяться так звані резервні клітини. Ці клітини здатні рости та частіше диференціюватися у зрілі форми, тобто плоский епітелій. Цей процес має назву «метаплазія» та забезпечує створення більш-менш великої зони, визначеної як зона трансформації шийки матки [2].

HPV потребує клітин з мітотичною активністю для інтеграції. Такі зони трансформації відповідають цій умові, оскільки метою явищ метапластичної реепітелізації є відновлення плоского епітелію [3]. Зони трансформації мають більший розмір у жінок з підвищеною сексуальною активністю, з гормональною контрацепцією, ВМС, у жінок з дітьми та у жінок з позаматковою вагітністю.

Відповідно шийка матки з належним рівнем епітелізації плоским епітелієм та обмеженою або відсутньою зоною трансформації не є сприятливим середовищем для клітинної колонізації та потенційної онкогенної активності (HPV) [1].

### Посилання

1. Chow LT, Broker TR, Steinberg BM. The natural history of human papillomavirus infections of the mucosal epithelia. *APMIS* 2010;118:422-49. doi: 10.1111/j.1600-0463.2010.02625.x.
2. Moscicki AB, Schiffman M, Burchell A, Albero G, Giuliano AR, Goodman MT, et al. Updating the natural history of human papillomavirus and anogenital cancers. *Vaccine*. 2012;30(5):24-33. doi: 10.1016/j.vaccine.2012.05.089.
3. Egawa N, Griffin H, Doorbar J. Human Papillomaviruses. *Human Papillomaviruses. Epithelial Tropisms and the development of Neoplasia. Viruses*. 2015;7(7):3863-90. doi: 10.3390/v7072802.

*Див. додаткову інформацію щодо концепції реепітелізації за адресою:*

- Naukova broshura 1: Ekspertnyy zvit – Vaginal'nyy gel Papilocare® – Doktor Khavêr Kortés Bordoy, s. 8–11.

## ЯКИЙ ЗВ'ЯЗОК ІСНУЄ МІЖ МІКРОБІОТОЮ ТА НРВ-ІНФЕКЦІЄЮ?

Мікробіота – це набір мікроорганізмів, що постійно існують у різних тканинах та органах людського організму. У деяких випадках вони виконують особливі функції, що відіграють фундаментальну роль у здоров'ї людини. Зокрема, вагінальна мікробіота складається з великої кількості видів *Lactobacilli*, баланс та різноманітність яких можуть впливати на локальний імунний

статус і навпаки. Останні дані чітко демонструють, що цей баланс визначає патогенез HPV при раку шийки матки. Чим більших змін зазнає мікробіота (підвищення різноманітності мікроорганізмів та зниження концентрації *Lactobacilli*), тим вищою є імовірність стійкості HPV-інфекції та рівень тяжкості спричинених нею уражень [1–6].

### Посилання

1. Audirac-Chalifour A, Torres-Poveda K, Bahena-Rom n M, T Illez-Sosa J, Mart nez-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.
2. Usyk M, Zolnik CP, Castle PE, Porras C, Herrero R, Gradissimo A, et al. Cervicovaginal microbiome and natural history of HPV in a longitudinal study. *PLoS Pathog*. 2020;16(3):e1008376. doi: 10.1371/journal.ppat.1008376.
3. De Seta F, Campisciano G, Zanotta N, Ricci G, Comar M. The Vaginal Community State Types Microbiome-Immune Network as Key Factor for Bacterial Vaginosis and Aerobic Vaginitis. *Front. Microbiol*. 2019; 10:2451. doi: 10.3389/fmicb.2019.02451.
4. Chee WJY, Chew SY, Than LTL. Vaginal microbiota and the potential of Lactobacillus derivatives in maintaining vaginal health. *Microb Cell Fact*. 2020;19:203. doi: 10.1186/s12934-020-01464-4.
5. 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.
6. Zhou ZW, Long HZ, Cheng Y, Luo HY, Wen DD, Gao LC. From Microbiome to Inflammation: The Key Drivers of Cervical Cancer. *Front Microbiol*. 2021;12:767931. doi: 10.3389/fmicb.2021.767931.

## ЩО ОЗНАЧАЄ КОНЦЕПЦІЯ ЛОКАЛЬНОГО ІМУННОГО СТАТУСУ? [1–6]

Порушення загального імунітету підвищує ризик інфекцій, у тому числі HPV. Відомо, що пацієнти з імунodefіцитом мають високий ризик розвитку уражень, пов'язаних з HPV.

Окрім того, дія локального імунітету людини має критичне значення для інфекції HPV. HPV-інфекція створює локальне «незапальне» мікросередовище, що ускладнює її виявлення, атаку та знищення локальною імунною системою.

Локальний імунний статус людини є однією з 3 змінюваних обставин, що можуть бути пов'язані з ви-

веденням або стійкістю HPV [1]. Окрім того, останні дані свідчать про значну кореляцію між локальним імунodefіцитом у жінок та стійкістю генотипів з високим рівнем ризику HPV.

Стимулювання локального імунітету у зоні дії HPV може бути хорошою стратегією для очищення від вірусу. Таку стимуляцію можна забезпечити шляхом безпосереднього впливу або покращення вагінального здоров'я (епітелізація та мікробіота), що відновлює природні умови, необхідні для протидії «незапальному» середовищу, створеному HPV.

### Посилання

1. Hu Z, Ma D. The precision prevention and therapy of HPV-related cervical cancer: new concepts and clinical implications. *Cancer Med*. 2018;7(10):5217-36. doi: 10.1002/cam4.1501.
2. Moscicki AB, Schiffman M, Burchell A, Albero G, Giuliano AR, Goodman MT, et al. Updating the natural history of human papillomavirus and anogenital cancers. *Vaccine*. 2012;30(5):24-33. doi: 10.1016/j.vaccine.2012.05.089.
3. Wira CR, Grant-Tschudy KS, Crane-Godreau MA. Epithelial cells in the female reproductive tract: a central role as sentinels of immune protection. *Am J Reprod Immunol*. 2005;53(2):65-76. doi: 10.1111/j.1600-0897.2004.00248.x.



4. World health organization. Human papillomavirus (HPV) and cervical cancer [Internet]. Geneva: WHO; 2017. Available from: Human papillomavirus (HPV) and cervical cancer (who.int).
5. Li Y, Yu T, Yan H, Li D, Yu T, Yuan T, et al. Vaginal Microbiota and HPV Infection: Novel Mechanistic Insights and Therapeutic Strategies. *Infect Drug Resist.* 2020;30(13):1213-20. doi: 10.2147/IDR.S210615.
6. Stensen S, Kjaer SK, Jensen SM, Frederiksen K, Junge J, Iftner T et al. Factors associated with type-specific persistence of high-risk human papillomavirus infection: A population-based study. *Int J Cancer.* 2016;138(2):361-8. doi: 10.1002/ijc.29719.
7. Amador-Molina A, Hernández-Valencia F, Lamoyi E, Contreras Paredes A, Lizano M. Role of Innate Immunity against Human Papillomavirus (HPV). *Infections and Effect of Adjuvants in Promoting Specific Immune Response.* 2013;5:2624-42.

## ЯК МОЖНА ПОЯСНИТИ МЕХАНІЗМ ДІЇ ВАГІНАЛЬНОГО ГЕЛЮ PAPILOCARE®?

Слизові бар'єри (наприклад цервіковагінальна слизова оболонка) становлять першу лінію захисту тіла від зовнішніх патогенів і утворюються епітеліальними клітинами та речовинами, що виділяються ними. У здоровому мікро-середовищі щільні зв'язки у параклітинному просторі та наявність слизу на поверхні епітелію запобігають потраплянню зовнішніх мікроорганізмів (таких, як віруси та бактерії) і токсинів до тканини. Порушення регуляції цієї функції захисного бар'єра може призвести до захворювання, а також до втрати бар'єра у процесі захворювання, перешкоджаючи природному процесу загоєння [1].

Вагінальний гель Papilocare® – це медичний виріб класу Па, що означає, що він, за визначенням, виконує свою основну призначену дію всередині або на людському тілі не за рахунок фармакологічних, імунологічних або метаболічних засобів, але такі засоби можуть сприяти його дії [2].

Вагінальний гель Papilocare® створює на шийці матки мукоадгезивну плівку, що виконує функцію захисного бар'єра проти інтеграції HPV та відповідно запобігає виникненню нових уражень у зоні трансформації шийки матки [3]. Одночасно цей мукоадгезивний гель поєднує в собі вибрані інгредієнти, що синергетично діють на 3 змінювані фактори, пов'язані з виведенням або стійкістю HPV:

**1. Гістологічна структура ектоцервіксу.** HPV потребує клітин з мітотичною активністю для інтеграції. Клітини у «зоні трансформації» шийки матки у процесі метапластичної реепітелізації відповідають цій умові та є ідеальними клітинами для закріплення HPV [4]. Відповідно шийка матки з належним рівнем епітелізації плоским епітелієм та обмеженими або відсутніми зонами трансформації не є сприятливим середовищем для клітинної колонізації HPV. Вагінальний гель Papilocare® сприяє цервіковагінальній реепітелізації та зволоженню, допомагаючи підтримувати та/або відновлювати цілісність епітелію [5, 6].

**2. Стан балансу вагінальної мікробіоти** [7, 8]. Вагінальна мікробіота, очевидно, відіграє важливу роль у набутті та персистенції HPV у людській піхві. Існують дані, які переконаливо свідчать про те, що більш висока різноманітність вагінальної мікробіоти означає нижчу частку *Lactobacillus spp.* та більш високий рівень серйозності патологічної ситуації шийки матки.

Наявні дані свідчать про те, що дисбаланс вагінальної мікробіоти може призвести до погіршення цілісності епітелію шийки матки та вагінального імунного статусу. Вагінальний гель Papilocare® забезпечує баланс мікробіоти шляхом сприяння корисним видам (підвищення концентрації *Lactobacilli* у цілому та виду *crispatus* зокрема) та протидії патогенним/умовно-патогенним видам [9, 10].

**3. Локальний імунний статус господаря.** Вірус HPV створює «незапальне» мікросередовище, що ускладнює його виявлення імунною системою та відповідно перешкоджає імунній реакції [11]. За рахунок спільного впливу на реепітелізацію шийки матки та перебалансування вагінальної мікробіоти вагінальний гель Papilocare® забезпечує відновлення оптимального середовища для протидії створеному HPV «незапальному» середовищу з боку природного локального імунітету.

У підсумку, вагінальний гель Papilocare® формує мукоадгезивну плівку, що виконує функцію захисного бар'єра проти інтеграції HPV, та запобігає виникненню нових уражень у зоні трансформації шийки матки. Окрім того, така захисна плівка дозволяє інгредієнтам вагінального гелю Papilocare® діяти синергетично, приводить до реепітелізації цервіковагінальної слизової оболонки та перебалансування вагінальної мікробіоти. Це створює оптимальні умови для очищення від HPV та усунення уражень шийки матки за рахунок природних процесів [5, 6].

## Посилання

1. Herfs M, Hubert P, Moutschen M, Delvenne P. Mucosal junctions: open doors to HPV and HIV infections? *Trends Microbiol.* 2011;19(3):114-20. doi: 10.1016/j.tim.2010.12.006.
2. Papilocare® Vaginal Gel. What is Papilocare® Vaginal Gel? [Internet] Available from: <https://www.papilocare.com/copy-of-epidemiology>.
3. Instructions for use of Papilocare® [Internet]. 2022. Available from: <https://pharmedio.pl/wp-content/uploads/2022/04/Ulotka-zbiorca.pdf>.
4. Egawa N, Egawa K, Griffin H, Doorbar J. Human Papillomaviruses; Epithelial Tropisms, and the Development of Neoplasia. *Viruses.* 2015;16(7):3863-90. doi: 10.3390/v7072802.
5. Serrano L, López AC, González SP, Palacios S, Dexeus D, Centeno-Mediavilla et al. 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;1;25(2):130-6. doi: 10.1097/LGT.0000000000000596.
6. Criscuolo AA, Sesti F, Piccione E, Mancino P, Belloni E, Gullo C, et al. Therapeutic Efficacy of a Coriolus versicolor-Based Vaginal Gel in Women with Cervical Uterine High-Risk HPV Infection: A Retrospective Observational Study. *Adv Ther.* 2021;38(2):1202-11. doi: 10.1007/s12325-020-01594-6.
7. Audirac-Chalifour A, Torres-Poveda K, Bahena-Román M, Téllez-Sosa J, Martínez-Barnette 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.
8. 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.
9. 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;17:21. doi: 10.1186/s12905-017-0374-2.
10. Serrano L, González S, Gálvez J, Rodríguez Nogales A, Vezza T, Garrido Mesa J, et al. Effect of a Coriolus Versicolor Based Vaginal Gel in HPV+ Women With No Colposcopy Cervical Lesions. A Pilot Study. *J Low Genit Tract Dis.* 2018;22(2S):44. doi: 10.1097/LGT.0000000000000596.
11. Amador-Molina A, Hernández-Valencia F, Lamoyi E, Contreras-Paredes A, Lizano M. Role of Innate Immunity against Human Papillomavirus (HPV) Infections and Effect of Adjuvants in Promoting Specific Immune Response. *Viruses.* 2013; 5:2624-42. doi: 10.3390/v5112624.

## ЯКІ ОСНОВНІ КОМПОНЕНТИ ВХОДЯТЬ ДО СКЛАДУ ВАГІНАЛЬНОГО ГЕЛЮ PAPILOCARE®?

Основними інгредієнтами препарату є [1]:

- Компоненти, що забезпечують формування мукоадгезивного гелю на цервіковагінальній слизовій оболонці, у результаті чого на ній утворюється захисна плівка, яка сприяє реалізації захисної функції продукту.
- Гіалуронова кислота і ніосомі кемферолу зі зволожувальною дією для забезпечення еластичності тканин.
- Ніосомі β-глюкану та магнололу, антиоксидантні властивості яких підтримують структуру та природню функціональність шкіри та слизових оболонок.
- Фітосоми *Centella asiatica*, що усувають ураження слизової оболонки.
- Екстракт *Coriolus versicolor* з ефектом реепітелізації та усунення цервіковагінальних уражень та мікропошкоджень.
- Екстракт німу з пом'якшувальними властивостями, що сприяють природному процесу загоєння.
- BioEcolia®, пребіотик, що стимулює ріст корисної бактеріальної флори та відновлює баланс мікробіоти у цервіковагінальній зоні.
- Екстракт алое вера з ефектом зволоження, реепітелізації та відновлення епітелію цервіковагінальної зони.

### Посилання

1. Instructions for use of Papilocare® [Internet]. 2022. Available from: <https://pharmedio.pl/wp-content/uploads/2022/04/Ulotka-zbiorcza.pdf>.

## ЧИ ЕФЕКТИВНИЙ ВАГІНАЛЬНИЙ ГЕЛЬ PAPILOCARE® ПРОТИ ВСІХ ГЕНОТИПІВ HPV?

Так, клінічні випробування та обсерваційні дослідження проводили із залученням пацієнтів, інфікованих усіма генотипами HPV. Переваги, що спостерігалися в опублікованих результатах клінічного випробування PALOMA [1] та у результатах обсерваційного дослідження PAPILOBS [2, 3], представлених

на різноманітних конференціях, стосуються як усього населення, так і підгруп населення з високим ризиком HPV. Аналогічно позитивні результати спостерігалися у пацієнтів, інфікованих вірусами з високим рівнем ризику, у межах незалежних обсерваційних випробувань [4, 5].

### Посилання

1. Serrano L, López AC, González SP, Palacios S, Dexeus D, Centeno-Mediavilla C, et al. 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;25(2):130-6. doi: 10.1097/LGT.0000000000000596.
2. Clinicaltrials.gov. Investigation to Evaluate PAPILOCARE® VAGINAL GEL Effect on Normalization of Cervix Cytological Alterations Caused by HPV. (PAPILOBS) NCT04199260 [Internet]. 2021. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04199260>.
3. Cortes J, de Santiago J, Kos A, Lago G, Espinosa MA, et al. Effectiveness of a multicomponent vaginal gel based on Coriolus versicolor in the treatment of cervical mucosa with lesions caused by HPV. Intermediate results of the analysis within the observational study [excerpt No. 0565]. European Research Organization on Genital Infection and Neoplasia (EUROGIN) [Internet]. 2019 Dec 4-7, Monaco. Monaco: EUROGIN; 2019. Available from: <https://www.eurogin.com/content/dam/Informa/eurogin/2019/pdf/EUROGIN%202019-Abstracts-FC.pdf>.
4. Data in the file.
5. Riera M, Rupérez B, Lázaro I, Felgueroso A, Fontanet E, Tena Y. Coriolus versicolor vaginal gel in the treatment of high-risk positive HPV patients. [Abstract- 00099] [Internet]. European Research Organization on Genital Infection and Neoplasia (EUROGIN). 2018 Dec 2-5, Lisbon. Lisbon: EUROGIN. Available from: <https://www.eurogin.com/content/dam/Informa/eurogin/2018/pdf/Abstracts-Part3.pdf>.

## ЯК ЗАСТОСОВУВАТИ ВАГІНАЛЬНИЙ ГЕЛЬ PAPILOCARE®? ЯКА ТРИВАЛІСТЬ ЛІКУВАННЯ HPV-ПОЗИТИВНИХ ПАЦІЄНТОК БЕЗ УРАЖЕНЬ?

### Як застосовувати [1]

- Перший місяць: пацієнтки мають застосовувати вагінальний гель Papilocare® 21 день поспіль. Потім застосування припиняють на 7 днів (або протягом менструального періоду).
- З 2-го до 6-го місяця (наступні 5 місяців): рекомендується використовувати 1 канюлю кожні два дні до закінчення 6-місячного періоду лікування (за винятком менструального періоду).
- Рекомендується починати лікування негайно після менструального періоду.

- Вагінальний гель Papilocare® Vaginal Gel бажано застосовувати перед сном.
- Незастосування вагінального гелю Papilocare® під час менструації рекомендується для зручності пацієнток. Клінічної несумісності не виявлено.

### Тривалість лікування [1]

Звичайна тривалість лікування становить 6 місяців. Дотримання тривалості лікування має важливе значення для досягнення очікуваних результатів. У разі, якщо елімінації HPV не підтверджено, рекомендується провести ще один шестимісячний цикл лікування, залежно від критеріїв лікаря.

### Посилання

1. Papilocare® Vaginal Gel. What it Papilocare® Vaginal Gel? [Internet] Available from: <https://www.papilocare.com/copy-of-epidemiology>.

**ЯКЩО ПАЦІЄНТКА НRV-ПОЗИТИВНА, АЛЕ УРАЖЕННЯ ВІДСУТНІ, СКІЛЬКИ ЦИКЛІВ ЛІКУВАННЯ ВАГІНАЛЬНИМ ГЕЛЕМ PAPILOCARE® СЛІД ПРОВЕСТИ ДЛЯ ПРОФІЛАКТИКИ УРАЖЕНЬ ВІД ІНШИХ ТИПІВ НRV? ЦЕ РАЗОВИЙ ЦИКЛ ЛІКУВАННЯ ЧИ ЙОГО СЛІД ПЕРІОДИЧНО ПОВТОРЮВАТИ (ЩОРОКУ ТА ІН.)?**

Уповноважена організація дозволила використовувати препарат для профілактики уражень шийки матки у НRV-позитивних пацієнок без уражень. Режим і тривалість лікування такі самі, як при лікуванні уражень (6 місяців) [1].

Якщо після першого разу вірус зберігається, можна провести ще один повний шестимісячний цикл аналогічно до першого (перший місяць – щодня, наступні

місяці – кожні два дні). Схема обсерваційного дослідження PAPILOBS (clinicaltrial.gov NCT04199260) [2] передбачає другий шестимісячний курс лікування негайно після першого циклу для пацієнтів, у яких не досягнуто терапевтичної мети за перші 6 місяців. На сьогодні остаточні попередні результати підтверджують результати такого режиму [3].

**Посилання**

1. Data in the file.
2. Clinicaltrial.gov. Investigation to Evaluate PAPILOCARE® VAGINAL GEL Gel Effect on Normalization of Cervix Cytological Alterations Caused by HPV. (PAPILOBS) NCT04199260 [Internet]. 2021. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04199260>.
3. Gaslain Y, Cortés J, De Santiago J, et al. 698 Real-world efficacy of a multicomponent vaginal gel based on Coriolus versicolor in the treatment of high-risk patients with HPV: results of the PAPILOBS study. Int J Gynecol Cancer. 2021;31:A314.

*Інформацію надано компанією Procare Health Iberia S.L. (Іспанія)  
Адаптовано Л.В. Пахаренко*

# ВИМОГИ ДО ПОДАВАННЯ НАУКОВИХ СТАТЕЙ

Редакція приймає на розгляд статті за умови, що:

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

Під час подання статті до журналу автори повинні підтвердити її відповідність усім встановленим вимогам, зазначеним нижче. У разі виявлення невідповідності поданої роботи до пунктів цих вимог редакція повертатиме авторам матеріали на доопрацювання.

Стаття подається до редакції українською та англійською мовами як файл у форматі Microsoft Word .docx, доданий до електронного листа. Стаття англійською мовою публікується без перекладу на українську мову. Рукопис має бути набраний у Microsoft Word, формат листа 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 десятична 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 переконатися, що дані у таблицях відповідають

тим, які зазначені у відповідних місцях у тексті.

- Підсумкові суми необхідно складати коректно, а відсотки – правильно розраховувати.
- Назви стовпців і рядків повинні відповідати їхньому змісту, текст подається без скорочень.
- Примітки до таблиці розміщуються під таблицею.

## Резюме

До статті додаються резюме українською та англійською мовами. Резюме на всіх мовах обов'язково містять назву статті (малими літерами, починаючи з великої), автора/авторів (ініціали та прізвище), назви організації (повні, без аббревіатур), місто, країна, ключові слова. Обсяг резюме має становити не менше ніж 1800 знаків.

Текст резюме є самостійним і повноцінним джерелом інформації з коротким і послідовним викладенням матеріалу публікації, що висвітлює зміст статті. Посилання на джерела літератури, рисунки і таблиці у резюме недопустимі.

- Резюме для оригінальних статей повинні бути структурованими з наступними підзаголовками: мета дослідження, матеріали та методи, результати, заключення та ключові слова.
- Структурування резюме оглядових статей не вимагається.
- Резюме статей, присвячених опису клінічних випадків, можуть бути структурованими з наступними підзаголовками: вступ, клінічний випадок, заключення, ключові слова.

## Список літератури

- Список літератури наводиться латиницею. Джерела на українській та російській мовах наводяться у тому написанні, як вони зазначені та реєструються на англійських сторінках сайтів журналів. **Якщо джерело не має назви англійською мовою – воно наводиться транслітерацією.**
- Оформлення списку літератури здійснюється відповідно до стилю Vancouver (Ванкуверський) **англійською мовою.**
- Посилання в тексті наводяться у квадратних дужках, повний бібліографічний опис джерела у списку літератури в порядку згадування у 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, симпозиумах 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. Плернутливість до діючих речовин або до будь-якого компонента вакцини. Особам, у яких розвиваються симптоми, які свідчать про плернутливість після введення дози препарату Гардасил, введення наступної дози вакцини протипоказано. Як і щодо інших вакцин, застосування вакцини Гардасил потрібно відкласти у разі наявності у пацієнта гострого захворювання, що супроводжується лихоманкою. Спосіб застосування та дози. Вакцину слід вводити шляхом внутрішньом'язової ін'єкції. Препарат не можна вводити внутрішньовенно. Дозування. Діти віком від 9 до 13 років включно: Гардасил можна застосовувати за схемою із двох доз (по 0,5 мл: 0 та 6 місяців). Якщо другу дозу вводять раніше, ніж через 6 місяців після першої, то слід обов'язково ввести третю дозу. Діти віком від 14 років і дорослі: Гардасил слід застосовувати за тридозовою схемою (0,5 мл: 0, 2 та 6 місяців). Найбільш поширені побічні реакції. Частота побічних реакцій встановлена як: дуже часто (≥ 1/10): еритема, біль, набряк у місці ін'єкції, головний біль; часто (від ≥ 1/100 до < 1/10): нудота, біль 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).