

Reproductive health

SCIENTIFIC-PRACTICAL JOURNAL



Репродуктивне здоров'я жінки

НАУКОВО-ПРАКТИЧНИЙ ЖУРНАЛ

№5 (68) '2023

of Woman

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

СУЧАСНІ СВІТОВІ ТЕНДЕНЦІЇ
ВИВЧЕННЯ ЕТІОЛОГІЇ,
ПАТОГЕНЕЗУ, ДІАГНОСТИКИ
ТА ЛІКУВАННЯ ХРОНІЧНОГО
ЕНДОМЕТРИТУ

7

ВПЛИВ ПЕРЕНЕСЕНОЇ ПІД ЧАС
ВАГІТНОСТІ КОРОНАВІРУСНОЇ
ХВОРОБИ НА ПЕРЕБІГ ГЕСТАЦІЇ
ТА ЗМІНИ ОСНОВНИХ БІОТОПІВ
ОРГАНІЗМУ ЖІНКИ

20

СУЧАСНИЙ ПІДХІД
ДО ТРАНСФУЗІЙНОЇ ТЕРАПІЇ
МАСИВНИХ КРОВОТЕЧ
ЗА НАЯВНОСТІ АНОМАЛЬНО
ІНАВАЗИВНОЇ ПЛАЦЕНТИ

39

БІОЦЕНОЗ ПІХВИ ТА СУЧАСНІ
ПІДХОДИ ДО КОРЕКЦІЇ
ВАГІНАЛЬНИХ ДИСБІОЗІВ

69





PAPILOCARE®

Вагінальний гель

НАСТАВ ЧАС ПРОТИДІЯТИ ВПЛ



Перша терапія з підтвердженими клінічними даними, призначена для запобігання та лікування ВПЛ-залежних захворювань шийки матки[◇]

ЛИСТОК-ВКЛАДКА ДО ВАГІНАЛЬНОГО ГЕЛЮ PAPILOCARE:

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

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

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

СПОСІБ ЗАСТОСУВАННЯ: Тривалість лікування становить 6 місяців, але може бути збільшена за призначенням лікаря. Для отримання бажаних результатів важливо пройти повний курс лікування. Починати лікування рекомендується після менструації. Перший місяць: Слід застосовувати одну канюлю на добу впродовж 21 дня поспіль, а потім зробити перерву на наступні 7 днів. Наступні місяці (з 2-го по 6-й місяць): Слід застосовувати одну канюлю через день впродовж 21 дня. Рекомендація 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.

ВИРОБИТЕЛЬ: PROCARE HEALTH IBERIA, S.L. Avda. Miguel Hernández 21, Bajo 46450 Benifaió (Valencia) Spain ПРОКЕР ХЕЛС ІБЕРІЯ, С.Л. Авда. Мігюель 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

5 (68)/2023

ЗАСНОВНИКИ

НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ імені П.Л. ШУПИКА

ДЕРЖАВНА УСТАНОВА
«ІНСТИТУТ ПЕДІАТРІЇ, АКУШЕРСТВА
І ГІНЕКОЛОГІЇ імені АКАДЕМІКА
О.М. ЛУК'ЯНОВОЇ НАЦІОНАЛЬНОЇ
АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ»

ВСЕУКРАЇНСЬКА ГРОМАДСЬКА ОРГАНІЗАЦІЯ
«АСОЦІАЦІЯ ПЕРИНАТОЛОГІВ УКРАЇНИ»

ГРОМАДСЬКА ОРГАНІЗАЦІЯ
«ВСЕУКРАЇНСЬКА АСОЦІАЦІЯ БЕЗПЕРЕРВНОЇ
ПРОФЕСІЙНОЇ ОСВІТИ ЛІКАРІВ ТА ФАРМАЦЕВТІВ»

*Згідно з наказом Міністерства освіти і науки України
24.09.2020 № 1188 науково-практичний журнал
«Reproductive Health of Woman» включено до Категорії «Б»
Переліку наукових фахових видань України в яких можуть
публікуватися результати дисертаційних робіт на здобуття
наукових ступенів доктора наук, кандидата наук та ступеня
доктора філософії*

*Журнал «Reproductive Health of Woman» реферується
Інститутом проблем реєстрації інформації
НАН України*

*Журнал «Reproductive Health of Woman» включено
у реферативну базу «Україніка наукова», а також
у міжнародні наукові реферативні бази, електронні
пошукові системи, інтернет каталоги та бібліотеки.*

*Статтям журналу «Reproductive Health of Woman»
присвоюється DOI*

РЕКОМЕНДОВАНО

Затверджено до публікації вченою радою НУОЗ України
імені П. Л. Шупика – Протокол №6 від 14.06.2023»

Підписано до друку 31.07.2023.

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

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. Володько
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

5 (68)/2023

FOUNDERS

SHUPYK NATIONAL HEALTHCARE UNIVERSITY OF UKRAINE

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

PUBLIC ORGANIZATION «ASSOCIATION OF PERINATOLOGISTS OF UKRAINE»

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

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

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

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

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

RECOMMENDED BY

Academic Council Shupyk National Healthcare University of Ukraine. Protocol №6 from 14.06.2023

Passed for printing 31.07.2023.

Articles published in the journal «Reproductive Health of Woman» – reviewed. Authors are responsible for accuracy of the facts and other information in the publication. Advertisers are responsible for the content of advertising, as well as those appearing in the advertisement information requirements of the law. The editors and publishers are not responsible for the accuracy of the information published in promotional materials.

Editorial opinion may not coincide with the opinion of the authors of the publication.

Reprinting material only with the written permission of the publisher.

When reprinting reference to the journal «Reproductive Health of Woman» is obligatory.

EDITORIAL OFFICES ADDRESS AND TELEPHONE OF PUBLISHERS

Ukraine, 03039, Kyiv, p/b 4
Tel: +38(044) 257-27-27, +38(067) 233-75-91.
E-mail: alexandra@professional-event.com

Circulation – 5500 copies.
Periodicity – 8 issues per year.
Certificate of registration
KB №24949-14889 ПП 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 «All-Ukrainian 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

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

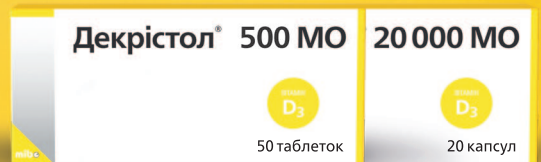
Z. Ben-Rafael (Israel)
V.O. Beniuk
O.O. Berestovyi
G. Bitman (Israel)
V.I. Boiko
R.G. Botchorishvili (France)
G.I. Brekhman (Israel)
O.V. Bulavenko
I.B. Ventskivska
A.D. Vitiuk
I.B. Vovk
N.A. Volodko
I.Z. Hladchuk
N.G. Goyda
V.M. Goncharenko
O.V. Gorbunova
Yu.O. Dubossarska
N.Ya. Zhylyk
S.I. Zhuk
D.H. 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

D₃ Декрістол®



№1
У 2022 РОЦІ



НАЙБІЛЬШИЙ АСОРТИМЕНТ ДОЗ • ЩОДЕННИЙ / ЩОТИЖНЕВИЙ ПРИЙОМ

Certificate of Free Sale Декрістол® D3 – 1000 MO, 18 грудня 2017 р.; 2000 MO – 14 серпня 2017 р.; 4000 MO – 4 грудня 2017 р.; 5600 MO – 14 серпня 2017 р.
Інструкція для медичного застосування Декрістол® 500 MO. Круглі, 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 (порошкової форми)) 12,5 мг, що відповідає 500 MO вітаміну D₃. Показання. Профілактика рахіту та остеомаляції у дітей, підлітків та дорослих. Профілактика дефіциту вітаміну D у дітей, підлітків та дорослих (як виявленим ризиком такого дефіциту. Як доповнення до спеціальної терапії остеопорозу у дорослих. Протипоказання. 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 дистичний добожок (джерела моновітамінів та вітаміноподібних речовин) за підсумками 2022 року.
**Зображення упаковок Декрістол® у даному рекламному матеріалі відзняються від оригінальних упаковок, що представлені в аптечних мережах України.

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

Декрістол® 20000 MO. Круглі прозорі і жовті капсули, по 20 капсул. Будь ласка, зверніть увагу! Більш детальна інформація викладена в інструкції з медичного застосування препарату, також її можна отримати у ТОВ «МІБЕ УКРАЇНА». Склад: 1 капсула містить колекальциферолу 200 мг, що відповідає 0,5 мг, або 20 000 MO, вітаміну D₃. Показання. Лікування клінічно підтвердженого дефіциту вітаміну D у дорослих; профілактика дефіциту вітаміну D у пацієнтів з високим ризиком нестачі вітаміну D. Протипоказання. Підвищена чутливість до активної речовини, арахісу, сої або будь-яких інших допоміжних речовин, що містяться в лікарському засобі. Гіперкальціємія. Гіперальбуміємія. Гіпервітаміноз D. Гіпердигіпофосфатемія. 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 5 (68)/2023

АКТУАЛЬНІ ТЕМИ

Сучасні світові тенденції вивчення етіології, патогенезу, діагностики та лікування хронічного ендометриту
Н. В. Косей, Т. Ф. Татарчук,
Г. В. Ветох, Л. А. Васильченко 7

Studying the discipline of free choice
«Ultrasound Diagnostics in Obstetrics and Gynaecology»
I. A. Ancheva, I. Z. Gladchuk,
E. M. Mokriienko, N. V. Movlyanova,
N. V. Lazor 13

Вплив перенесеної під час вагітності коронавірусної хвороби на перебіг гестації та зміни основних біотопів організму жінки
І. А. Жабченко, І. С. Ліщенко,
О. М. Бондаренко, Т. М. Коваленко ... 20

НА ДОПОМОГУ ЛІКАРЮ-ПРАКТИКУ

Імунологічні порушення у пацієнток з патологією грудних залоз при безплідді, пов'язаному з ановуляцією
С. Є. Гладенко, І. П. Нецкар,
О. М. Сусідко, О. А. Ковалишин 28

Peculiarities of the course of seborrheic keratosis of extragenital localization among the female population
L. O. Cherneda, V. G. Siusiuka,
A. V. Golovkin, M. Y. Sergienko 34

АКУШЕРСТВО

Сучасний підхід до трансфузійної терапії масивних кровотеч за наявності аномально інвазивної плаценти
О. В. Голяновський, Д. О. Дзюба,
О. В. Морозова, Т. В. Герасимова,
О. А. Волошин, І. М. Голеня,
О. П. Кононець 39

Сучасні аспекти оптимальної терапевтичної стратегії надмірного блювання вагітних
В. І. Медведь, Д. Г. Коньков,
Р. О. Ткаченко, О. А. Мунтян..... 46

Особливості газообміну та кислотно-лужної рівноваги між плодовим та материнським кровообігом при передчасному розродженні
С. Ст. Леуш, М. В. Процик,
М. І. Антонюк 58

ГІНЕКОЛОГІЯ

Оцінювання поліморфізму rs1800012 гена COL1A1 й стигм недиференційованої дисплазії сполучної тканини як предикторів пролапсу тазових органів
О. М. Прощенко, Д. О. Говсєєв 63

ЛЕКЦІЇ ТА ОГЛЯДИ

Біоценоз піхви та сучасні підходи до корекції вагінальних дисбіозів (Огляд літератури)
О. В. Горбунова, Х. В. Зарічанська,
О. С. Щербінська, І. П. Нецкар,
І. В. Ярова 69

Q&A

Вагінальний гель RAPILOCARE® – запитання та відповіді..... 82

ВИМОГИ ДО ПОДАННЯ НАУКОВИХ СТАТЕЙ..... 88

Міцний імунітет – запорука здоров'я!



Дія:

- Імуномодулююча
- Протизапальна
- Дезінтоксикаційна

Показання:

Комплексне лікування гострих та хронічних запальних та гнійно-інфекційних захворювань слизових оболонок, внутрішніх органів і шкіри, що перебігають з вираженою інтоксикацією та частими рецидивами



Інформація про лікарський засіб призначена для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників. Повна інформація про лікарський засіб та повний перелік можливих побічних реакцій вказані в інструкції для медичного застосування лікарського засобу.

Ехінацея композитум С розчин для ін'єкцій. Р.П. UA/7368/01/01 від 25.10.2017 № 1319. Склад. Діючі речовини: Acidum arsenicosum D8, Aconitum napellus D3, Argentum nitricum D8, Arnica montana D4, Baptisia tinctoria D4, Bryonia D6, Cortisonum aceticum D13, Echinacea D3, Eupatorium perfoliatum D6, Euphorbium D6, Gelsemium sempervirens D6, Grippeimpfstoff Nosode D13, Hepar sulfuris D10 mg, Hydrargyrum bichloratum D8, Lachesis D 10, Phosphorus D8, Phytolacca americana D6, Pulsatilla pratensis D8, Pyrogenium Nosode D 198, Rhus toxicodendron D4, Sanguinaria canadensis D4, Staphylococcus Nosode D18, Streptococcus haemolyticus Nosode D18, Sulfur D8, Thuja occidentalis D8, Zincum metallicum D10. Побічні реакції. У поодиноких випадках можуть виникати шлунково-кишкові розлади або шкірні реакції, у тому числі через кілька днів після застосування препарату.

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

Макет затверджено Замовником ТОВ «УКРАЇНСЬКА АКАДЕМІЯ БІОЛОГІЧНОЇ МЕДИЦИНИ» 11.08.2023 р.

TABLE OF CONTENTS 5 (68)/2023

TOPICAL ISSUES

Current global trends in the study of etiology, pathogenesis, diagnosis and treatment of chronic endometritis
N. V. Kosei, T. F. Tatarchuk, N. V. Vetokh,
L. A. Vasylchenko 7

Studying the discipline of free choice «Ultrasound Diagnostics in Obstetrics and Gynaecology»
I. A. Ancheva, I. Z. Gladchuk,
E. M. Mokriienko, N. V. Movlyanova,
N. V. Lazor 13

The influence of the coronavirus disease transmitted during pregnancy on the course of gestation and changes in the main biotopes of a woman's organism
I. A. Zhabchenko, I. S. Lishchenko,
O. M. Bondarenko, T. M. Kovalenko 20

TO HELP A PRACTICAL DOCTOR

Immunological disorders in patients with mammary gland pathology in infertility associated with anovulation
S. E. Gladenko, I. P. Netskar,
O. M. Susidko, O. A. Kovalishin 28

Peculiarities of the course of seborrheic keratosis of extragenital localization among the female population
L. O. Cherneda, V. G. Siusiuka,
A. V. Golovkin, M. Y. Sergienko 34

OBSTETRICS

Modern approach to transfusion therapy of massive hemorrhage due to abnormally invasive placenta
O. V. Golyanovskiy, D. O. Dzyuba, O. V. Morozova,
T. V. Gerasimova, O. A. Voloshyn, I. M. Golenia,
O. P. Kononets 39

The modern aspects of the optimal therapeutic strategy of hyperemesis gravidarum
V. I. Medved, D. H. Konkov,
R. O. Tkachenko, O. A. Muntian..... 46

Fetal-maternal gas transport and acid – base balance in preterm labors
S. S. Leush, M. V. Protsyk, M. I. Antoniuk 58

GYNECOLOGY

Evaluation of COL1A1 gene rs1800012 polymorphism and non-differentiated connective tissue dysplasia as predictors of pelvic organ prolapse
O.M. Proshchenko, D.O. Govseev 63

LECTURES AND REVIEWS

Biocenosis of the vagina and modern approaches to the correction of vaginal dysbiosis (Literature review)
O. V. Gorbunova, Kh. V. Zarichanska,
O. S. Shcherbinska, I. P. Netskar, I. V. Iarova 69

Q&A

PAPILOCARE® vaginal gel – questions and answers 82

Сучасні світові тенденції вивчення етіології, патогенезу, діагностики та лікування хронічного ендометриту

Н. В. Косей¹, Т. Ф. Татарчук², Г. В. Ветох¹, Л. А. Васильченко¹

¹ДНУ «Центр інноваційних медичних технологій Національної академії наук України», м. Київ

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

Стаття присвячена аналізу наукової інформації щодо проблеми хронічного ендометриту (ХЕ) на сучасному етапі. ХЕ є загадковим, багатofакторним захворюванням, етіологія, патогенез та оптимальне лікування якого на сьогодні остаточно не визначені. Запалення ендометрія є складною частиною його фізіології, що тонко регулюється балансом між про- та протизапальними механізмами та бере участь у всіх репродуктивних подіях.

Саме хронічне запалення стимулює гормон-незалежну клітинну проліферацію, пригнічення процесів апоптозу, активацію пухлинних факторів росту, інвазії, пухлинного ангиогенезу та неоваскулогенезу. Трансформація запального процесу відбувається завдяки хронічній лейкоцитарній інфільтрації. Хронічний запальний процес провокує розвиток дистрофічних змін епітелію, інфільтрацію стромы лейкоцитами та руйнування міжклітинних контактів, що, своєю чергою, зумовлює зменшення герметичної функції епітелію та порушення диференціації епітеліальних клітин у процесі метapлазії. Цей процес супроводжується порушенням місцевого гуморального імунітету.

Установлено також, що метаболічні розлади, такі, як цукровий діабет, дисліпідемія, гіпертонія та ожиріння, надмірно активують імунну систему, спричинюючи активацію лейкоцитів зі збільшенням кількості їхніх прозапальних фенотипів, що пояснює схильність до хронічних запальних захворювань.

Інфекційні агенти більше не повинні розглядатися як єдиний чинник, що спричинює ХЕ. Будь-який стан, що порушує баланс імунної системи, може призвести до тимчасового, повторного або стійкого ХЕ. Останній може мати різноманітні небезпечні клінічні та параклінічні наслідки.

На сьогодні немає рекомендацій, які б забезпечували належний аналіз або лікування запалення ендометрія. Тому визначення клінічних ознак для оцінювання глобального ризику розвитку ХЕ для пацієнток є доречним. Клінічне оцінювання стану пацієнтки повинно урахувувати її вік, спосіб життя, індекс маси тіла, артеріальний тиск, атопію, фактор стресу, ознаки хронічного запалення, а також історію захворювань, опосередкованих запаленням.

Подальші дослідження даного патологічного стану та розроблення ефективних шляхів його попередження є особливо актуальними, що може сприяти покращенню репродуктивного здоров'я жінок та їхньої фертильності.

Ключові слова: хронічний ендометрит, мікробіоценоз, мікробіота.

Current global trends in the study of etiology, pathogenesis, diagnosis and treatment of chronic endometritis

N. V. Kosei, T. F. Tatarchuk, N. V. Vetokh, L. A. Vasylychenko

The article is devoted to the analysis of scientific information on the problem of chronic endometritis (CE) today. CE is a mysterious, multifactorial disease, the etiology, pathogenesis, and optimal treatment of which have not yet been definitively determined.

Endometrial inflammation is a complex part of its physiology that is finely regulated by the balance between pro- and anti-inflammatory mechanisms and is involved in all reproductive events.

Chronic inflammation stimulates hormone-independent cell proliferation, suppression of apoptosis processes, activation of tumor growth factors, invasion, tumor angiogenesis, and neovasculogenesis. The transformation of the inflammatory process occurs due to chronic leukocyte infiltration. The chronic inflammatory process provokes the development of dystrophic changes in the epithelium, the infiltration of the stroma by leukocytes and the destruction of intercellular contacts, which, in turn, leads to a decrease in the hermetic function of the epithelium and a violation of the differentiation of epithelial cells during the process of metaplasia. This process is accompanied by a disturbance of local humoral immunity

Metabolic disorders such as diabetes, dyslipidemia, hypertension, and obesity have also been found to overactivate the immune system, causing leukocyte activation with increased numbers of their proinflammatory phenotypes, which explains the susceptibility to chronic inflammatory diseases.

Infectious agents should no longer be considered the sole cause of CE. Any condition that disrupts the balance of the immune system can lead to temporary, recurrent, or persistent CE. The last one can have various dangerous clinical and paraclinical consequences.

To date, there are no recommendations that would provide proper analysis or treatment of endometrial inflammation. Therefore, the definition of clinical signs for the assessment of the global risk of development of CE for female patients is relevant. The clinical assessment of the patient's condition should take into account her age, lifestyle, body mass index, blood pressure, atopy, stress factor, signs of chronic inflammation, as well as history of diseases mediated by inflammation.

Further research into this pathological condition and the development of effective ways to prevent it are particularly relevant, which can contribute to the improvement of women's reproductive health and their fertility.

Keywords: chronic endometritis, microbiocenosis, microbiota

У сучасному світі хронічний ендометрит (ХЕ) є проблемою, яка не втрачає своєї актуальності та продовжує цікавити як свідоче наукове товариство, так і практикуючих лікарів.

Поширеність ХЕ znano варіює та становить, за даними різних дослідників, від 0,8 до 70%. Так, Cicinelli та співавтори стверджують, що у 56,8% жінок з безпліддям неясного генезу діагностують ХЕ [7].

Останнім часом змінилась група ризику розвитку даного захворювання. Крім загальновідомих факторів, а саме – внутрішньоматкових протизапальних засобів, абортів, непрохідності маткових труб, велика увага приділяється багатопліддю в анамнезі, тривалим менструаціям та іншим аномальним матковим кровотечам, бактеріальному вагінозу, ендометріозу, гіперплазії ендометрія, підслизовій міомі тіла матки.

Отже, частота ХЕ, ймовірно, набагато вища, ніж можна припускати. Ураховуючи високу соціальну значущість захворювання, ефективна терапія ХЕ є задачею відновлення здоров'я жінки.

Запалення – це біологічна реакція на порушення тканинного гомеостазу, зумовлена будь-яким фактором [1, 16, 25, 34, 44]. Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) вважає хронічні запальні захворювання найбільшим тягарем для здоров'я людини, що уражує будь-який орган тіла і є однією з основних причин смерті в усьому світі [16]. Проте його роль у патогенезі розладів репродуктивної системи досі дискутується [2, 16, 42, 43]. Ураховуючи тривожну епідеміологію хронічного запалення та наявність даних, немікробне запалення заслуговує на подальші дослідження, щоб з'ясувати, чи відіграє воно ключову роль (принаймні частково) в акушерських та гінекологічних захворюваннях.

У сучасних міжнародних літературних джерелах виявлена велика кількість робіт, у яких запалення визнається ключовим механізмом у фізіологічних репродуктивних подіях, таких, як менструація, овуляція, імплантація та вагітність [16, 17, 22, 29]. Фізіологія ендометрія лежить в основі циклічного процесу загоєння травми, що демонструє всі ознаки самообмежувального запалення [17]. Лейкоцитами нормального ендометрія є CD56⁺, маткові природні кілери (НК-клітини), на які припадає 2% стромальних клітин у проліферативному ендометрії, 17% – під час пізньої секреторної фази та понад 70% – наприкінці I триместра вагітності.

Дослідження виявили притаманні запальному процесу судинні зміни, які в основному складаються з вазоконстрикції, вазодилатації, підвищення проникності капілярів і ангіогенезу. Велика увага приділяється біохімічним процесам у тканині під час запалення. Установлено, що інтерлейкін(IL)-1, IL-6, IL-8 і пептидні фактори росту відіграють ключову роль у репродуктивній фізіології та патології, головним чином через шлях біосинтезу простагландинів [17–19].

Крім того, дослідження продемонстрували ключову роль активних шляхів, спрямованих на контроль запалення, що дозволяє відновити нормальні репродуктивні функції [17, 39]. Посилена активація прозапальних шляхів і/або збій шляхів відновлення вже описані як причина репродуктивних розладів [17, 20, 37, 38, 40, 45].

Делікатний баланс прозапальних механізмів і механізмів відновлення у нормальному ендометрії добре висвітлений у літературі, з якої зрозуміло, наскільки надмірна активація запалення є такою ж проблематичною, як і його пригнічення [17, 40]. Об'єктивне оцінювання «нормального запального стану ендометрія» вимагає урахування кількісних і якісних запальних моделей ендометрія, що змінюються у часі. Діагноз повинен спиратися на об'єктивні оцінки, ураховуючи набряк строми, судинні картини, а також розподіл і кількість маркерів запалення ендометрія для кожної репродуктивної фази. Наприклад, виявлення змін ендометрія, характерних для пізньої секреторної фази, під час проліферативної фази може свідчити про запальний стан ендометрія [36].

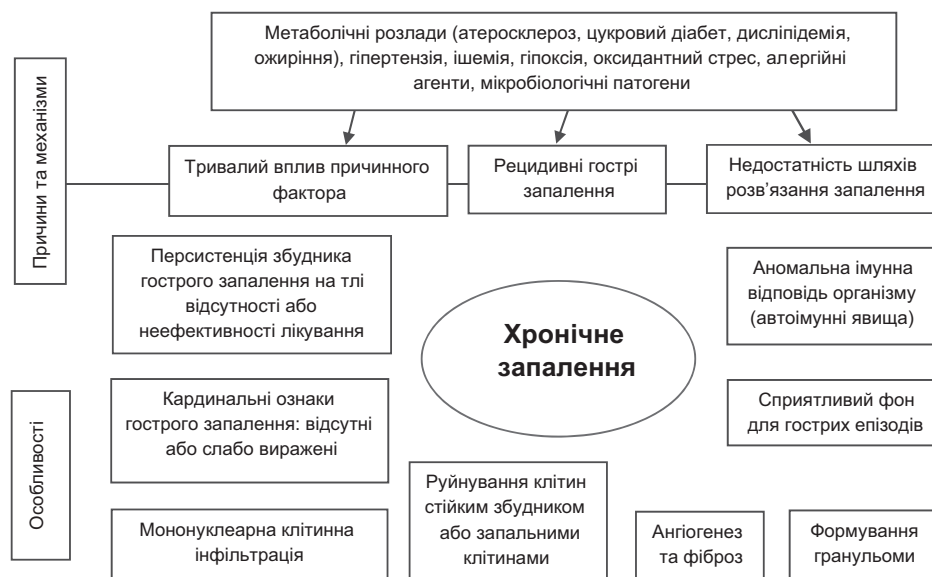
На сьогодні більшість науковців як причинні фактори порушення запалення ендометрія розглядають лише мікроорганізми або сторонні тіла. «Гострий ендометрит», наприклад, визначається як гостра відповідь на патогени і характеризується надмірною ексудацією та лейкоцитарною інфільтрацією, переважно гранулоцитами [22]. Імунологічні зміни в ендометрії також описані у категорії Е аномальних маткових кровотеч Міжнародної асоціації акушерства та гінекології (FIGO AUB-E), які раніше називали «дисфункціональними матковими кровотечами». Серед цих змін: порушення активності простагландинів на додаток до збільшення кількості CD56⁺-клітин під час проліферативної та ранньої секреторної фаз (5% стромальних клітин замість 2%) [4, 18].

Патоморфологічне дослідження ендометрія виявляє характерні ознаки хронічного запалення – наявність великої кількості плазматичних клітин у стромі ендометрія, лімфоїдних інфільтратів поблизу кровоносних судин та устя залоз, нерівномірно виражений фіброз строми, склеротичні зміни стінок спіральних артерій (рисунок) [26].

Імуногістохімічна діагностика ХЕ в основному ґрунтується на наявності плазматичних клітин, які зазвичай відсутні або містяться у дуже малій кількості в ендометрії. Плазматичні клітини виявляють за допомогою маркера CD-138, специфічність якого, за даними Т. А. Лоскутова та інших, становить 78,4% [7, 22]. Отже, ця методика не враховує інші порушення параметрів ендометрія, що притаманні запаленню.

У той самий час на сьогодні існують й інші чутливі маркери ХЕ. Так, Ettore Cicinelli та співавтори у своєму дослідженні порівняли точність імуногістохімічних маркерів CD-138 та MUM-1. MUM-1 і CD-138 засвідчили подібну точність виявлення стромальних плазматичних клітин ендометрії. Примітно, що MUM-1 продемонстрував вищу надійність у парному порівнянні окремих зразків, ніж CD-138. Отже, MUM-1 може бути новою, багатообіцяючою додатковою технікою для діагностики ХЕ [5].

Zapozin та співавтори повідомили, що за наявності ХЕ відбувається блокування ремоделювання тканин фіброзу, яке призводить до посилення стромального склерозу ендометрія, поганої сприйнятливості рецепторів до гормонів, а згодом – і безпліддя. Склеротичні вогнища з накопиченням колагену III типу були виявлені у стромі ендометрія [35].



Причини та механізми хронічного запалення [22]

Описані також гістероскопічні ознаки ХЕ. Гістероскопічна діагностика ХЕ консенсуально ґрунтується на наявності полуничного малюнка, вогнищевої гіперемії, геморагічних плям, мікрополіпів і набряку стромы [7]. Проте добре відомо, що гіперемія та набряк є типовими кардинальними ознаками гострого запалення, а не хронічного, яке досить «мовчазне».

Однак незважаючи на відсутність гострих проявів, ХЕ є небезпекою для репродуктивного здоров'я, адже хронічне запалення – ідеальне підґрунтя для повторних гострих епізодів. ХЕ вже був гістологічно продемонстрований у пацієток без гістероскопічних ознак, оскільки негативні прогностичні значення коливаються від 83 до 89%, тобто приблизно у 10–20% пацієток із нормальною гістероскопією виявляли гістологічні докази ХЕ [32].

Тим не менше, у літературі останніх років зроблено висновок, що відсутність гістероскопічних ознак не виключає наявності ХЕ [32]. І навпаки, позитивні прогностичні значення коливаються від 42 до 94%, що є низьким показником у більшості досліджень [32].

На сьогодні мікроорганізми та/або змінені мікробіота є єдиною визнаною причиною хронічного запалення в ендометрії людини, яка лікується виключно антибіотиками [7].

При цьому природними резервуарами мікробіоти є мікробіоценози інших порожнин організму – кишечника, ротової порожнини, сечостатевої системи. Такі бактеріальні спільноти можна класифікувати як мутуалісти (симбіотично ефективні мікроби), комасали (мікроби, які не є ані шкідливими, ані корисними для організму) і патогени (колонізуючі мікроби, які можуть спричинити потенційну шкоду організму) [11, 13, 28].

Мікробіота кишечника і статевих шляхів жінок є дуже складними біологічними екосистемами. Мікробіота кишечника складається приблизно з 10^{13} – 10^{14} бактеріальних клітин. Однакові види бактерій були ідентифіковані у прямій кишці та піхві у 36% зі 132 вагітних, причому 68% видів мають ідентичні

генотипи. Близько 44% видів бактерій виявляли як у вагінальній, так і в ректальній мікробіоті цих вагітних [8, 25, 27].

Кишкова та цервіковагінальна мікробіота також можуть взаємодіяти з іншими органами та впливати на здоров'я і баланс хвороб людини. Обидві мікробні спільноти можуть змінювати гомеостаз інших органів і систем організму. Обидва мікробіоценози взаємодіють з імунною системою та модулюють імунні відповіді організму [8, 11].

Механізми, за допомогою яких мікробіота впливає на здоров'я людини, чітко не визначені, але за певних обставин відносна чисельність певних бактеріальних угруповань може бути змінена, тим самим порушуючи нормальний гомеостаз і спричиняючи захворювання [16]. Мікробна нерівновага може призвести до ендотеліальної дисфункції, змін імунної системи, бактеріальної транслокації, хронічного запалення та глобальної геномної нестабільності, що притаманно процесам малігнізації [12, 34]. Дійсно, автори численних досліджень пов'язують зміну нормального мікробіому з розвитком раку [11, 12, 21, 30, 33].

Незважаючи на відсутність доказів наявності збудників у 25% жінок з діагнозом ХЕ [5] і на гістероскопічне збереження ХЕ після антибіотикотерапії на підставі результатів антибіотикограми у 28% пацієток [7], за умов такої терапії цільовими є лише мікроорганізми, а не запалення як самостійний процес. При цьому не враховуються можливі причини запалення.

Проте на сьогодні відомо, що саме хронічне запалення стимулює гормон-незалежну клітинну проліферацію, пригнічення процесів апоптозу, активацію пухлинних факторів росту, інвазії, пухлинного ангіогенезу та неоваскулогенезу [21, 24, 46]. Трансформація запального процесу відбувається завдяки хронічній лейкоцитарній інфільтрації. Хронічний запальний процес провокує розвиток дистрофічних змін епітелію, інфільтрацію стромы лейкоцитами та руйнування міжклітинних контактів, що своєю чергою спричинює

розлади герметичної функції епітелію та порушення диференціації епітеліальних клітин у процесі метаплазії. Цей процес супроводжується порушенням місцевого гуморального імунітету [21, 30, 34].

Ключову роль у канцерогенезі відіграє оксидантне пошкодження ДНК у клітинах, що характерно для запалення. Дослідження мікробного спектра у жінок з гіперплазією ендометрія свідчать, що у 62,3 % пацієнок репродуктивного віку виявляють патогенну неспецифічну мікрофлору у порожнині матки за відсутності лабораторних, ультразвукових та патоморфологічних маркерів запального процесу в ендометрії [22, 24].

З іншого боку, існує зворотний зв'язок. Установлено, що міграція циркулюючих В-лімфоцитів до стромального шару ендометрія індукується грамнегативними бактеріями [10]. Проте актуальна на сьогодні концепція мікробіоти продемонструвала потенційне співіснування між мікроорганізмами та здоровим ендометрієм, не спричиняючи захворювання [8, 24]. Основні фактори, які зумовлюють розвиток запалення ендометрія, можуть змінювати мікросередовище, що призводить до порушення співвідношення сапрофітної та патогенної мікробіоти, створюючи таким чином «хибне коло».

Крім того, сьогодні існують докази впливу неінфекційних станів на тонко регульований баланс про- та протизапальних факторів в ендометрії. Численні порушення захисних механізмів ендометрія у бік переважання прозапальних чинників були продемонстровані на тлі сильних менструальних кровотеч, аномальних імплантації/плацентажі у жінок з безпліддям, повторними викиднями, вродженими аномаліями, мертвонародженням, передчасними пологами, обмеженням росту плода. Вони складаються зі збільшення кількості НК-клітин під час проліферативної та ранньої секреторної фаз і надмірної активації простагландинів [3, 4, 19, 20].

Установлено також, що метаболічні розлади, такі, як цукровий діабет, дисліпідемія, гіпертензія та ожиріння, надмірно активують імунну систему, зумовлюючи активацію лейкоцитів зі збільшенням кількості їхніх прозапальних фенотипів, що пояснює схильність до хронічних запальних захворювань [9].

Окиснювальний стрес, опосередкований токсичними звичками (такими, як паління), надмірним забрудненням навколишнього середовища, алергією, порушеннями сну та віком, також продемонстрував свою роль у розвитку схильності до хронічного запального стану [27].

Запалення, спричинене спермою, є ще однією можливою причиною ХЕ, яка ніколи не була належним чином оцінена у репродуктивній медицині. Однак у кількох видів тварин транзиторне запалення матки після спарювання, спричинене компонентами сперми, вважається фізіологічним [10]. Воно стає патологічним у разі запального дисбалансу на користь прозапалення, яке, як було продемонстровано, спричинює стійкий ендометрит, корелює зі зниженням фертильності. Це вимагає лікування, наприклад, із застосуванням імуностимуляторів і кортикостероїдів [23].

У людей єдиною визнаною формою запалення, спричиненого спермою, є алергія на сперму – рідкісний і, швидше за все, недооцінений стан, мало відомий лікарям і, отже, мало досліджений [31].

Лікування ХЕ проводять в основному за допомогою пероральних антибіотиків залежно від результатів посіву та фарбування за Грамом матеріалу після аспірації / біопсії ендометрія [15, 41]. Не існує визначеної схеми антибіотикотерапії ХЕ. У різних дослідженнях призначали різні антибіотики і дози. Установлено тенденцію до поліпшення рецептивності ендометрія після антибіотикотерапії.

Центр контролю з профілактики та захворювань США у STI Treatment Guidelines, 2021, рекомендує застосовувати такі парентеральні схеми для лікування ХЕ [14]:

- Цефтріаксон 500 мг внутрішньом'язово одноразово + доксициклін по 100 мг перорально 2 рази на добу протягом 14 днів + метронідазол 500 мг усередину 2 рази на добу протягом 14 днів
- Цефокситин 2 г внутрішньом'язово одноразово + доксициклін по 100 мг перорально 2 рази на добу протягом 14 днів + метронідазол 500 мг усередину 2 рази на добу протягом 14 днів
- Інші парентеральні цефалоспорины III покоління (наприклад цефтизоксим або цефотаксим) + доксициклін по 100 мг перорально 2 рази на добу протягом 14 днів + метронідазол 500 мг усередину 2 рази на добу протягом 14 днів.

Cicinelli та співавтори описали призначення специфічних схем вживання антибіотиків хворим на ХЕ із безпліддям відповідно до їхніх мікробіологічних профілів. Пацієнок з грамнегативними та грампозитивними бактеріями лікували ципрофлоксацином 500 мг двічі на день протягом 10 днів та комбінацією амоксицилін-клавуланової кислоти 2 г один раз на добу протягом 8 днів. Пацієнткам з мікоплазмозом або уреоплазмозом інфекціями вводили джозаміцин 2 г на добу протягом 12 днів, тоді як міноциклін 200 мг на добу протягом 12 днів давали у випадках резистентності до такої терапії. Маркери запалення ендометрія були виявлені у 25% пацієнок навіть після трьох курсів пероральної антибіотикотерапії, що може свідчити про стійкість та резистентність ХЕ до пероральної антибіотикотерапії.

У цьому дослідженні також повідомлялося, що клінічна частота вагітності та, у кінцевому підсумку, живонароджуваності у пацієнок з екстракорпоральним заплідненням була значно вищою у пацієнок, які демонстрували відповідь на пероральне лікування антибіотиками (65% та 60,8% відповідно), ніж у пацієнок зі стійким ХЕ (33% та 13,3% відповідно) [6].

K. Sfakianoudis та співавтори у 2018 р. опублікували новий підхід до лікування ХЕ, який значно покращив стан ендометрія пацієнок. Вони проводили 10 внутрішньоматкових інфузій раз на 2–3 дні. За допомогою двадцятичотирьохсантиметрового м'якого змінного ембріонального катетера у порожнині матки вводили 3–4 мл розчину для внутрішньовенного введення ципрофлоксацину у концентрації 200 мг/100 мл. Такий об'єм розчину відповідає максимальній місткості порожнини матки.

Але невелика кількість випадків (лише 3 пацієнки) у даному дослідженні не дає зробити глобальні висновки щодо ефективності зазначеного методу лікування. У той самий час автори повідомляють, що усі

З пацієнтки завагітніли незабаром після проведення курсу лікування [29].

Узагальнюючи наведене вище, можна зазначити, що запалення ендометрія є складною ключовою частиною його фізіології, що регулюється балансом між про- та протизапальними механізмами та бере участь у всіх репродуктивних подіях.

Інфекційні агенти більше не повинні розглядатися як єдиний чинник, що спричинює ХЕ. Будь-який стан, що порушує баланс імунної системи, може призвести до тимчасового, повторного або стійкого ХЕ. Останній може мати різноманітні небезпечні клінічні та параклінічні наслідки.

На сьогодні немає рекомендацій, які б забезпечували належне оцінювання або лікування запалення

ендометрія. Тому визначення клінічних ознак для оцінювання глобального ризику розвитку ХЕ для пацієнтки є доречним. Клінічне оцінювання стану пацієнтки повинно урахувати її вік, спосіб життя, індекс маси тіла, артеріальний тиск, атопію, фактор стресу, ознаки хронічного запалення, а також історію захворювань, опосередкованих запаленням.

Отже, ХЕ є загадковим багатфакторним захворюванням, етіологія, патогенез та оптимальне лікування якого на сьогодні остаточно не визначені. Саме тому подальші дослідження даного патологічного стану та розроблення ефективних шляхів його попередження сьогодні є особливо актуальними, що може сприяти покращанню репродуктивного здоров'я жінок та їхньої фертильності.

Відомості про авторів

Косей Наталія Василівна – д-р мед. наук, проф., завідувачка, відділ репродуктивного здоров'я, Державна наукова установа «Центр інноваційних медичних технологій Національної академії наук України», м. Київ; тел.: (050) 624-62-08. *E-mail: nataly.kosey@gmail.com*

ORCID: 0000-0003-3085-3285

Татарчук Тетяна Феофанівна – д-р мед. наук, чл.-кор. Національної академії медичних наук України, проф., завідувачка, відділення ендокринної гінекології, Державна установа «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О. М. Лук'янової НАМН України», м. Київ; тел.: (050) 624-62-08. *E-mail: prof.tatarchuk@gmail.com*

ORCID: 0000-0002-5498-4143

Ветох Галина Василівна – канд. мед. наук, наук. співроб., відділ репродуктивного здоров'я, Державна наукова установа «Центр інноваційних медичних технологій Національної академії наук України», м. Київ; тел.: (050) 624-62-08. *E-mail: alinavetokh@gmail.com*

ORCID: 0009-0005-2044-5108

Васильченко Лілія Анатоліївна – канд. мед. наук, ст. наук. співроб., відділ репродуктивного здоров'я, Державна наукова установа «Центр інноваційних медичних технологій Національної академії наук України», м. Київ; тел.: (050) 624-62-08. *E-mail: liliya.vas@gmail.com*

ORCID: 0000-0002-7871-1027

Information about the authors

Kosei Nataliya V. – MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Reproductive Health, State Scientific Institution «Center for Innovative Medical Technologies of the National Academy of Sciences of Ukraine», Kyiv; tel.: (050) 624-62-08. *E-mail: nataly.kosey@gmail.com*

ORCID: 0000-0003-3085-3285

Tatarchuk Tetyana F. – MD, PhD, DSc, Member-Correspondent of the National Ministry of Ukraine, Professor, Head of the Department of Endocrine Gynecology, State Institution «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after O.M. Lukyanova of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kyiv; tel.: (050) 624-62-08. *E-mail: prof.tatarchuk@gmail.com*

ORCID: 0000-0002-5498-4143

Vetokh Halyna V. – MD, PhD, Researcher, Department of Reproductive Health, State Scientific Institution «Center of Innovative Medical Technologies of the National Academy of Sciences of Ukraine», Kyiv; tel.: (050) 624-62-08. *E-mail: alinavetokh@gmail.com*

ORCID: 0009-0005-2044-5108

Vasylchenko Liliya A. – MD, PhD, Senior Researcher, Department of Reproductive Health, State Scientific Institution «Center for Innovative Medical Technologies of the National Academy of Sciences of Ukraine», Kyiv; tel.: (050) 624-62-08. *E-mail: liliya.vas@gmail.com*

ORCID: 0000-0002-7871-1027

ПОСИЛАННЯ

1. Aagaard K, Petrosino J, Keitel W, Watson M, Katancik J, Garcia N, et al. The Human Microbiome Project strategy for comprehensive sampling of the human microbiome and why it matters. *FASEB J.* 2013;27(3):1012-22. doi: 10.1096/fj.12-220806.
2. Baker JM, Al-Nakkash L, Herbst-Kralovetz MM. Estrogen-gut microbiome axis: Physiological and clinical implications. *Maturitas.* 2017;103:45-53. doi: 10.1016/j.maturitas.2017.06.025.
3. Baker JM, Chase DM, Herbst-Kralovetz MM. Uterine Microbiota: Residents, Tourists, or Invaders? *Front Immunol.* 2018;9:208. doi: 10.3389/fimmu.2018.00208.
4. Biswas Shivhare S, Bulmer JN, Innes BA, Hapangama DK, Lash GE. Menstrual cycle distribution of uterine natural killer cells is altered in heavy menstrual bleeding. *J Reprod Immunol.* 2015;112:88-94. doi: 10.1016/j.jri.2015.09.001.
5. Cicinelli E, Haimovich S, De Ziegler D, Raz N, Ben-Tzur D, Andrisani A, et al. MUM-1 immunohistochemistry has high accuracy and reliability in the diagnosis of chronic endometritis: a multi-centre comparative study with CD-138 immunostaining. *J Assist Reprod Genet.* 2022;39(1):219-26. doi: 10.1007/s10815-021-02356-1.
6. Cicinelli E, Matteo M, Tinelli R, Lepera A, Alfonso R, Indraccolo U, et al. Prevalence of chronic endometritis in repeated unexplained implantation failure and the IVF success rate after antibiotic therapy. *Hum Reprod.* 2015;30(2):323-30. doi: 10.1093/humrep/deu292.
7. Cicinelli E, Vitagliano A, Kumar A, Lasmar RB, Bettocchi S, Haimovich S; et al. Unified diagnostic criteria for chronic endometritis at fluid hysteroscopy: proposal and reliability evaluation through an international randomized-controlled observer study. *Fertil Steril.* 2019;112(1):162-73.e2. doi: 10.1016/j.ertstert.2019.03.004.

8. Chase D, Goulder A, Zenhausem F, Monk B, Herbst-Kralovetz M. The vaginal and gastrointestinal microbiomes in gynecologic cancers: a review of applications in etiology, symptoms and treatment. *Gynecol Oncol*. 2015;138(1):190-200. doi: 10.1016/j.ygyno.2015.04.036.
9. Chen X, Devaraj S. Gut Microbiome in Obesity, Metabolic Syndrome, and Diabetes. *Curr Diab Rep*. 2018;18(12):129. doi: 10.1007/s11892-018-1104-3.
10. Christoffersen M, Troedsson M. Inflammation and fertility in the mare. *Reprod Domest Anim*. 2017;52(3):14-20. doi: 10.1111/rda.13013.
11. Drizi A, Djokovic D, Lagan AS, van Herendael B. Impaired inflammatory state of the endometrium: a multifaceted approach to endometrial inflammation. Current insights and future directions. *Prz Menopauzalny*. 2020;19(2):90-100. doi: 10.5114/pm.2020.97863.
12. Francescone R, Hou V, Grivennikov SI. Microbiome, inflammation, and cancer. *Cancer J*. 2014;20(3):181-9. doi: 10.1097/PPO.0000000000000048.
13. Gall A, Fero J, McCoy C, Claywell BC, Sanchez CA, Blount PL, et al. Bacterial Composition of the Human Upper Gastrointestinal Tract Microbiome Is Dynamic and Associated with Genomic Instability in a Barrett's Esophagus Cohort. *PLoS One*. 2015;10(6):e0129055. doi: 10.1371/journal.pone.0129055.
14. Gressel GM, Usyk M, Frimer M, Kuo DYS, Burk RD. Characterization of the endometrial, cervicovaginal and anorectal microbiota in post-menopausal women with endometrioid and serous endometrial cancers. *PLoS One*. 2021;16(11):e0259188. doi: 10.1371/journal.pone.0259188.
15. Aniruddha H, Collison MW, Davis AM. CDC sexually transmitted infections treatment guidelines, 2021. *JAMA*. 2022;327(9):870-1. doi: 10.1001/jama.2022.1246.
16. Huang B, Fettweis JM, Brooks JP, Jefferson KK, Buck GA. The changing landscape of the vaginal microbiome. *Clin Lab Med*. 2014;34(4):747-61. doi: 10.1016/j.cll.2014.08.006.
17. Jabbour HN, Sales KJ, Catalano RD, Norman JE. Inflammatory pathways in female reproductive health and disease. *Reproduction*. 2009;138(6):903-19. doi: 10.1530/REP-09-0247.
18. Jabbour HN, Sales KJ, Smith OP, Battersby S, Boddy SC. Prostaglandin receptors are mediators of vascular function in endometrial pathologies. *Mol Cell Endocrinol*. 2006;252(1-2):191-200. doi: 10.1016/j.mce.2006.03.025.
19. Kitaya K, Yasuda J, Yagi I, Tada Y, Fushiki S, Honjo H. IL-15 expression at human endometrium and decidua. *Biol Reprod*. 2000;63(3):683-7. doi: 10.1095/biolreprod63.3.683.
20. Kodama T, Hara T, Okamoto E, Kusunoki Y, Ohama K. Characteristic changes of large granular lymphocytes that strongly express CD56 in endometrium during the menstrual cycle and early pregnancy. *Hum Reprod*. 1998;13(4):1036-43. doi: 10.1093/humrep/13.4.1036.
21. Kostic AD, Gevers D, Pedamallu CS, Michaud M, Duke F, Earl AM, et al. Genomic analysis identifies association of *Fusobacterium* with colorectal carcinoma. *Genome Res*. 2012;22(2):292-8. doi: 10.1101/gr.126573.111.
22. Kumar V, Abbas A, Fausto N, Aster J. *Pathologic basis of disease* (8th ed.). Saunders, Philadelphia; 2010, p. 516-22.
23. Maischberger E, Irwin J, Carrington S, Duggan V. Equine post-breeding endometritis: A review. *Ir Vet J*. 2008;61(3):163-8. doi: 10.1186/2046-0481-61-3-163.
24. Maybin JA, Critchley HO. Menstrual physiology: implications for endometrial pathology and beyond. *Hum Reprod Update*. 2015;21(6):748-61. doi: 10.1093/humupd/dmv038.
25. Mert I, Walther-Antonio M, Mariani A. Case for a role of the microbiome in gynecologic cancers: Clinician's perspective. *J Obstet Gynaecol Res*. 2018;44(9):1693-704. doi: 10.1111/jog.13701.
26. Pahwa R, Goyal A, Jialal I. *Chronic Inflammation* [Internet]. In: StatPearls Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK493173>.
27. Rogers CJ, Prabhu KS, Vijay-Kumar M. The microbiome and obesity-an established risk for certain types of cancer. *Cancer J*. 2014;20(3):176-80. doi: 10.1097/PPO.0000000000000049.
28. Schmidt BL, Kuczynski J, Bhattacharya A, Huey B, Corby PM, Queiroz EL, et al. Changes in abundance of oral microbiota associated with oral cancer. *PLoS One*. 2014;9(6):e98741. doi: 10.1371/journal.pone.0098741.
29. Stakianoudis K, Simopoulou M, Nikas Y, Rapani A, Nitsos N, Pierouli K, et al. Efficient treatment of chronic endometritis through a novel approach of intrauterine antibiotic infusion: a case series. *BMC Womens Health*. 2018;18(1):197. doi: 10.1186/s12905-018-0688-8.
30. Song D, Li TC, Zhang Y, Feng X, Xia E, Huang X, et al. Correlation between hysteroscopy findings and chronic endometritis. *Fertil Steril*. 2019;111(4):772-79. doi: 10.1016/j.fertnstert.2018.12.007.
31. Song WJ, Kim DI, Kim MH, Yang MS, Kim YJ, Kim SH, et al. Human seminal plasma allergy: successful pregnancy after prophylactic anti-histamine treatment. *Asia Pac Allergy*. 2011;1(3):168-71. doi: 10.5415/apallergy.2011.1.3.168.
32. Tissier H. *Dissertation: Recherches sur la Flore Intestinale des Nourrissons (at Normal et Pathologique)* [Internet]. Paris: M d.-Paris; 1900. Available from: https://books.google.de/books/about/Recherches_sur_la_flore_intestinale_des.html?id=jrdkcgAACAAJ&redir_esc=y.
33. Gressel GM, Usyk M, Frimer M, Kuo DYS, Burk RD. Characterization of the endometrial, cervicovaginal and anorectal microbiota in post-menopausal women with endometrioid and serous endometrial cancers. *PLoS One*. 2021;16(11):e0259188. doi: 10.1371/journal.pone.0259188.
34. 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.
35. Zanozin AS, Demura TA, Kolosovsky DY, Faizullina NM, Kogan EA. Impaired endometrial receptivity in primary infertility in women with undifferentiated connective tissue dysplasia and hereditary thrombophilia. *Arkh Patol*. 2016;78(6):23-9.
36. Antipkin YuG, Vdovichenko YuP, Graziottin A, Kaminsky WV, Tatarchuk TF, Bulavenko OV, et al. Uterine bleedings and quality of woman's life. *Reprod Endocrinol*. 2019;47(8):8-12. doi: 10.18370/2309-4117.2019.47.8-12.
37. Antypkin Y, Lytvak O, Kuryk O, Pasichnyk G, Bondarenko Y. Morphological features of endometrial pinopodia formation during the luteal phase in women with previous unsuccessful implantation. *Reprod Endocrinol*. 2021;58(28-33). doi: 10.18370/2309-4117.2021.58.28-33.
38. Zaporozhan VM, Tatarchuk TF, Dubinina VG, Kosei NV. Modern diagnostics and treatment of endometrial hyperplastic processes. *Reprod Endocrinol*. 2012;3(5):5-12.
39. Kalugina LV, Yusko TI, Chaikivska EF, Plaksieva KD, Silina NK. Complicated chronic salpingo-oophoritis in young women. Mobility of conservative therapy. *Reprod Endocrinol*. 2020;54(79-84). doi: 10.18370/2309-4117.2020.54.79-84.
40. Kosei NV, Regeđa S, Zapadenko AI. Hyperproliferative pathology of the female reproductive system: the role of gonadotropin-releasing hormone agonists. Honey aspects of women's health. 2018;3(24-31).
41. Kalugina LV, Tatarchuk TF, Kosei NV, Vasilchenko LA. Nutrition for the prevention of inflammatory conditions in the postembolization period in women with uterine leiomyoma. *Reprod Endocrinol*. 2018;17(3):98-104. doi: 10.18370/2309-4117.2014.17.98-104.
42. Sadoval' yak ID, Tatarchuk TF, Idoiyatova YJ, Bulavenko OV, Volodko NA, Gorban NE, et al. Hyperplasia of the endometrium is clinical, based on evidence. Kyiv: State Expert Center of the Ministry of Health of Ukraine, member; 2021. 74 p.
43. Tatarchuk TF, Kosei NV, Zanko OV, Yusko TI. Endometrial polyposis: optimization of antiseptic therapy. *Reprod endocrinol*. 2018;44(8-14). doi: 10.18370/2309-4117.2018.44.8-14.
44. Tatarchuk TF, Kosei NV, Tutchenko TM, Vasilchenko LA, Glamazda MI, wine drinkers. DU Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after Academician O.M. Luk'yanovoi NAMS of Ukraine, Vlasnik. A method for predicting the early development of hyperproliferative pathology of the uterus in women of reproductive age with components of the metabolic syndrome. 2020 Sich 27. Patent of Ukraine 139787.
45. Tatarchuk T, Dubosarska Y, Dubosarska Z, Regeđa S, Zanko O. Endometrial hyperplasia: modern approaches to diagnosis and treatment. Review of literature and vlasny dosvid. *Reprod endocrinol*. 2021;58(18-27). doi: 10.18370/2309-4117.2021.58.18-27.
46. Tatarchuk TF, Herman DG. Polyps and micropolyps of the endometrium. Microbial landscape of the empty uterus and its role in their molding. *Reprod Endocrinol*. 2016;32(14-21). doi: 10.18370/2309-4117.2016.32.14-21.

Стаття надійшла до редакції 08.06.2023. – Дата першого рішення 16.06.2023. – Стаття подана до друку 17.07.2023

DOI: <https://10.30841/2708-8731.5.2023.286764>
UDC 618-073.432.1

Studying the discipline of free choice «Ultrasound Diagnostics in Obstetrics and Gynaecology»

I. A. Ancheva, I. Z. Gladchuk, E. M. Mokriienko, N. V. Movlyanova, N. V. Lazor
Odessa National Medical University

Today, in the education system, an important opportunity for higher education applicants is the right to form an individual educational trajectory according to the relevant qualification level. Higher education seekers have received not only academic mobility but also the opportunity to study disciplines to consciously choose their specialty and study it more deeply. The skills of ultrasound diagnostics increase the professional level of a doctor of any specialization and open wide diagnostic possibilities.

The article reveals the peculiarity of studying one of the subjects of free choice by medical higher education applicants on the basis of Odessa National Medical University – “Ultrasound Diagnostics in Obstetrics and Gynaecology”. The adaptation of the educational process in a mixed format with the possibility of using digital learning technologies and mastering professional skills on ultrasound machines of different classes is described. In the course of studying the discipline, the necessary basic digital skills of using an ultrasound scanner and knowledge of the main visualization modes, adjustment principles, as well as sets of functional capabilities inherent in all modern devices are formed.

The method of presentation of theoretical information and the use of case scenarios during the discussion of clinical tasks with mandatory visualization of ultrasound video recordings is described. The applicants' digital skills are directly related to the course being studied and are necessary to master the proposed professional field. The possibility of learning using the latest medical equipment in combination with the use of digital learning tools and video resources contributes to the acquisition of professional competence and the formation of responsibility and interest of students. In the process of training manual scanning skills, the doctor's thinking and the ability to analyze and interpret the received ultrasound data are formed. Practical classes help to discuss the most interesting issues for this specific group of higher education applicants in a comfortable and trusting environment. The use of a combined approach in the presentation of the material, the author's style and the format of the transfer of professional skills by experienced teachers who are engaged in constant practical activities motivate, improve the training process and give a high result.

Keywords: digital learning technologies; training of medical personnel; higher medical education; modern diagnostic technologies; ultrasound diagnostics.

Вивчення дисципліни вільного вибору «Ультразвукова діагностика в акушерстві та гінекології»

I. A. Ancheva, I. Z. Gladchuk, E. M. Mokriienko, N. V. Movlyanova, N. V. Lazor

Сьогодні у системі освіти важливою можливістю здобувачів є право формування індивідуальної освітньої траєкторії згідно з відповідним кваліфікаційним рівнем. Здобувачі освіти отримали не лише академічну мобільність, а й змогу опанувати дисципліни з метою усвідомленого вибору своєї спеціальності та її більш глибокого вивчення. Навички ультразвукової діагностики підвищують професійний рівень лікаря будь-якої спеціалізації та відкривають широкі діагностичні можливості.

У статті розкрито особливості вивчення здобувачами медичної освіти однієї з дисциплін вільного вибору на базі Одеського національного медичного університету – «Ультразвукова діагностика в акушерстві і гінекології». Описано адаптацію навчального процесу у змішаному форматі зі змогою використання цифрових технологій навчання та оволодіння професійними навичками на ультразвукових апаратах різного класу. У ході вивчення дисципліни формуються необхідні базові цифрові навички використання ультразвукового сканера та знання основних режимів візуалізації, принципів налаштування, а також оволодіння наборами функціональних можливостей, які притаманні всім сучасним апаратам.

Наведено методику викладання теоретичної інформації, застосування кейс-сценаріїв під час обговорення клінічних завдань із обов'язковою візуалізацією ультразвукових відеозаписів. Цифрові навички претендента безпосередньо пов'язані з циклом, що вивчається, і необхідні для оволодіння знаннями у запропонованій професійній галузі. Можливість навчання на новітньою медичному обладнанні у поєднанні із застосуванням цифрових інструментів навчання та відеоресурсів сприяють набуттю професійної компетентності та формуванню відповідальності і зацікавленості здобувачів.

У період відпрацювання мануальних навичок сканування формується мислення лікаря, здатність аналізувати та інтерпретувати отримані ехографічні дані. Практичні заняття допомагають обговорювати найцікавіші питання для даної конкретної групи претендентів у комфортному та довірчому середовищі. Використання комбінованого підходу у викладанні матеріалу, авторський стиль та формат передачі професійних навичок досвідченими викладачами, які займаються постійною практичною діяльністю, мотивують, удосконалюють процес підготовки та дають високий результат.

Ключові слова: цифрові технології навчання, підготовка медичних кадрів, вища медична освіта, сучасні діагностичні технології, ультразвукова діагностика.

Modern high technologies have long been used in various spheres of human life. Advances in electronics and robotics, as well as the use of computer technology, have become a necessary component of modern medicine. Current graduates of higher medical schools need to have not only deep basic theoretical knowledge but also be able to apply their communication skills in an interdisciplinary team and have an understanding of various healthcare systems. An important skill of a modern professional is knowledge of information and communication technologies and also the free use of high-tech professional equipment in practical activities. The main quality of a successful specialist is the ability to systematize, analyze and use the information received from various educational resources, and apply it in practice.

Modern challenges and emergencies have pushed humanity to the widespread use of digital technologies. And today there is a need for further use and promotion of digital technologies in the educational process in higher medical schools. Also, digital transformation has affected the scientific community and forever changed the approaches to the training of medical personnel and the scope of medical services. The experience gained has become valuable in terms of the use of digital educational resources in the preparation of higher education seekers in higher medical schools [1].

The current health care system of Ukraine is in search of a new model that is close to European standards of medical care to join the global educational space. An important regulatory document is the developed Strategy for the Development of Higher Education in Ukraine for 2021–2031 [2]. In this regard, the role of the information and professional space and the provision of a high level of the educational process are of significant importance. In the conditions of modernization of higher education, an important point is the program of academic mobility and the opportunity in higher medical schools to study academic disciplines of free choice.

According to the Law of Ukraine «On Higher Education», higher education seekers have the opportunity to form an individual educational trajectory independently [3]. It is determined by taking into account the priorities, capabilities, skills and experience of the student. There is an opportunity to choose academic disciplines within the limits provided for by the relevant educational program, in the amount of at least 25 per cent of the total number of credits of the European credit-transfer-accumulation system [4, 5].

Analysis of the latest research and publications

The changes taking place in the social, political and economic spheres, and the changes that have taken place in the health care system, as well as the rapid development of science and technology, dictate the need for further improvement of medical education. As the group of authors O. I. Potapchuk, I. B. Lutsik and others emphasize, in the conditions of distance education, the concept of the smart university was implemented, where the main thing is the combination and interconnection of the four components of «4T»: technologies, tactics, talents, traditions. The main thing today is learning in an interactive educational environment, which is an online platform for learning both at the stage of obtaining higher education and at the stage of subsequent advanced training, exchange of ideas, and achievements in

the educational and scientific sphere between teachers of partner universities, their professional development [6].

In modern education, the possibility of using Internet technologies is also mandatory. Yu. S. Ilyasova and L. S. Shevchenko share their own experience of using Internet technologies in professional disciplines. The authors introduced educational blogs, mental maps and online exercises of the LearningApps service into the educational process of medical schools. In their opinion, the use of online Internet technologies contributes to improving the quality and efficiency of professional training in higher medical schools [7].

Effective learning is possible with a clear organization of academic online interaction between teachers and students in a virtual educational environment [8]. At the same time, it is important to evaluate effective teaching in the online format, which requires an appropriate theoretical and methodological basis. For example, M. Byrka et al. [9] analyzed and identified a five-level structure of twelve principles that expands the possibilities of online learning. The stated principles are illustrated by examples of specific methods that are considered the most important and effective in modern conditions for higher and postgraduate education.

Due to the rapid development of information and communication technologies, the teaching aids used are constantly evolving and improving. Changing technologies are closely related to distance education [10]. At the same time, students' perception of distance education is dynamically changing. The authors also suggest using the «Distance Education perception Scale - Medical Students» (DEPS – Medical Students), which helps to understand the attitude of students to distance learning. The scale allows the application of methods to encourage effective learning and further influence learning strategy [11].

One of the main directions of the modern educational process is to improve the quality of education through the choice of certain disciplines that can form an individual learning path [12]. Student-centered practices in education include aspects of positive psychology and approaches aimed at identifying and developing the individual sides of each student. The attitude and interaction of stakeholders, joint work, information exchange, adaptation of the curriculum to individual needs and assistance to the most active and involved students in the process are important. Authors A. Gray and K. Woods emphasize that the key to improving positive learning outcomes is understanding the desires and needs of each student [13].

It should be noted that the blended form of education is quite convenient and popular among educational institutions today [14]. The experience of using blended learning and digital technologies is presented in the publications of foreign scientists A. Naciri [15], N. K. Ibrahim [16] and W. S. Chen [17]. On the one hand, this form involves the widespread use of digital technologies as an effective tool for all participants in the educational process. Digital devices save time, develop independence and transform the educational process. On the other hand, blended learning contributes to effective and productive communication with the teacher. In the process of such cooperation, the teacher focuses on the most important issues and problems, and the student acquires knowledge and skills in a particu-

lar discipline. This form of training takes into account both the individuality of the presentation of the material and the interests of the higher education seeker, his strengths and weaknesses, talents and abilities [18].

The development of communication skills of the future doctor is important today. After all, communication is a common element of all medical consultations, affecting a range of outcomes for clinicians and patients. Modern medical schools have introduced several approaches for teaching and developing interpersonal skills as core competencies for medical graduates around the world [19].

In the course of classes, it is important to use different types of learning material for mastering practical skills. The expansion of information and communication technologies has made it possible to transform educational materials. The academic environment combines text, audio, graphics, video and animated materials and interactive teaching methods to motivate students. Incorporating animation into the learning process fleshes out complex subjects and creates a rewarding learning experience without worrying about time [20]. The advantage of animation methods over still images is that the method visually demonstrates change, process, and dynamics. Compared to still images, videos are more realistic, easier to remember, and better suited for learning. Several authors believe that materials presented in a visual format increase the motivation of students due to their interest in advanced technologies [21].

Another educational tool that can increase motivation and support the efficient functioning of cognitive load is an interactive video. Interactive video at the present stage allows you to provide tasks for testing knowledge and make the higher education seeker more active in the learning process. Practical skills in basic and clinical sciences remain the most important trends in higher medical education [22].

In their work, L. Yeo and R. Romero [23] review the simulation-based training method for obstetric sonography and the problems encountered in the training process. The authors propose to use ultrasonic modelling with optical positioning, which is a new high-precision modern learning system. The use of ultrasound simulators is an effective means of teaching obstetric sonography, which provides training and feedback that allows the student to conduct continuous self-assessments during the training period.

Currently, practical training in ultrasound scanning for future doctors is supported by all international expert practitioners of ultrasound diagnostics, teachers and higher education seekers. Recommendations from the International Consensus Conference on Ultrasound Education for Medical Students help standardize ultrasound education and the core ultrasound curriculum and serve as a basis for additional research in medical education and the application of ultrasound in clinical practice [24].

Ultrasound is a modern, widely used diagnostic method. However, the method is largely operator dependent. The diagnostic significance of the method is lower in less experienced specialists. This may be due to incorrect position or inadequate pressure of the transducer, a change in the scan angle, excessive or insufficient use of ultrasonic gel, etc. Violation of the scanning technique and incorrect evaluation of the image lead to incorrect interpretation of the image and significantly reduce the diagnostic value of the

study. In the process of training higher education seekers, the accumulation of their own clinical experience naturally occurs. The knowledge and skills of performing a study significantly improve the diagnostic accuracy of the method.

The purpose of the article is to reveal innovative approaches and opportunities in the professional training of future doctors in the study of the discipline of free choice «Ultrasound diagnostics in obstetrics and gynaecology». Training is carried out using information and communication educational tools, the latest medical equipment and interactive methods at the clinical department of the Medical University. The interest of applicants, the productivity of teaching the discipline proposed for choice and the establishment of further prospects for the development of disciplines of free choice in higher medical schools are determined.

General scientific research methods were used in the work. These are methods of empirical research (observation, comparison, monitoring) and methods of theoretical research (analysis, synthesis, observation, comparison). Personal pedagogical experience and professional medical knowledge made it possible to show the need to combine different teaching methods. This is the use of digital technologies and innovative educational methods in the presentation of material for the formation of professional skills. The methods of mathematical statistics used to process the results of the survey using the online form made it possible to determine the attitude of higher education seekers toward the possibility of choosing disciplines.

Today, every graduate of a higher medical school must combine both the required professional theoretical knowledge and skills, and the necessary information, digital, and communication competence. Currently, the blended form of education is the most effective in the process of medical personnel training. It allows you to combine the possibilities of digital learning tools and traditional approaches in medical education, and is the most effective. To organize the educational process, the virtual learning environment Moodle is widely used. The system has significant capabilities and contributes to the improvement of the educational process. Microsoft Enterprise Platform Teams greatly facilitates communication between the teacher and students. The application, if necessary, allows you to create a video conference or meeting, and is used to provide systematized information in any format. The platform also enables fast and coordinated teamwork in the planned work schedule using the capabilities of audio and video calls, online gatherings and web conferencing, as well as quick messaging and file exchange.

With advances in technology, ultrasound imaging is an important diagnostic tool for evaluating various organs and systems. At the place of medical care rendering ultrasound has become more accessible and widespread with the advent of increasingly portable equipment. The possibility of conducting a study at the bedside of the patient is considered today as a continuation of the physical examination. The successful use of ultrasound as an adjunct to clinical decision-making requires a thorough knowledge of both human anatomy and an understanding of research methodology.

Taking into account current trends, several disciplines of free choice are offered at the Department of Obstetrics and Gynecology of Odesa National Medical University. Each of them is taught to both domestic and English-speaking higher education seekers.

Considering the diagnostic value of ultrasound diagnostics, one of the disciplines prepared at the department was «Ultrasound diagnostics in obstetrics and gynaecology». The working program is compiled based on the educational and professional program «Medicine» for the training of specialists of the second (master's) level of higher education in the speciality 222 «Medicine» of the field of knowledge 22 «Health care», approved by the Scientific Council of ONMedU (minutes No. 9 of June 23, 2022) [25].

The program of the course contributes to a deeper study of the subject. This educational program is thoughtful, structurally and logically organized and interesting. The course is aimed at applicants who are interested in the latest possibilities of diagnostic technologies in practical medicine and at practical training using modern ultrasound diagnostic devices. The department is equipped with various ultrasound devices, including the most popular in obstetrics and gynaecology expert class scanner General Electric Voluson E8. The course program includes 8 topics, 30 practical hours and 60 hours of independent work of higher education seekers.

The syllabus of the free choice discipline provides complete information about the existing structure, the strategy of the educational process, and the principles for evaluating students' work. There is a description of the main and recommended training materials. Free access to this information helps each seeker to decide in advance on the choice of a cycle when independently forming the established part of the individual academic plan.

Independent work of higher education seekers to study the material takes place using electronic information resources. For this course, a wide range of educational and methodological recommendations, didactic materials in electronic format and multimedia presentations on each topic of the course has been developed. During the training process, Microsoft software PowerPoint is widely used to explain and visualize the material in the presentation of the theoretical part of the discipline. The PowerPoint interface provides the ability to insert the desired video into the presentation, both from the teacher's digital archives and from any other resources. This feature greatly simplifies the presentation of the material and also helps students accumulate their baggage of ultrasound images. The video placement feature in a PowerPoint presentation is important for visualizing ultrasound examples.

The possibility of demonstrating a video loop in a presentation is more correct and illustrative than demonstrating a digital photo. This is because on showing a video loop, each participant in the educational process has the opportunity, based on the visualization of sections obtained in various sections of the human body, to orient in the topographic position and structure of the organs under study, which is sometimes difficult to do when viewing a picture. The ability to record a presentation in video format allows you to save information on the Internet or a disk.

The interactive learning format has made the learning process more versatile. Seekers who came to the course not

only choose the most interesting discipline for them but also have the opportunity to familiarize themselves with the necessary amount of information before the start of practical classes and return to the material during the period of studying the discipline.

In the educational process, attention is paid to the formation of professional competence. This is achieved through practical work on the ultrasound machine in real-time, as well as comparison and analysis of the collected and carefully selected images. The material and technical base of the department has the technical capabilities and provision for the full-fledged training of higher education seekers in this area.

The process of studying the discipline begins with the development of communication skills of a doctor with the patient, and this is not only the ability to collect information about the patient's complaints, the anamnesis of life and disease, but also the discussion of important deontological aspects during the ultrasound examination and the doctor's ability to convey information to the patient after the examination. The position of the patient during the examination, optimal approaches, scanning methods (transabdominal, transvaginal and transrectal), advantages and disadvantages of each research method, goals and objectives, indications and necessary conditions for ultrasound examination in obstetrics and gynaecology are discussed.

During the period of training and development of manual skills in scanning various organs and structures for obtaining images, specific issues of practical importance are also discussed. One of the advantages of practical training in the ongoing discipline of free choice is the possibility of multiple repetitions of research, and hence the consolidation of skills in correctly displaying the image on the screen at the time of the study. For easier assimilation of the material, it is proposed to follow standard algorithms for performing the procedure. The opportunity to learn by researching colleagues is a simple, fun, actionable and motivating process. It doesn't only allow them to acquire initial professional skills in an accessible form but also stimulates their further development. Each higher education seeker has the opportunity to practice certain scanning positions during a transabdominal examination in role-playing games during a practical lesson.

Transvaginal ultrasound is by far the most accurate method of imaging pelvic organs. However, the scanning technique has its characteristics, both ethical and technical. Therefore, in the learning process, different approaches to mastering professional skills are used. This is the development of practical skills with the help of a mannequin and the possibility of broadcasting the ongoing study from the ultrasound room to the training room, which allows you to show the procedure without a conflict of interest with patients. During the study, the image is displayed on the monitor screen in the training room, which allows you to observe the process of the study.

Modern ultrasound scanners use the latest technologies and sophisticated software, which makes the ultrasound machine multifunctional and reliable. Currently, ultrasound devices provide the possibility of three-dimensional scanning in real time, image optimization in various modes during diagnostics, have various automatic functions for

standard measurements, volume calculations and vascular indices. Often, a top-class device has an intuitive interface for an experienced doctor. However, for a higher education seeker, there is a need to develop digital competency skills in using ultrasound scanners of different classes. Therefore, in practical classes, issues of configuration and functionality of ultrasound devices are considered.

When conducting an ultrasound examination, the visualization of organs, tissues and structures consists of obtaining many sections during polypositional scanning. Therefore, the understanding of the principle of the scanner operation, the visualization of the image and the interpretation of the obtained echographic data take the leading place in the algorithm for examining the patient. During training, attention is paid to the normal and pathological echographic picture, and the construction of an echographic diagnosis, which is an important component of a preliminary diagnosis.

The process of studying the discipline is aimed at the formation of the most important professional competencies in obstetrics and gynaecology. First of all, this concerns the echographic picture of the normal anatomy and biometrics of the pelvic organs, and the ability to assess and describe the most common pathology. When considering situational tasks, possible options for describing changes in organ-tissue structures used in practice are demonstrated. This develops the seeker's clinical thinking, and the ability to describe any identified echographic changes and independently formulate an echographic (preliminary) diagnosis. As the discipline is studied, examples of echographic images of rare or difficult clinical situations with an appropriate description of the conclusions are prepared for seekers.

When studying the discipline, issues related to ultrasound at different stages of pregnancy, assessment of the state of the fetoplacental complex, ultrasound parameters for assessing fetal maturity, characteristics and markers of congenital pathology during screenings at different stages of pregnancy are also considered. At this stage of the study of the discipline, a combination of interactive teaching methods, discussion of controversial issues and the use of archived medical images is successful. One of the main qualities of a teacher should be the ability to present the material in an accessible and simple way, as well as the constant improvement of teaching materials in the discipline being presented.

The learning process offers interesting materials, reports and videos from professional membership associations and media resources such as The International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology (ISUOG), the Society for Women's Imaging), American Institute of Ultrasound in Medicine, International Ovarian Tumor Analysis (IOTA). The use of these resources provides new opportunities and access to lectures, practical recommendations, guidelines, and diagnostic standards on ultrasound in obstetrics and gynaecology, and also provides access to conferences, congresses, symposiums and it is a platform for further development in this professional field.

To find out the opinion of students about the chosen elective discipline, as well as to clarify their interests and wishes, a survey was conducted at the beginning and the end of training using a Google form. The survey involved 100 6th-year students.

Before the beginning of the course, the applicants were asked the following questions: "What, in your opinion, are the most important sections that need to be covered in the course?». On this issue, the answers of the respondents were distributed as follows: for 41% of the respondents, the modern principles of differential ultrasound of benign and malignant ovarian tumours turned out to be important. At the same time, 22% were interested in performing an ultrasound at various stages of pregnancy, 15% in ultrasound assessment of the state of the breast, and 11% in the features of ultrasound imaging in cervical cancer. The possibilities of ultrasound in infertility were of interest to 6% of higher education seekers, and anomalies in the development of the genital organs in childhood and adolescence were of interest to 5% of the respondents.

To the question "Is there a connection between the chosen discipline of UD in obstetrics and gynaecology and your future profession?" Seekers answered unambiguously. 81% of the respondents answered positively, 18% expressed their interest in exploring the possibilities of using ultrasound diagnostics in obstetrics and gynaecology, and only 1% expressed no interest in the discipline of obstetrics and gynaecology. In response to the question "When choosing a discipline, was the practical orientation of the discipline important?» Almost all applicants said that they chose the discipline due to the widespread use of ultrasound diagnostics in medicine.

The following questions were asked to ensure continued engagement with applicants after the cycle. «Which of the developed and provided educational materials did you use most often?» 100% of respondents watched all multimedia presentations in PowerPoint on each topic of the discipline, and 78% of respondents noted that in the preparation process, they used not only presentations but also all the material provided. At the same time, 32% of students in the course said that during the period of the cycle they independently looked through additional information in Internet sources. To the question «Did the chosen academic discipline contribute to the mastery of your future speciality?» 93% of the respondents gave a positive answer, and 7% answered that they had received new knowledge in obstetrics and gynaecology from the position of ultrasound. To the question «Did the knowledge of computer technologies contribute to the improvement of ultrasound skills?» all applicants are unanimous in the need for digital knowledge and skills for a specialist during an ultrasound examination, they consider the information and communication training tools used to present the discipline to be effective and appropriate.

In our opinion, feedback on the practical component of the discipline is important. So, to the question «Are you satisfied with the acquired practical skills during the studying of the discipline?» all participants in the survey gave positive feedback about the opportunity to practice scanning skills.

The results of the survey showed that seekers show great interest in the proposed discipline, due to the possibility of personal interaction with the teacher, and the acquisition of skills in ultrasound diagnostics, as they are important points in the learning process. It should be noted that

the interests and preferences of different groups of students change. Therefore, the learning strategy takes into account the interest of higher education seekers, which contributes to more effective, creative learning, with the development of personal and social skills.

Considering the results of the survey, it can be argued that the ongoing discipline of free choice «Ultrasound diagnostics in obstetrics and gynaecology» increases the effectiveness of training and develops the necessary additional practical skills. During the course of the discipline, personal and communication skills, as well as the ability to work in a team, are important. In practical classes, activity in work, the ability to express and defend one's opinion or assumption are encouraged, and the desire for learning is welcomed.

CONCLUSIONS

Currently, every higher education institution is interested in recruiting the most prepared, talented, active, creative, purposeful and sensible seekers. In turn, applicants with a high level of knowledge and training also select higher education institutions, focusing on the selectivity of profile education. The most attractive for applicants are those higher medical schools that provide the greatest choice of disciplines and the opportunity to manoeuvre in the learning process, as well as contribute to gaining practical experience. Elaborate and interesting programs in higher medical schools, focused on the needs of higher education seekers, are also important. In the process of training, seekers form an individual trajectory, taking into account their

preferences. The disciplines of free choice greatly enhance educational programs and make education easier, constructive and interesting. They also contribute to in-depth training and contribute to the development of the necessary practical skills. The preparedness of future doctors and the implementation of the state program for providing medical care to the population largely depend on the skill and competence of the teaching staff.

The proposed choice of discipline «Ultrasound diagnostics in obstetrics and gynaecology» allows each student to expand their professional skills. In our opinion, every graduate of higher medical schools, regardless of their professional orientation, should have practical skills in using ultrasound diagnostics in providing medical care.

The implementation of elective educational disciplines of vocational training undoubtedly stimulates the development of internal competition in an educational institution between teachers, departments and faculties, and increases external competition between all higher educational institutions in the country.

Without a doubt, personal growth, self-development and the formation of individual potential occur at the stage of education in higher educational institutions. Academic mobility and the possibility of creating an individual educational trajectory for each applicant contribute to the formation of the potential for becoming a trained and successful specialist.

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

Information about the authors

Ancheva Iryna A. – MD, PhD, DSc, Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Odessa National Medical University. *E-mail: irina.ancheva555@gmail.com*

ORCID: 0000-0001-8213-1570

Gladchuk Ihor Z. – MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology. *E-mail: igor.gladchuk@gmail.com*

ORCID: 0000-0003-2926-4125

Mokriienko Elina M. – Senior Teacher, Department of Philosophy, Bioethics and Foreign Languages, Odessa National Medical University. *E-mail: el.mokriienko78@gmail.com*

ORCID: 0009-0001-1497-9606

Movlyanova Nataliya V. – MD, PhD, Associate Professor, Department of Children's Infectious Diseases, Odessa National Medical University. *E-mail: natali212003@gmail.com*

ORCID: 0000-0003-1733-2389

Lazor Nataliia V. – Senior Teacher, Department of Philosophy, Bioethics and Foreign Languages, Odessa National Medical University. *E-mail: lazor@ukr.net*

ORCID: 0000-0001-5729-5071

Відомості про авторів

Анчева Ірина Анатоліївна – д-р мед. наук, проф., кафедра акушерства та гінекології, Одеський національний медичний університет. *E-mail: irina.ancheva555@gmail.com*

ORCID: 0000-0001-8213-1570

Гладчук Ігор Зиновійович – д-р мед. наук, проф., завідувач, кафедра акушерства та гінекології, Одеський національний медичний університет. *E-mail: igor.gladchuk@gmail.com*

ORCID: 0000-0003-2926-4125

Мокрієнко Еліна Миколаївна – ст. викладачка, кафедра філософії, біоетики та іноземних мов, Одеський національний медичний університет. *E-mail: el.mokriienko78@gmail.com*

ORCID: 0009-0001-1497-9606

Мовлянова Наталія Вікторівна – канд. мед. наук, доц., кафедра дитячих інфекційних хвороб, Одеський національний медичний університет. *E-mail: natali212003@gmail.com*

ORCID: 0000-0003-1733-2389

Лазор Наталія Володимирівна – ст. викладачка, кафедра філософії, біоетики та іноземних мов, Одеський національний медичний університет. *E-mail: lazor@ukr.net*

ORCID: 0000-0001-5729-5071

REFERENCES

1. Park JC, Kwon HE, Chung CW. Innovative digital tools for new trends in teaching and assessment methods in medical and dental education. *J Educ Eval Health Prof.* 2021;18:13. doi: 10.3352/jeehp.2021.18.13.
2. Ministry of Education and Science of Ukraine. Strategy for the development of higher education in Ukraine for 2021-2031 [Internet]. Kyiv: MESU; 2020. 71 p. Available from: rozvitku-vishchoi-osviti-v-ukraini-02-10-2020.pdf.
3. Verkhovna Rada of Ukraine. Higher Education [Internet]. 2014. Order No. 1556-VII. 2014 Jan 07. Available from: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/1556-18#Text>.
4. Ministry of Education and Science of Ukraine. Order of the Ministry of Education and Science of Ukraine On the approval of Requirements for interdisciplinary educational (scientific) programs [Internet]. 2021. Order No. 128. 2021 Feb 01. Available from: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0454-21#Text>.
5. Barna Yu, Medvid LH. The formation of individual educational trajectory of students in the conditions of modernization of higher education. *Innov Pedagog.* 2019;3(19):178-84. doi: 10.32843/2663-6085-2019-19-3-37.
6. Potapchuk OI, Lutsyk IB, Hevko IV, Buyak BB. Implementation of the concept of a smart university in terms of distance education. *Inform Technol Learn Tools.* 2022;92(6):140-53. doi: 10.33407/itlt.v9i2i6.5009.
7. Iliasova YuS, Shevchenko LS. The use of internet technologies in education of medical students. *Inform Technol Learn Tools.* 2022;91(5):36-51. doi: 10.33407/itlt.v9i1i5.3996.
8. Yagelo S, Vergun A, Stechak H, Vergun O. Distance learning experience for medical students during a pandemic and martial law. *Proc Shevchenko Scie Soc. Med Scie.* 2022;69(2). doi: 10.25040/ntsh2022.02.19.
9. Byrka M, Cherevko I, Yakubovska N, Shorobura I, Kurish N. How to empower online teaching: 12 principles for higher and postgraduate education. *Inform Technol Learn Tools.* 2022;91(5):70-83. doi: 10.33407/itlt.v9i1i5.4989.
10. Rojanasarat S, Milone A, Balestrieri R, Pittenger AL. Personalized Learning in an Online Drugs and US Health Care System Controversies Course. *Am J Pharm Educ.* 2018;82(8):6391. doi: 10.5688/ajpe6391.
11. Özkaya G, Aydin MO, Alper Z. Distance education perception scale for medical students: a validity and reliability study. *BMC Med Educ.* 2021;21(1):400. doi: 10.1186/s12909-021-02839-w.
12. Bansal A, Greenley S, Mitchell C, Park S, Shearn K, Reeve J. Optimising planned medical education strategies to develop learners' person-centredness: A realist review. *Med Educ.* 2022;56(5):489-503. doi: 10.1111/medu.14707.
13. Gray A, Woods K. Person-centred practices in education: a systematic review of research. *Support for Learning.* 2022;37(2):309-35. doi: 10.1111/1467-9604.12410.
14. Ministry of Education and Science of Ukraine. Recommendations for the introduction of blended learning in institutions of professional higher and higher education [Internet]. Kyiv: MESU; 2020. 31 p. Available from: <https://mon.gov.ua/ua/osvita/visha-osvita/rekomendacij-shodovprovadzheniya-zmishanogo-navchannya-u-zakladah-fahovoyi-peredvishoyta-vishoyi-osviti>.
15. Naciri A, Radid M, Kharbach A, Chersi G. E-learning in health professions education during the COVID-19 pandemic: a systematic review. *J Educ Eval Health Prof.* 2021;18:27. doi: 10.3352/jeehp.2021.18.27.
16. Ibrahim NK, Al Raddadi R, AlDarmasi M, Al Ghamdi A, Gaddoury M, AlBar HM, et al. Medical students' acceptance and perceptions of e-learning during the Covid-19 closure time in King Abdulaziz University, Jeddah. *J Infect Public Health.* 2021;14(1):17-23. doi: 10.1016/j.jiph.2020.11.007.
17. Chen WS, Yao AYT. An empirical evaluation of critical factors influencing learner satisfaction in blended learning: a pilot study. *Uni J Educ Res.* 2016;4(7):1667-71. doi: 10.13189/ujer.2016.040719.
18. Lokareva GV, Bazhmina EA. Personalization in education: students managing their learning by means of digital technologies. *Inform Technol Learn Tools.* 2021;86(6):187-207. doi: 10.33407/itlt.v86i6.4103.
19. Gilligan C, Powell M, Lynagh MC, Ward BM, Lonsdale C, Harvey P, et al. Interventions for improving medical students' interpersonal communication in medical consultations. *Cochrane Database Syst Rev.* 2021;2(2):CD012418. doi: 10.1002/14651858.CD012418.pub2.
20. Barut Tugtekin E, Dursun OO. Effect of animated and interactive video variations on learners' motivation in distance Education. *Educ Inf Technol (Dordr).* 2022;27(3):3247-76. doi: 10.1007/s10639-021-10735-5.
21. Qaddumi H, Bartram B, Qashmar AL. Evaluating the impact of ICT on teaching and learning: A study of Palestinian students' and teachers' perceptions. *Educ Inform Technol.* 2021;26(2):1865-76. doi: 10.1007/s10639-020-10339-5.
22. Abbasi Abianeh N, Yazdani S, Heydari M, Farmad SA. Global perspectives on trends in health higher education. *J Family Med Prim Care.* 2022;11(9):4991-5003. doi: 10.4103/jfmpc.jfmpc_2461_21.
23. Yeo L, Romero R. Optical ultrasound simulation-based training in obstetric sonography. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2022;35(13):2469-84. doi: 10.1080/14767058.2020.1786519.
24. Hoppmann RA, Mladenovic J, Melniker L, Badea R, Blaivas M, Montorfano M, et al. International consensus conference recommendations on ultrasound education for undergraduate medical students. *Ultrasound J.* 2022;14(1):31. doi: 10.1186/s13089-022-00279-1.
25. Odesa National Medical University. Educational programs. [Internet]. Available from: <https://onmedu.edu.ua/osvita/osvitni-programi/>.

Стаття надійшла до редакції 05.06.2023. – Дата першого рішення 12.06.2023. – Стаття подана до друку 13.07.2023

Вплив перенесеної під час вагітності коронавірусної хвороби на перебіг гестації та зміни основних біотопів організму жінки

I. А. Жабченко, I. С. Ліщенко, О. М. Бондаренко, Т. М. Коваленко

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

У статті наведено літературні дані щодо особливостей перебігу вагітності та змін основних біотопів у жінок, які перенесли COVID-19 у різні періоди гестації. Простежено певні закономірності щодо зв'язку перинатальних ускладнень зі ступенем тяжкості захворювання, наявністю соматичної та гінекологічної патології у цих вагітних, зокрема, ожиріння і хронічних запальних захворювань статевих органів.

За даними досліджень, проведених на базі відділення патології вагітності та пологів державної установи «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О. М. Лук'янової НАМН України», до групи ризику тяжкого перебігу коронавірусної хвороби належать всі ті самі особи, що і для будь-якої іншої хвороби, та не обтяжуються вагітністю: вік понад 35 років; наявність супутньої патології (цукровий діабет, ожиріння, гіпертонічна хвороба), роботи, стилю життя чи житлово-побутових умов, що підвищують ризик інфікування. Відзначено більш часті прояви акушерської патології у жінок у більш старшому віці та першороділей.

Обтяжений акушерський анамнез, а саме – медичні аборти та невиношування, патологія шийки матки, перенесені запальні захворювання, особливо статевих органів, віднесено до факторів ризику. Перебіг вагітності та пологів супроводжується такими ускладненнями, як загроза викидня у ранньому терміні; анемія; поєднання плацентарної дисфункції, багатоводдя та дистресу плода; аномалії пологової діяльності, що збільшує питому вагу патологічних пологів у цього контингенту жінок та потребує неодноразової госпіталізації під час вагітності.

Огляд наукових публікацій останніх років свідчить про суттєвий вплив COVID-19 на склад біотопів організму людини. Є переконливі дані щодо тісного зв'язку між інфікуванням слизових оболонок верхнього відділу респіраторного тракту та інфікуванням легень вірусом SARS-CoV-2. Типова для цієї інфекції гіпоксія легень зумовлює ріст анаеробів та факультативних анаеробів, які є у складі зазначених мікробіомів протягом життя людини. У значній кількості спостережень відзначено кореляцію змін мікробіоценозу дихальних шляхів та кишечника у хворих на SARS-CoV-2 і реконвалесцентів. Водночас спостерігається й погіршення стану мікробіоценозу піхви після перенесеної коронавірусної хвороби, особливо у період гестації. Зроблено висновок щодо кореляції тяжкості перебігу COVID-19 та кількістю лактобактерій у вагінальному біотопі: чим тяжчим є перебіг, тим гіршим стає склад мікрофлори. Період гестації частіше ускладнюється загрозою переривання вагітності у ранньому терміні, плацентарною дисфункцією, багатоводдям, фетальним дистресом, загрозою передчасних пологів саме у тих жінок, які перенесли коронавірусну інфекцію у I триместрі. Великий відсоток багатоводдя свідчить у більшості випадків саме про ризик внутрішньо-утробного інфікування, тому такі жінки мають бути під ретельним спостереженням як стосовно впливу COVID-19, так і щодо активації латентних інфекцій на тлі зниженого імунітету і, у першу чергу, порушень вагінального біотопу. Водночас серед цих жінок відзначено й високу частоту ожиріння, яке погіршує перебіг інфекційних процесів та стан основних біотопів.

Тому для даного контингенту жінок стає актуальним питання щодо своєчасного виявлення та корекції порушень мікробіоценозу статевих шляхів як профілактики низки перинатальних та акушерських ускладнень. Для уникнення негативного впливу змін мікробіоценозу піхви на стан жінки та її дитини у майбутньому слід використовувати сучасні універсальні та безпечні під час вагітності і лактації препарати для місцевого лікування та посилення регенеративних процесів, які не містять антибактеріального компонента, не спричинюють антибіотикорезистентності та є ефективними, доступними і зручними у використанні. Клінічний досвід останніх років дозволяє рекомендувати до широкого використання в акушерсько-гінекологічній практиці комплексні безпечні та ефективні препарати місцевої дії, до складу яких входять хлоргексидин, хлорофіліпт та препарати з гіалуроновою кислотою і рослинними екстрактами.

Ключові слова: вагітність, COVID-19, акушерські та перинатальні ускладнення, біотиопи організму, методи корекції, вагінальний біотоп, хлоргексидин, хлорофіліпт, гіалуронова кислота, рослинні екстракти.

The influence of the coronavirus disease transmitted during pregnancy on the course of gestation and changes in the main biotopes of a woman's organism

I. A. Zhabchenko, I. S. Lishchenko, O. M. Bondarenko, T. M. Kovalenko

The article presents literature data on the peculiarities of the pregnancy course and changes in the main biotopes in women who suffered from COVID-19 in different periods of gestation. Certain regularities regarding the association of perinatal complications with the severity of the disease, the presence of somatic and gynecological pathology in these pregnant women, in particular, obesity and chronic inflammatory diseases of the genital organs, were observed.

According to research conducted on the basis of the department of pathology of pregnancy and childbirth of the State Institution «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after academician O. M. Lukyanova of the National Academy of

Sciences of Ukraine», the risk group of a severe course of the coronavirus disease includes all the same factors as for any other diseases, not related to pregnancy: age over 35 years; the presence of concomitant pathology (diabetes, obesity, hypertension), work, lifestyle or housing conditions that increase the risk of infection. More frequent manifestations of obstetric pathology were found in older women and primipara women.

Complicated obstetric anamnesis, namely, medical abortions and miscarriages, cervical pathology, previous inflammatory diseases, especially of the genital organs, are considered to be risk factors. The course of pregnancy and childbirth are accompanied by such complications as the threat of early miscarriage; anemia; combination of placental dysfunction, polyhydramnios and fetal distress; anomalies uterine activity, which increases the frequency of pathological childbirth in this contingent of women and requires repeated hospitalization during pregnancy.

A review of scientific publications in recent years demonstrates the significant impact of COVID-19 on the composition of biotopes of the human organism. There are convincing data on the close relationship between the infection of the mucous membranes of the upper respiratory tract and the infection of the lungs with the SARS-CoV-2 virus. Lung hypoxia, typical for this infection, causes the growth of anaerobes and facultative anaerobes, which are part of the mentioned microbiomes during a person's life. A significant number of observations have found the correlation of changes in the microbiocenosis of the respiratory tract and intestines in patients with SARS-CoV-2 and convalescents. At the same time, there is also a disorder in the vaginal microbiocenosis after the coronavirus disease, especially during pregnancy. A conclusion was made regarding the correlation between the severity of COVID-19 course and the number of lactobacilli in the vaginal biotope: the more severe course, the worse of the microflora composition. The gestation period is more often complicated by the threat of early pregnancy loss, placental dysfunction, polyhydramnios, fetal distress, and the threat of premature birth in those women who suffered a coronavirus infection in the I trimester. A large rate of polyhydramnios in most cases indicates the risk of intrauterine infection, so such women should be carefully monitored both for the impact of COVID-19 and for the activation of latent infections in the background of reduced immunity and, first of all, violations of the vaginal biotope. At the same time, a high frequency of obesity was found among these women, which worsens the course of infectious processes and the condition of the main biotopes.

Therefore, for this contingent of women, the issue of timely detection and correction of violations of the genital tract microbiocenosis as a prevention of perinatal and obstetric complications becomes relevant. In order to avoid the negative impact of changes in the vaginal microbiocenosis on the condition of a woman and her child in the future, modern universal and safe preparations during pregnancy and lactation should be used for local treatment and strengthening of regenerative processes, which do not contain an antibacterial component, do not cause antibiotic resistance and are effective, available and convenient to use. The clinical experience of recent years allows to recommend for wide use in obstetrics and gynecology the complex safe and effective local preparations, which include chlorhexidine, chlorophyllipt and preparations with hyaluronic acid and plant extracts.

Keywords: pregnancy, COVID-19, obstetric and perinatal complications, organism's biotopes, correction methods, vaginal biotope, chlorhexidine, chlorophyllipt, hyaluronic acid, plant extracts.

Пандемія хвороби COVID-19, яку спричинює вірус SARS-CoV-2, стала головною світовою проблемою у сфері охорони здоров'я протягом останніх трьох років. Безпрецедентні зусилля світового співтовариства дозволили перевести 5 травня 2023 року коронавірусну хворобу зі статусу пандемії до статусу сезонних інфекційних хвороб та відмінити карантин в Україні.

Однією з найбільш гострих проблем, спричинених пандемією, є вплив хвороби на репродуктивне здоров'я населення та, особливо, на перебіг і результати вагітності [1–3]. Так, спричинені вірусною інфекцією ураження легень і до пандемії були однією зі значущих причин материнської смертності, що зумовлено характерними для вагітності змінами в організмі жінки: зниження залишкової функціональної ємкості (об'єму) легень, висока діафрагма, набряк слизової оболонки респіраторного тракту, зміни імунологічної системи [4–9].

Необхідно особливо ретельно подбати про здоров'я вагітних під час цієї дуже мінливої хвороби. У контексті потенційного впливу COVID-19 на вагітність важливо продовжувати роботу щодо розроблення ефективних медичних втручань для вагітних з COVID-19 та реконвалесцентів. Ці розроблені як для вагітної, так і для плода методики мають сприяти попередженню несприятливих перинатальних наслідків.

Ураховуючи високу частоту ускладненого перебігу вагітності та пологів у жінок, які перенесли коронавірусну хворобу у період гестації або вакцинованих від інфекції, спричиненої SARS-CoV-2, є необхідність

оптимізувати антенатальний догляд за цією категорією вагітних.

Актуальність даної теми аналізують в усьому світі, але з моменту пандемії коронавірусної інфекції пройшло досить мало часу, щоб вивчити досконально її перебіг по триместрах вагітності. Отже, сама вагітність вже є фактором ризику і може призвести до розвитку ускладнень як для вагітної, так і для плода, незважаючи на те, у якому триместрі у жінки відбулося інфікування.

Особливості перебігу вагітності та чинники ризику розвитку перинатальних ускладнень у жінок після перенесеної у період гестації коронавірусної хвороби

Ураховуючи накопичений досвід спостереження за цим контингентом жінок, можна зробити певні висновки та визначити основні напрямки роботи щодо попередження негативних наслідків COVID-19 під час вагітності та пологів. Так, за даними досліджень, проведених у ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О. М. Лук'янової НАМН України» на базі відділення патології вагітності та пологів, до групи ризику тяжкого перебігу коронавірусної хвороби належать ті самі особи, що і для будь-якої іншої хвороби, та не обтяжені вагітністю: вік понад 35 років; наявність супутньої патології (цукровий діабет, ожиріння, гіпертонічна хвороба), роботи, стилю життя чи житлово-побутових умов, що підвищують ризик інфікування (сфера обслуговування, освітня, медична галузь як вид діяльності майбутньої мами, проживання у гуртожитку тощо).

Відзначено більш часті прояви акушерської патології у жінок у більш старшому віці та першороділей. Обтяжений акушерський анамнез, а саме – медичні аборти та невиношування, патологія шийки матки, віднесено до факторів ризику. В анамнезі цих жінок багато перенесених запальних захворювань, особливо статеві сфери. Особливістю соматичної захворюваності вагітних є поєднання різних видів екстрагенітальних захворювань – однієї з причин порушень у системі гомеостазу. Найпоширенішими проявами коронавірусної інфекції вважають: кашель, лихоманку, задишку, міалгію, біль у горлі, втрату почуття смаку, діарею [10].

Перебіг вагітності та пологів супроводжується такими ускладненнями, як: загроза викидня у ранньому терміні і, як наслідок, отримання зберігальної терапії протягом тривалого часу; анемія; поєднання плацентарної дисфункції, багатоводдя та дистресу плода; аномалії пологової діяльності, що збільшує питому вагу патологічних пологів у цього контингенту жінок та потребує неодноразової госпіталізації під час вагітності.

Перший триместр є періодом підвищеного ризику для плода. У цей період відбувається дві хвили інвазії цитотрофобласта до спіральних артерій. Якщо ця інвазія є недостатньою, у них зберігається гладком'язова структура, адренергічна іннервація та відповідно здатність реагувати на дію вазоактивних медіаторів. Цей етап – найнебезпечніший, будь-яка інфекція у даний період може спровокувати плацентарну дисфункцію [11].

За результатами досліджень, у вагітних, які хворіли на коронавірусну інфекцію до 14 тиж гестації, плацентарна дисфункція становила 38,9%, що у подальшому призвело до маловоддя – 11,1% або, навпаки, багатоводдя – 38,9%, фетального дистресу – 33,3% та затримки росту плода (ЗРП) [10].

Якщо жінка захворіла у II триместрі, це вже не так небезпечно для майбутньої дитини, а от для вагітної ризику існують. Як і будь-яка інша інфекція, коронавірус знижує імунітет, і на цьому тлі можуть активізуватися інші супутні хвороби та латентні інфекції, у тому числі й вагінальні. Взаємодія впливу інфекції SARS-CoV-2, ступеня тяжкості COVID-19 та хронічних захворювань, включаючи гіпертензивні розлади, гестаційний діабет та ожиріння до вагітності, є досить складною.

Проте доведено, що більш тяжкий перебіг COVID-19 під час вагітності був пов'язаний саме із супутніми захворюваннями, особливо ожирінням та артеріальною гіпертензією [12–18]. Усі дослідники сходяться на думці, що зараження SARS-CoV-2 під час вагітності достовірно пов'язане з подальшим розвитком прееклампсії [19].

У II триместрі вагітності до групи ризику розвитку акушерських ускладнень увійшли вагітні пізнього репродуктивного віку, жінки з ожирінням, гіпертонічною хворобою, гестаційним діабетом, хронічними захворюваннями дихальної та серцево-судинної систем (ССС).

Третій триместр гестації є періодом ризику як для вагітної, так і для плода. Інфікування β-коронавірусом SARS-CoV-2 (тяжкий гострий респіраторний синдром) змінює гомеостаз ендотелію судин, зумовлюючи запалення, що провокує протромботичний стан. Пряма вірусна цитотоксичність, спричинена SARS-CoV-2,

призводить до загибелі ендотеліальних клітин, змінюючи таким чином функції судин.

Інфекція SARS-CoV-2 спричинює ендотеліальну дисфункцію і знижує рівень оксиду азоту, таким чином посилюючи судинні пошкодження, що зумовлює тромбоз через зміну гомеостазу. Морфофункціональні порушення у плаценті у вагітних з COVID-19 є основним патогенетичним чинником розвитку прееклампсії, ЗРП, антенатальної загибелі плода та порушення стану плода і новонароджених [13].

Отже, проведений аналіз доступної літератури дозволяє констатувати той факт, що до груп ризику розвитку акушерських та перинатальних ускладнень слід віднести жінок пізнього репродуктивного віку, вагітних з ожирінням, захворюваннями ССС та дихальної системи. Поєднану екстрагенітальну патологію мали у I триместрі 38,9% жінок, у II триместрі – 16,2% жінок та у III триместрі – 42,8% жінок [10, 20].

Отже, до груп високого ризику розвитку плацентарної дисфункції, прееклампсії, фетального дистресу плода та ЗРП слід віднести вагітних, які перенесли SARS-CoV-2 у I та III триместрах вагітності, навіть у легкій формі без госпіталізації.

Вплив SARS-CoV-2 на стан біотопів організму вагітних

Дані останніх років свідчать про суттєвий вплив COVID-19 на склад біотопів організму людини. Є переконливі дані щодо щільного зв'язку між інфікуванням слизових оболонок верхнього відділу респіраторного тракту (дихальних шляхів, порожнини рота, носових ходів) та інфікуванням легень вірусом SARS-CoV-2. Типова для цієї інфекції гіпоксія легень спричинює ріст анаеробів та факультативних анаеробів, які є в складі зазначених мікробіомів протягом життя людини [21].

У значній кількості спостережень відзначено кореляцію змін мікробіоценозу дихальних шляхів та кишечника у хворих на SARS-CoV-2 і реконвалесцентів. Якщо у нормі пробіотичні штами кишкових бактерій інгібують взаємодію патогенів з клітинами організму, посилюють захист проти грипу та сприяють росту корисної мікробіоти [22], то у пацієнтів із SARS-CoV-2, навпаки, відзначено зростання чисельності умовно-патогенних організмів та зниження популяції корисної мікрофлори. При цьому дисбіоз зберігався навіть після елімінації коронавірусу, підтвердженої даними ПЛР-тесту [23].

Кишечник є ключовим середовищем існування мікробіому людини, де більшість мікробів симбіотично живуть в організмі; його мікробіота відіграє безцінну роль у підтриманні кишкового гомеостазу [24]. Мікробіом кишечника включає різні мікробні спільноти, не обмежуючись бактеріями, вірусами та грибами [25]. Він складається з близько 1000 різних видів мікробів, а їхня щільність варіює від 10^4 до 10^5 бактерій на міліметр травного тракту (ТТ) у тонкій кишці та 10^{11} бактерій на грам вмісту товстої кишки [26].

Склад мікробіому відрізняється у кожного індивідуума, що залежить від змін навколишнього середовища та генетики [27]. У здорових людей мікробіом переважно складається з чотирьох скупчень мікроскопічних організмів: *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Proteobacteria*

й *Actinobacteria* [28, 29], у яких два типи (*Firmicutes* і *Bacteroidetes*) становлять 90% кишкової мікробіоти. Крім того, здебільшого домінуючими типами у кишечнику є *Bacteroidetes* і *Firmicutes*, а потім – *Bacteroidetes* й *Actinobacteria* [30].

Мікробіом використовує простір, поживні речовини та середовище кишечнику людини для розмноження [31]. Своєю чергою мікрофлора кишечника допомагає у ферментації вуглеводів, синтезує вітаміни та здійснює регуляцію проникності кишечника [32]. Мікробіота кишечника діє як захисний бар'єр і допомагає модифікувати його імунну систему. На мікробіом нижніх відділів ТТ впливають різні фактори навколишнього середовища. Так, співпраця між мікробіомом і кишковою імунною системою є необхідною для збереження кишкового гомеостазу. Коли цей гомеостаз порушується, дисбіоз спричинює кишкові захворювання [33].

Цим порушенням сприяє нераціональне та незбалансоване харчування (гіперкалорійне, з високим вмістом жирів та низьким – волокон і мікро-нутрієнтів), яке посилює дисбіоз, знижує фагоцитарну активність та продукування імуноглобулінів. У результаті полегшується інвазія та реплікація вірусів, вивільнюються прозапальні цитокіни, що ще більше посилює дисбіоз.

Дисбіоз також погіршує перебіг коронавірусної хвороби при ожирінні за рахунок активації рецепторів TLR4 через ліпополісахариди умовно-патогенних бактерій з прозапальними властивостями [34].

Фармакотерапія при коронавірусній хворобі може також значно змінювати склад мікробіоти кишечника і спричинювати антибіотик-асоційовану діарею [29–31].

Водночас спостерігається й погіршення стану мікробіоценозу піхви після перенесеної коронавірусної хвороби, особливо у період гестації. Так, за даними E. Celik та співавторів (2023), у вагітних у період активної фази захворювання та протягом місяця після одужання визначено суттєве зменшення кількості лактобактерій (*L. crispatus*, *L. iners*, *L. gasseri*, *L. jensenii*) з одночасним зростанням частки бактероїдів та іншої умовно-патогенної флори порівняно з неінфікованими жінками.

Також було виявлено більшу кількість *Ureaplasma* spp. у жінок з середньотяжким/тяжким перебігом COVID-19 порівняно з вагітними з безсимптомним/легким перебігом хвороби. Зроблено висновок щодо кореляції тяжкості перебігу COVID-19 та кількості лактобактерій у вагінальному біотопі: чим тяжчим є перебіг, тим гіршим стає склад мікрофлори [35].

Цікавими виявилися дослідження щодо вмісту вірусу SARS-CoV-2 у вагінальній рідині: серед 48 обстежених ковід-позитивних жінок коронавірус було виявлено лише в одному (2,08%) випадку – у 64-річній пацієнтки у менопаузальний період на 6-й день після діагностованої коронавірусної хвороби. Наразі проводять дослідження вмісту цього збудника у сім'яній рідині чоловіків з SARS-CoV-2 з метою визначення можливості зараження коронавірусною інфекцією статевим шляхом [36].

За даними досліджень, проведених у ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О. М. Лук'янової НАМН України», серед гінекологічних захворювань в анамнезі в обстежених вагітних переважали хронічні запалення жіночих статевих органів – у 16 (43,2%), патологія шийки матки – у 14 (37,8%) жінок. Привертає на себе увагу значна кількість запальних захворювань жіночої статевої сфери у вагітних, які перехворіли на коронавірусну інфекцію у I та III триместрах, і вікових вагітних.

Показники щодо перебігу теперішньої вагітності свідчать про значні ускладнення та превалювання поєднання декількох ускладнень під час гестації у вагітних, які перехворіли на коронавірусну інфекцію під час виношування [10]. Привертає увагу, що значна кількість вагітних під час виношування хворіли як на гостру респіраторну вірусну інфекцію, так і на коронавірусну хворобу, причому найбільшу частку таких жінок фіксували у I триместрі.

Як свідчить проведений аналіз, вагітність частіше ускладнювалась загрозою переривання у ранньому терміні (27,7%), плацентарною дисфункцією (38,9%), багатоводдям (38,9%), фетальним дистресом (33,3%), загрозою передчасних пологів (22,2%) саме у тих жінок, що перенесли коронавірусну інфекцію у I триместрі.

Великий відсоток багатоводдя свідчить у більшості випадків саме про ризик внутрішньоутробного інфікування, тому такі жінки мають бути під ретельним спостереженням як щодо впливу COVID-19, так і щодо активації латентних інфекцій на тлі зниженого імунітету і в першу чергу порушень вагінального біотопу. Водночас серед цих жінок відзначено й високу частоту ожиріння, яке, як вже було відзначено, погіршує перебіг інфекційних процесів та стан основних біотопів [10, 20].

Саме тому для даного контингенту жінок стає актуальним питання щодо своєчасного виявлення та корекції порушень мікробіоценозу статевих шляхів як профілактики низки перинатальних та акушерських ускладнень.

Сучасні можливості корекції порушень вагінального мікробіоценозу та покращання регенеративних процесів у вагітних груп інфекційного ризику

Зважаючи на порушення місцевого та загально-го імунітету у вагітних, що перенесли коронавірусну хворобу у період гестації, постає питання щодо корекції у них порушень мікробіоценозу піхви як протягом вагітності, так і у післяпологовий період.

Важливим є уникнення розвитку антибіотикорезистентності під час використання препаратів місцевої дії для елімінації збудників та відновлення нормальної мікрофлори.

Під час вагітності слід звернути увагу на такий універсальний вітчизняний антисептик з протизапальною дією, як Аргіс Дуо, до складу якого входять два компоненти – антисептичний (хлоргексидин) та рослинний (хлорофіліпт).

Хлоргексидин згубно впливає на грампозитивні й грамнегативні мікроорганізми, *Gardnerella vaginalis*,

Trichomonas spp., *Chlamidia* spp., *Trichomonas* spp., *Neisseria gonorrhoeae*, віруси.

Важливим компонентом комплаєнтності препарату є його основа – поліетиленгліколь (ПЕГ 400), який являє собою багатоатомний спирт, здатний утворювати водневі зв'язки з молекулами води. За рахунок цього ПЕГ 400 утворює комплекси антисептик/антибіотик/антимікотик, які проникають у глибокі шари мікробних біоплівки та руйнують їх зсередини. Водночас ПЕГ сприяє усуненню таких можливих небажаних ефектів хлоргексидину, як свербіж та печіння.

Хлорофіліпт, у свою чергу, має антимікробну активність щодо *Staphylococcus* spp., *Streptococcus* spp., *E.coli*, *Candida* spp., *Proteus* spp. та інших збудників, а також виражену протизапальну дію.

Отже, біологічно активні речовини, що входять до складу Аргіс Дуо, сприяють: посиленню проти-запальної дії у результаті фенольного складу листя евкаліпта, яке містить такі біологічно активні речовини, як гідроксикоричні кислоти – вони справляють протизапальний ефект, зумовлений блокуванням специфічних рецепторів медіаторів запалення; посиленню антисептичної дії – препарати евкаліпту чинять антисептичну дію щодо стрептококів і стафілококів, палички черевного тифу та паратифів А і В, кишкової палички, гнійних та анаеробних збудників, пригнічують ріст дизентерійної амеби і трихомонад.

Складові препарату перекривають спектр основних збудників, які є найчастішими причинами виникнення синдрому аномальних вагінальних виділень згідно з чинними нормативними документами МОЗ України [36]. Аргіс Дуо можна використовувати при запальних захворюваннях статевих органів у жінок, вагініті, ендометриті, ектропіоні шийки матки, ендометриті, сальпінгоофориті, норіях, розривах піхви, після пологів, перед вагінальними операціями та втручаннями [37].

Окремо постає питання щодо відновлення пошкоджених м'яких тканин пологових шляхів у післяпологовий період у жінок після перенесеного COVID-19, оскільки пологи, а особливо травматичні, на тлі знижених захисних сил організму можуть стати тригером післяпологових септичних ускладнень або хронізації запального процесу, патологічного загоєння травм та подальшого порушення функції тазових органів (пролапс, норіці, рубцеві зміни тощо) і погіршення якості життя жінки [38, 39].

У разі неінфікованих травматичних пошкоджень пологових шляхів препаратом вибору може стати препарат Верікса у формі вагінальних свічок, до складу якого входить гіялуоронова кислота, що сприяє регенерації слизової оболонки шийки матки та піхви. Поєднання ефектів гіялуоронової кислоти та рослинних складових препарату приводить до швидкого загоєння, профілактики інфекційних ускладнень та швидкої регенерації у місцях пошкодження.

Екстракт календули справляє протизапальний ефект, пришвидшує процеси відновлення, виявляє

протигрибкові, антимікробні, захисні та імуностимульовальні властивості.

Екстракт алое сприяє посиленню місцевого імунітету, відновленню тканинного обміну речовин, завдяки чому проявляє ранозагоювальні, протимікробні і протизапальні властивості, усуває запалення та подразнення, стимулює відновлення слизової оболонки піхви. Алое містить вітамін С, який пригнічує ріст патогенних бактерій, забезпечує зниження рН піхви, сприяє відновленню оптимальних показників рН і підтримці нормальної мікрофлори піхви.

Ефірна олія чайного дерева виявляє потужні протизапальні, протигрибкові та бактерицидні властивості. Біологічно активні речовини чайного дерева звожують слизову оболонку піхви.

Екстракт насіння центели азійської володіє антиоксидантними, регенеративними і антисептичними властивостями, стимулює синтез колагену, сприяє епітелізації та зміцненню стінок піхви.

Основа супозиторіїв Верікса становить твердий жир «Естерін В-02». Ця гідрофобна речовина має хорошу в'язкість, що зменшує імовірність витікання та забруднення білизни. Водночас завдяки цій основі не зменшується рекомендована терапевтична доза.

Окрім післяпологового періоду, Верікса продемонструвала свою ефективність та безпечність при використанні у складі комплексної терапії запальних захворювань піхви поза вагітністю з метою відновлення слизової оболонки статевих шляхів після застосування агресивних методів лікування, при вікових атрофічних змінах та сухості слизової оболонки піхви. Також відзначено посилення ефекту лікування при використанні Верікси після операцій на шийці матки у гінекологічній практиці [40, 41].

ВИСНОВКИ

Перенесений під час вагітності COVID-19 може продовжувати свій негативний вплив на стан організму жінки і плода, зокрема на стан імунного захисту та склад основних біотопів організму, та відповідно на перебіг вагітності, пологів та післяпологового періоду. За відсутності контролю та корекції виявлених змін стає вірогідним розвиток низки акушерських та перинатальних ускладнень як під час вагітності, так і у післяпологовий період.

Для уникнення негативного впливу змін мікробіоценозу піхви на стан жінки та її дитини у майбутньому слід використовувати сучасні універсальні та безпечні під час вагітності і лактації препарати для місцевого лікування та посилення регенеративних процесів, які не містять антибактеріального компонента, не зумовлюють антибіотикорезистентності та є ефективними, доступними і зручними у використанні.

Досвід застосування зазначених препаратів, описаний численними дослідниками, дозволяє нам рекомендувати до широкого використання в акушерсько-гінекологічній практиці комплексні безпечні та ефективні препарати місцевої дії – Аргіс Дуо та Верікса.

АРГІС ДУО

ARGIS DUO

ВЕРІКСА

VERIXA



КОМПЛЕКСНА ДОПОМОГА ПРИ ІНФЕКЦІЙНО-ЗАПАЛЬНИХ СТАНАХ ПІХВИ¹

- Широкий спектр дії^{2,3}
- Руйнує бактеріальні біоплівки⁴
- Не порушує функціональну активність лактобактерій⁵

1 супозиторій на добу

1. Інструкція по застосуванню дієтичної добавки Аргіс Дуо. ТУ У 20.4-38639061-003:2017
2. WHO Monographs On Selected Medicinal Plants - Volume 2, Geneva 2002
3. <https://doi.org/10.1177/0310057X0803600404>
4. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32941438/>
5. <https://www.scirp.org/journal/paperinformation.aspx?paperid=55016>
6. Інструкція по застосуванню дієтичної добавки Верікса. ТУ У 20.4-38639061-003:2017

Засіб гігієнічно-профілактичний. Не є лікарським засобом. Без ГМО. Призначено для розповсюдження на конференціях, симпозиумах, семінарах з медичної тематики.



ПРИРОДНИЙ КОМПЛЕКС ДЛЯ ШВИДКОГО ВІДНОВЛЕННЯ СЛИЗОВОЇ ОБОЛОНКИ ПІХВИ⁶

- ✓ Сприяє загоєнню та усуненню запальної реакції
- ✓ Створює захисний бар'єр
- ✓ Стимулює синтез колагену
- ✓ Проявляє зволожуючі властивості⁶

1 супозиторій на добу



Відомості про авторів

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

ORCID: 0000-0001-5622-5813

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

ORCID: 0000-0002-0124-765X

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

ORCID: 0000-0001-7891-4492

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

ORCID: 0000-0001-7999-7066

Information about the authors

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

ORCID: 0000-0001-5622-5813

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

ORCID: 0000-0002-0124-765X

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

ORCID: 0000-0001-7891-4492

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

ORCID: 0000-0001-7999-7066

ПОСИЛАННЯ

- Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395:497-506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
- Liu W, Wang Q, Zhang Q, Chen L, Chen J, Zhang B, et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) during pregnancy: a case series. *Preprints 2020, 2020020373*. doi: 10.1016/j.ijid.2020.04.065.
- Kovalenko VM, Kornatsky VM. Medyko-sotsialni problemy zdorovia v umovakh pandemii COVID-19: Posibnyk. *Cherkasy: Tretiakov O M.*; 2021. 240 p.
- Wang, Chen, Yang, Huixia. SARS-CoV-2 infection and pregnancy: clinical update and perspective. *Chinese Med J Chin Med J (Engl)*. 2023. doi: 10.1097/CM9.0000000000002762.
- Royal College Obstetricians Gynaecologists. Coronavirus (COVID-19), infection in pregnancy: Guidance [Internet]. London: RCOG; 2022. Available from: <https://www.rcog.org.uk/media/xsubnsma/2022-03-07-coronavirus-covid-19-infection-in-pregnancy-v15.pdf>.
- Liu D, Li L, Wu X, Zheng D, Wang J, Yang L, et al. Pregnancy and perinatal outcomes of women with coronavirus disease (COVID-19) pneumonia: a preliminary analysis. *Am J Roentgenol*. 2020;215:1-6.
- Yu N, Li W, Kang Q, Xiong Z, Wang S, Lin X et al. Clinical features and obstetric and neonatal outcomes of pregnant patients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective, single-centre, descriptive study. *Lancet Infect Dis*. 2020;20(5):559-64.
- Akhtar H, Patel C, Abuegasim E, Harky A. COVID-19 (SARS-CoV-2) Infection in Pregnancy: A Systematic Review. *Gynecol Obstet Invest*. 2020;85:295-306. doi: 10.1159/000509290.
- Guroi-Urganci I, Jardine JE, Carroll F, Draycott T, Dunn G, Fremieux A, et al. Maternal and perinatal outcomes of pregnant women with SARS-CoV-2 infection at the time of birth in England: national cohort study. *Am J Obstet Gynecol*. 2021;225(5):522.e1-522.e11. doi: 10.1016/j.ajog.2021.05.016.
- DU «IPAG im. acad. O.M. Lukyanova NAMS of Ukraine. Light for scientific research "Distinctive features of transient severity and perinatal mucosal fats that carry coronavirus disease (COVID-19) during the Hittite period, or vaccinated injections of their obstetric-chinocolic history, this elevated allergens are diagnostic and prophylactic in the population of types of identified pathology. Distinctive signs of obstetric and perinatal are laid in zinks who had a coronavirus disease during the gestation period, or vaccinated against an infection weaned by SARS CoV-2, with a path of death (for the data of obstetric clinics in Kiev: DU «IPAG named after academician O.M. Lukyanova NAMS Ukraine»»; 2022. 53 p.
- Zhabchenko IA, Lishchenko IS. Modern possibilities of correction of postcovid disorders in the fetoplacental complex. *Reprod Health Woman*. 2022;5:5-12. doi: 10.30841/2708-8731.5.2022.265468.
- Flores-Pliego A, Miranda J, Vega-Torrealanca S, Valdespino-Vázquez Y, Helguera-Repetto C, Espejel-Núñez A, et al. Molecular Insights into the Thrombotic and Microvascular Injury in Placental Endothelium of Women with Mild or Severe COVID-19. *Cells*. 2021;10(2):364. doi: 10.3390/cells10020364.
- Di Girolamo R, Asma K, Alameddine S, D'Angelo E, Galliani C, Matarrelli B, et al. Placental histopathology after SARS-CoV-2 infection in pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *m J Obstet Gynecol MFM*. 2021;3(6):100468. doi: 10.1016/j.ajogmf.2021.100468.
- Allotey J, Stallings E, Bonet M, Yap M, Chatterjee S, Kew T, et al. Living Systematic Review Consortium. Clinical manifestations, risk factors, and maternal and perinatal outcomes of coronavirus disease 2019 in pregnancy: living systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2020;370:m3320. doi: 10.1136/bmj.m3320.
- Khalil A, Kalafat E, Benlioglu C, O'Brien P, Morris E, Draycott T, et al. SARS-CoV-2 infection in pregnancy: A systematic review and meta-analysis of clinical features and pregnancy outcomes. *EClinicalMedicine*. 2020;25:100446. doi: 10.1016/j.eclinm.2020.100446.
- Guroi-Urganci I, Jardine JE, Carroll F, Draycott T, Dunn G, Fremieux A, et al. Maternal and perinatal outcomes of pregnant women with SARS-CoV-2 infection at the time of birth in England: national cohort study. *Am J Obstet Gynecol*. 2021;225(5):522.e1-522.e11. doi: 10.1016/j.ajog.2021.05.016.
- Zaim S, Chong JH, Sankaranarayanan V, Harky A. COVID-19 and Multi-organ Response. *Curr Probl Cardiol*. 2020;45(8):100618. doi: 10.1016/j.cpcardiol.2020.100618. 32439197.
- Qiancheng X, Jian S, Lingling P, Lei H, Xiaogan J, Weihua L, et al. Coronavirus disease 2019 in pregnancy. *Int J Infect Dis*. 2020;95:376-83. doi: 10.1016/j.ijid.2020.04.065.

19. Conde-Agudelo A, Romero R. SARS-CoV-2 infection during pregnancy and risk of preeclampsia: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2022;226(1):68-89.e3. doi: 10.1016/j.ajog.2021.07.009.
20. Fallach N, Segal Y, Agassy J, Perez G, Peretz A, Chodick G, et al. Pregnancy outcomes after SARS-CoV-2 infection by trimester: A large, population-based cohort study. *PLoS One.* 2022;17(7):e0270893. doi: 10.1371/journal.pone.0270893.
21. Bao I, Zhang C, Dong J, Li Y, Sun J. Oral Microbiome and SARS-CoV-2: Beware of Lung Co-infection. *Front Microbiol.* 2020;11:1840. doi: 10.3389/fmicb.2020.01840.
22. Gohil K, Samson R, Dastager S, Dhame M. Probiotics in the prophylaxis of COVID-19: something is better than nothing. *3 Biotech.* 2021;11(1):1. doi: 10.1007/s113205-020-02054-1.
23. Zuo T, Zhang F, Lui GCY, Yeoh YK, Li AYL, Zhan H, et al. Alterations in Gut Microbiota of Patients With COVID-19 During Time of Hospitalization. *Gastroenterol.* 2020;159(3):944-55.e8. doi: 10.1053/j.gastro.2020.05.048.
24. Gu S, Chen Y, Wu Z, Chen Y, Gao H, Lv L, et al. Alterations of the Gut Microbiota in Patients With Coronavirus Disease 2019 or H1N1 Influenza. *Clin Infect Dis.* 2020;71(10):2669-78. doi: 10.1093/cid/ciaa709.
25. Mönkemüller K, Fry L, Rickes S. COVID-19, coronavirus, SARS-CoV-2 and the small bowel. *Rev Esp Enferm Dig.* 2020;112(5):383-8. doi: 10.17235/reed.2020.7137/2020.
26. Syed A, Khan A, Gosai F, Asif A, Dhillon S. Gastrointestinal pathophysiology of SARS-CoV2 – a literature review. *J Community Hosp Intern Med Perspect.* 2020;10(6):523-8. doi: 10.1080/20009666.2020.1811556.
27. Sharma L, Riva A. Intestinal Barrier Function in Health and Disease- Any role of SARS-CoV-2? *Microorganisms.* 2020;8(11):1744. doi: 10.3390/microorganisms8111744.
28. Gordon DE, Hiatt J, Bouhaddou M, Rezelj W, Ulferts S, Krogan NJ. Comparative host-coronavirus protein interaction networks reveal pan-viral disease mechanisms. *Scie.* 2020;370(6521):eabe9403. doi: 10.1126/science.abe9403.
29. Din AU, Mazhar M, Waseem M, Ahmad W, Bibi A, Hassan A, et al. SARS-CoV-2 microbiome dysbiosis linked disorders and possible probiotics role. *Biomed Pharmacother.* 2021;133:110947. doi: 10.1016/j.biopha.2020.110947.
30. Kaźmierczak-Siedlecka K, Vitale E, Makarewicz W. COVID-19 – gastrointestinal and gut microbiotarelated aspects. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2020;24(20):10853-9. doi: 10.26355/eurrev_202010_23448.
31. Almario CV, Chey WD, Spiegel BMR. Increased Risk of COVID-19 Among Users of Proton Pump Inhibitors. *Am J Gastroenterol.* 2020;115(10):1707-15. doi: 10.14309/ajg.0000000000000798.
32. Marotz C, Belda-Ferre P, Ali F, Das P, Huang S, Cantrel K, et al. Microbial context predicts SARS-CoV-2 prevalence in patients and the hospital-built environment. *medRxiv.* 2020:2020.11.19.20234229. doi: 10.1101/2020.11.19.20234229.
33. Niankovskiy SL, Niankovska OS, Iatsula MS, Horodylovska MI. Znachennia mikrobiomu kyshechnyku ta probiotykyv u borotbi z virusnymy infektsiyamy, zokrema SARS-CoV 2. *Health Ukr* 21st. 2020;489(20):22-4.
34. Belančić A. Gut microbiome dysbiosis and endotoxemia – Additional pathophysiological explanation for increased COVID-19 severity in obesity. *Obes Med.* 2020;20:100302. doi: 10.1016/j.obmed.2020.100302.
35. Celik E, Ozcan G, Vatanserver C, Paerhati E, Kuşucu MA, Dogan O, et al. Alterations in vaginal microbiota among pregnant women with COVID-19. *J Med Virol.* 2023;95(1):e28132. doi: 10.1002/jmv.28132.
36. Türkyilmaz E, Özsoy M, Tanriverdi MD, Dinç B, Aydoğan ÖT. Investigation of SARS-CoV-2 in vaginal secretions of women with coronavirus disease 2019. *Turk J Biochem.* doi: 10.1515/tjb-2023-0026.
37. Ministry of Health of Ukraine. Standards of medical care «Abnormal vaginal discharge» [Internet]. 2022. Order No. 2264. 2022 Dec 15. Available from: <https://www.dec.gov.ua/?ZG93bmxvYWQ=d3AtY29udGVudC91cGxvYWRzLzlwMjMvMDEva25hdnYyMDlyLTlyNjQucGRm>.
38. Haiseniuk OV. Vahinalni svichky ARHIS DUO v praktitsi akushera-hinekoloha. *Novyny Med Farm.* 2021;770(13):8-9.
39. Zhabchenko IA. Sovremennyye podhody k profilaktike akusherskogo travmatizma i ego posledstviy. *Reprod Med.* 2020;2:50-5. doi: 10.37800/RM2020-1-15.
40. Zhabchenko IA, Trohimovich OV, Bondarenko EM, Gerevich NV. Beremennost i rodyi v usloviyah genitalnogo prolapsa: klinicheskoe nablyudenie. *Reprod Med.* 2022;51(2):55-62. doi: 10.37800/RM.2.2022.55-62.
41. Beniuk VO, Kurochka W, Oleshko VF, Momot AA. A modern comprehensive approach in the treatment of atrophic vaginitis in menopausal women. *Reprod Health Woman.* 2022;60(5):1-6.

Стаття надійшла до редакції 28.06.2023. – Дата першого рішення 06.07.2023. – Стаття подана до друку 25.07.2023

Імунологічні порушення у пацієнток з патологією грудних залоз при безплідді, пов'язаному з ановуляцією

С. Є. Гладенко, І. П. Нецкар, О. М. Сусідко, О. А. Ковалишин

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

Мета дослідження: вивчення стану імунної системи у жінок із патологією грудних залоз та безпліддям, а також на тлі порушення менструального циклу.

Матеріали та методи. Дослідження проведено у два етапи. Перший (1) етап включав обстеження жінок із безпліддям, пов'язаним з ановуляцією, на тлі патології грудних залоз, які були розподілені на три групи: 1.1 група – 44 пацієнтки з дифузно-фіброзно-кістозною хворобою (ФКХ), 1.2 група – 4 пацієнтки з фіброаденомою грудних залоз, 1.3 група (контрольна) – 37 пацієнток без патологічних змін у грудних залозах.

Під час другого (2) етапу дослідження було обстежено 110 жінок: 2.1 група – 52 пацієнтки з регулярним ритмом менструацій та недостатністю лютеїнової фази (НЛФ) та 2.2 група – 58 пацієнток з ановуляторними циклами.

Під час двох етапів у всіх обстежуваних жінок був оцінений імунний статус (CD3, CD4, CD8, імунорегуляторний індекс (CD4/CD8), CD72, CD16, циркулюючі імунні комплекси), а також цитокіновий профіль (IL-1, IL-2, IL-6, TNF- α , INF) у венозній крові. Відмінності визначали статистично значущими при $p < 0,05$.

Результати. Отримано достовірне підвищення показника CD8 у групі пацієнток з нормальним станом грудних залоз ($34,7 \pm 6,9$ пг/мл; $p < 0,05$) та з дифузною формою ФКХ ($35,13 \pm 6,9$ пг/мл; $p < 0,05$) за нормального його рівня у групі пацієнток з фіброаденомою ($26,5 \pm 15,9$ пг/мл; $p > 0,05$).

Під час аналізу показника CD16 виявлено його достовірне підвищення до $18,8 \pm 3,1$ пг/мл ($p < 0,05$) у пацієнток з НЛФ за регулярного ритму менструацій і до $26,3 \pm 4,8$ пг/мл ($p < 0,05$) – у пацієнток з ановуляцією без НЛФ зі статистично достовірною відмінністю між групами. Рівень CD16 був достовірно вищий при порушенні менструального циклу за типом ановуляції без НЛФ порівняно з порушенням менструального циклу за типом НЛФ.

Концентрація TNF- α у пацієнток з регулярним менструальним циклом ($998,1 \pm 166,3$ пг/мл; $p < 0,05$) та з ановуляторним циклом без НЛФ ($1029,3 \pm 187,1$ пг/мл; $p < 0,05$) була достовірно вищою порівняно з нормальними показниками ($778,5 \pm 64,0$ пг/мл). Рівень IL-2 був достовірно нижчий за норму. Так, у групі жінок із НЛФ цей показник становив $17,13 \pm 2,85$ пг/мл ($p < 0,05$), а при ановуляції без НЛФ – $16,84 \pm 3,07$ пг/мл ($p < 0,05$) за норми $22,29 \pm 0,81$ пг/мл.

Висновки. У пацієнток із захворюваннями грудних залоз та безпліддям, пов'язаним з ановуляцією без НЛФ, підтверджено достовірне зниження активності T2-хелперів (IL-2) та підвищення активності T1-хелперів (TNF- α) при ановуляції без НЛФ порівняно з недостатністю лютеїнової фази.

Ключові слова: імунологічні показники, патологія грудних залоз, безпліддя, пов'язане з ановуляцією.

Immunological disorders in patients with mammary gland pathology in infertility associated with anovulation

S. E. Gladenko, I. P. Netskar, O. M. Susidko, O. A. Kovalishin

The objective: to study the state of the immune system in women with pathology of the mammary glands and infertility, and on the background of menstrual cycle disorders.

Materials and methods. The research was performed in two stages. The first (1) stage included examination of women with infertility associated with anovulation who had breast pathology. These patients were divided into three groups: 1.1 group – 44 patients with diffuse fibrocystic breast disease (FBD), 1.2 group – 4 patients with fibroadenoma of the mammary glands, 1.3 group (control one) – 37 patients without pathological changes in the mammary glands.

During the second (2) stage of the study, 110 women were examined: 2.1 group – 52 patients with regular menstruations and luteal phase insufficiency (LPI) and 2.2 group – 58 patients with anovulatory cycles.

During two research stages, the immune status (CD3, CD4, CD8, immunoregulatory index (CD4/CD8), CD72, CD16, circulating immune complexes) and cytokine profile (IL-1, IL-2, IL-6, TNF- α , INF) in venous blood were determined. Differences were considered statistically significant at $p < 0.05$.

Results. A significant increase in the CD8 index was found in the group of patients with normal mammary glands (34.7 ± 6.9 pg/ml; $p < 0.05$) and with a diffuse form of FBD (35.13 ± 6.9 pg/ml; $p < 0.05$) versus its normal level in the group of patients with fibroadenoma (26.5 ± 15.9 pg/ml; $p > 0.05$).

During the analysis of the CD16 level, it was determined its significantly increased to 18.8 ± 3.1 pg/ml ($p < 0.05$) in patients with LPI and regular menstrual cycle and to 26.3 ± 4.8 pg/ml ($p < 0.05$) – in patients with anovulation without LPI, the difference between the groups was significant. The level of CD16 was significantly higher in anovulatory menstrual cycle disorder without LPI compared to patients with menstrual cycle disorder and LPI.

The concentration of TNF- α in patients with a regular menstrual cycle (998.1 ± 166.3 pg/ml; $p < 0.05$) and with an anovulatory cycle without LPI (1029.3 ± 187.1 pg/ml; $p < 0.05$) was significantly higher compared to normal values (778.5 ± 64.0 pg/ml). The level of IL-2 was significantly lower than normal indices. Thus, in the group of women with LPI, this indicator was 17.13 ± 2.85 pg/ml ($p < 0.05$), and by anovulation without LPI – 16.84 ± 3.07 pg/ml ($p < 0.05$) versus normal parameter 22.29 ± 0.81 pg/ml.

Conclusions. In patients with diseases of the mammary glands and infertility associated with anovulation without LPI, a significant decrease in the activity of T2-helpers (IL-2) and an increase in the activity of T1-helpers (TNF- α) were determined in cases of anovulation without LPI compared with cases of luteal phase insufficiency.

Keywords: immunological indicators, breast pathology, infertility associated with anovulation.

У сучасному світі спостерігається підвищений інтерес до вивчення різних аспектів розвитку патологічних станів грудних залоз у жінок. Усе це зумовлено високою частотою доброякісних і злоякісних захворювань даної локалізації. Доброякісні дисплазії грудних залоз є лідерами за частотою виникнення і спостерігаються у 20–80% жінок репродуктивного віку [1–4].

Особливий інтерес викликають чинники, що сприяють розвитку патологій грудних залоз: порушення процесів апоптозу, дисбаланс імунної системи, стан рецепторного апарату тощо [5–8].

Саме роль імунної системи у розвитку мастопатій як наслідків змін імунологічної реактивності виявляють вже на ранніх стадіях доброякісної гіперплазії, причому зміни імунорегуляторних клітин корелюють зі ступенем проліферації [9, 10]. Установлено зменшення як загальної кількості лімфоцитів, так і кількості В-лімфоцитів та зміну рівня імуноглобулінів у хворих із передпухлинними станами грудних залоз [11, 12]. Проліферативні процеси грудних залоз супроводжуються імунологічною реакцією організму, що проявляється зменшенням кількості Т- та В-лімфоцитів, а також рівня імуноглобулінів класу G [13, 14].

Дисгормональні гіперплазії грудних залоз можуть супроводжуватися пригніченням імунних реакцій. Ураховуючи високу чутливість імунної системи, зміни в імунологічному профілі можуть відбуватися задовго до появи клінічних симптомів. У жінок з патологією грудних залоз відзначається помірне зниження клітинної ланки імунітету. При цьому дане зниження є прямо пропорційним до ступеня зміни епітелію при мастопатії та раку. Як правило, у гуморальній ланці імунної системи достовірних змін не спостерігається [15, 16].

У дослідженнях низки авторів наочно продемонстровано пригнічення клітинної ланки при мастопатії до рівня показників, характерних для хворих на рак грудної залози, що, на думку авторів, може бути зумовлено ендокринними порушеннями [17, 18].

В останні роки було доведено, що саме статеві стероїдні гормони впливають на здатність зрілих ефекторних клітин до реалізації імунної відповіді. Виявлено, що естрадіол стимулює специфічну відповідь ймовірно шляхом пригнічення CD8 Т-клітин і відповідно активації CD4 Т-клітин, а згодом регулює В-клітинну функцію. Крім того, виявлено існування як андрогенних, так і естрогенних рецепторів і на стромальних клітинах кісткового мозку. Це дозволяє припустити, що стромальні клітини є потенційною мішенню для естрогенної активності [19, 20].

У результаті накопичених в останні десятиліття ХХ століття нових знань про наявність подібних ознак в організації та функціонуванні нейронів моз-

ку і клітин імунної системи було встановлено, що нейроендокринні клітини мозку і клітини імунної системи функціонують у тісній кооперації та виявляють ознаки подібності у своїй організації. Імунні функції сьогодні розглядають як певну складову нейроендокринної активності, а сама по собі імунна відповідь, як з'ясувалося, неможлива без співдружньої участі нервової та ендокринної систем [21, 22].

Отже, вивчення особливостей імунологічних порушень у пацієнток при безплідді, пов'язаному з ановуляцією, дасть можливість прогнозувати та профілакувати патологію грудних залоз у них.

Мета дослідження: вивчення стану імунної системи у жінок із патологією грудних залоз і безпліддям, а також на тлі порушення менструального циклу.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Дослідження проведено у два етапи. Перший етап (1) включав участь жінок із безпліддям, пов'язаним з ановуляцією, на тлі патології грудних залоз, які були розподілені на три групи: 1.1 група – 44 пацієнтки з дифузною фіброзно-кістозною хворобою (ФКХ), 1.2 група – 4 пацієнтки з фіброаденомою грудних залоз, 1.3 група (контрольна – КГ) – 37 пацієнток без патологічних змін у грудних залозах.

Вік обстежуваних жінок 1.1 групи становив від 28 до 35 років; середній вік – $29,5 \pm 2,7$ року. Вік обстежуваних жінок 1.2 групи – від 26 до 34 років; середній вік – $27,1 \pm 2,5$ року. Вік обстежуваних жінок 1.3 групи становив від 24 до 36 років; середній вік – $30,1 \pm 2,3$ року.

За даними виявлення соматичних та гінекологічних захворювань, крім ФКХ, фіброаденомою грудних залоз, безпліддя, відібрані групи жінок були ідентичні, достовірних відмінностей виявлено не було.

Критерії включення до 1.1 групи: репродуктивний вік пацієнток, встановлений діагноз безпліддя в анамнезі, відсутність соматичних та гінекологічних захворювань, крім ФКХ.

Критерії включення до 1.2 групи: репродуктивний вік пацієнток, встановлений діагноз безпліддя в анамнезі, відсутність соматичних та гінекологічних захворювань, крім фіброаденомою грудних залоз.

Критерії включення до 1.3 групи: репродуктивний вік пацієнток, встановлений діагноз безпліддя в анамнезі, відсутність соматичних та гінекологічних захворювань, включаючи ФКХ та фіброаденомою грудних залоз.

Критерії виключення з усіх груп першого етапу: період пре- та постменопаузи, вагітність, підозра на та наявність онкологічних захворювань.

Під час другого етапу (2) дослідження був проаналізований взаємозв'язок між гормональними та імунологічними показниками у пацієнток із безплід-

дям, пов'язаним з ановуляцією, зумовлений недостатністю лютеїнової фази (НЛФ) та її відсутністю. Було обстежено 110 жінок, які не входили до жодних з груп першого етапу дослідження і були розподілені на дві групи: 2.1 група – 52 пацієнтки з регулярним циклом менструацій та НЛФ; 2.2 група – 58 пацієнток з ановуляторними циклами без НЛФ.

Вік обстежених жінок 2.1 групи становив від 24 до 36 років; середній вік – $28,5 \pm 2,4$ року. Вік обстежених жінок 2.2 групи – від 23 до 36 років; середній вік – $26,1 \pm 2,7$ року.

За даними виявлення соматичних та гінекологічних захворювань, крім менструальних циклів з НЛФ та ановуляторних без НЛФ, відібрані групи жінок були ідентичні, достовірних відмінностей виявлено не було.

Критерії включення до 2.1 групи: репродуктивний вік пацієнток, встановлений діагноз безпліддя в анамнезі, відсутність соматичних та гінекологічних захворювань, крім НЛФ.

Критерії включення до 2.2 групи: репродуктивний вік пацієнток, встановлений діагноз безпліддя в анамнезі, яке зумовлене гіпотиреозом, гіперандрогенією та гіперпролактинемією, відсутність соматичних та гінекологічних захворювань, крім гіпотиреозу, гіперандрогенії та гіперпролактинемії.

Критерії виключення з усіх груп другого етапу: період пре- та постменопаузи, вагітність, підозра на наявність онкологічних захворювань.

Діагностику та вироблення тактики ведення жінок з безпліддістю проводили на підставі настанови «Безпліддя» (останнє оновлення: 10.08.2017 р.), з патологією грудних залоз – згідно з настановою «Клінічне обстеження грудних залоз: потовщення, біль і доброякісні зміни» (останнє оновлення: 09.08.2017р.), а також з порушенням менструального циклу – згідно з настановою «Аномальні менструальні кровотечі» (останнє оновлення: 31.08.2018 р.).

Під час двох етапів у всіх обстежуваних жінок був оцінений імунний статус, що включало вивчення клітинного імунітету (CD3, CD4, CD8, імунорегуляторний індекс (CD4/CD8), CD72, CD16, циркулюючі імунні комплекси – ЦІК), яке проводили за допомогою аналізатора та тест-системи Цитофлуориметр BD FACSCalibur (BD Biosciences, США). Також аналіз цитокинового профілю (Interleukin-1 (IL-1), Interleukin-2 (IL-2), Interleukin-6 (IL-6), Tumor necrosis factor-alpha – TNF- α , Interferonum – INF), який проводили за допомогою аналізатора та тест-системи FACSCalibur, BD Sciences; BD Sciences. У всіх жінок забирали венозну кров.

Отримані дані під час дослідження порівнювали з референтними значеннями інструкцій реактивів фірми-виробника, які брали за норму.

Дослідження проводили на базі кафедри акушерства, гінекології та перинатології Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика Київський пологовий будинок № 1 (гінекологічне відділення).

Дослідження виконували 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

На першому етапі дослідження під час аналізу клітинного імунітету в обстежених пацієнток на тлі патології грудних залоз було виявлено достовірне зниження рівня CD4 у 1.1 групі жінок порівняно з нормою ($29,3 \pm 5,7$ пг/мл проти $40,1 \pm 8,2$ пг/мл; $p < 0,05$) та у 1.3 групі ($30,1 \pm 2,2$ пг/мл проти $40,1 \pm 8,2$ пг/мл; $p < 0,05$). У пацієнток 1.2 групи цей показник достовірно не відрізнявся від норми ($39,8 \pm 13,1$ пг/мл проти $40,1 \pm 8,2$ пг/мл; $p > 0,05$).

Відмінності між першими двома групами і пацієнтками з фіброаденомою були статистично достовірні ($p_{\text{КГ-2}} < 0,05$; $p_{1-2} < 0,05$). Крім того, спостерігалася достовірне збільшення показників CD8 порівняно з нормою у 1.3 групі ($34,7 \pm 6,9$ пг/мл проти $27,8 \pm 5,6$ пг/мл; $p < 0,05$) та у 1.1 групі ($35,13 \pm 6,9$ пг/мл проти $27,8 \pm 5,6$ пг/мл; $p < 0,05$) за нормального його рівня у 1.2 групі ($26,5 \pm 15,9$ пг/мл проти $27,8 \pm 5,6$ пг/мл; $p > 0,05$). Відмінності у показниках статистично достовірні між КГ та 1.1 групою щодо 1.2 групи з фіброаденомою ($p_{\text{КГ-2}} < 0,05$; $p_{1-2} < 0,05$).

Під час аналізу показника CD16 виявлено його достовірне підвищення порівняно з нормою у жінок в усіх трьох групах: 1.3 група – $22,0 \pm 4,4$ пг/мл проти $12,8 \pm 2,5$ пг/мл ($p < 0,05$); 1.1 група – $22,38 \pm 4,5$ пг/мл проти $12,8 \pm 2,5$ пг/мл ($p < 0,05$); 1.2 група – $23,9 \pm 10,6$ пг/мл проти $12,8 \pm 2,5$ пг/мл ($p < 0,05$). Відмінності між групами – статистично недостовірні.

І навпаки, рівень CD3 у пацієнток трьох груп порівняно з нормою був достовірно знижений: 1.3 група – $60,92 \pm 12,1$ пг/мл проти $68,9 \pm 13,8$ пг/мл ($p < 0,05$); 1.1 група – $58,7 \pm 11,5 \pm 12,1$ пг/мл проти $68,9 \pm 13,8$ пг/мл ($p < 0,05$); 1.2 група – $57,8 \pm 25,8$ пг/мл проти $68,9 \pm 13,8$ пг/мл ($p < 0,05$). Відмінності між групами були статистично недостовірні.

Під час аналізу імунорегуляторного індексу (CD4/CD8) виявлено недостовірне зниження його показника щодо норми у жінок всіх обстежених груп, що становило для пацієнток із нормальною будовою грудних залоз $1,29 \pm 0,25$ пг/мл проти $1,51 \pm 0,04$ пг/мл ($p > 0,05$), із дифузною ФКХ – $1,17 \pm 0,22$ пг/мл проти $1,51 \pm 0,04$ пг/мл ($p > 0,05$) та із фіброаденомою – $1,22 \pm 0,54$ пг/мл проти $1,51 \pm 0,04$ пг/мл ($p > 0,05$). Відмінності між групами були статистично недостовірні.

Таку саму тенденцію мав і рівень CD72: 1.3 група – $1,24 \pm 0,24$ пг/мл проти $1,11 \pm 0,02$ пг/мл ($p > 0,05$); 1.1 група – $1,18 \pm 0,23$ пг/мл проти $1,11 \pm 0,02$ пг/мл ($p > 0,05$); 1.2 група – $1,3 \pm 0,58$ пг/мл проти $1,11 \pm 0,02$ пг/мл ($p > 0,05$). Відмінності між групами були також статистично недостовірні.

Показники рівня ЦІК також достовірно не відрізнялися від норми у пацієнток всіх трьох груп

та становили у 1.3 групі 42,5±8,5 пг/мл за норми 47,2±9,4 пг/мл ($p>0,05$), у 1.1 групі – 40,3±7,9 пг/мл за норми 47,2±9,4 пг/мл ($p>0,05$) та у 1.2 групі – 38,8±17,4 пг/мл за норми 47,2±9,4 пг/мл ($p>0,05$). Відмінності показників ЦІК між групами були статистично недостовірні.

Також був проаналізований цитокиновий профіль обстежуваних жінок на тлі патології грудних залоз. Згідно з отриманими даними, зміни у пацієнток із різним станом грудних залоз виявлено тільки щодо показників TNF- α , що проявилось достовірним підвищенням його рівня стосовно норми у всіх обстежених групах.

Так, рівень TNF- α у пацієнток з нормальною будовою грудних залоз порівняно з нормою становив 1089,0±217,8 пг/мл проти 778,5±64,0 пг/мл ($p<0,05$), з дифузною ФКХ – 1066,5±209,0 пг/мл проти 778,5±64,0 пг/мл ($p<0,05$) та з фіброаденомою – 987,1±44,0 пг/мл проти 778,5±64,0 пг/мл ($p<0,05$). Відмінності між групами статистично недостовірні.

Показники IL-1, IL-2, IL-6 та INF не відрізнялися від норми, незважаючи на відмінності у стані грудних залоз. Рівень IL-1 у пацієнток 1.3 групи становив 1,91±0,61 пг/мл за норми 1,49±0,03 пг/мл ($p>0,05$), у 1.1 групі – 1,9±0,30 пг/мл за норми 1,49±0,03 пг/мл ($p>0,05$) та у 1.2 групі – 1,87±0,83 пг/мл за норми 1,49±0,03 пг/мл ($p>0,05$). При цьому відмінності між цими групами за даним параметром були статистично недостовірні.

Рівні IL-2 та IL-6 відповідно становили у 1.3 групі 20,63±4,12 та 3,91±0,78 пг/мл за норми 22,29±0,8 та 3,66±0,03 пг/мл відповідно ($p>0,05$); у 1.1 групі – 20,88±4,09 та 3,85±0,75 пг/мл за норми 22,29±0,80 та 3,66±0,03 пг/мл відповідно ($p>0,05$) та у 1.2 групі – 20,20±9,03 та 4,16±1,85 пг/мл за норми 22,29±0,81 та 3,66±0,03 пг/мл відповідно ($p>0,05$). Відмінності у показниках IL-2 та IL-6 між обстежуваними групами були статистично недостовірні.

У результаті порівняльного оцінювання імунного статусу у пацієнток з безпліддям, пов'язаним з ановуляцією, та різним станом грудних залоз достовірне зниження показників активності Т-хелперів (CD4) на тлі достовірного підвищення активності клітинкілерів (CD16), Т-супресорів (CD8) та TNF- α виявлено при дифузній ФКХ. Однак аналогічні зміни у клітинній та гуморальній ланці імунітету були діагностовані й у пацієнток із нормальною будовою грудних залоз. Для групи пацієнток з фіброаденомою грудних залоз було характерне підвищення лише активності клітинкілерів (CD16) та TNF- α . Це дозволяє припустити, що імунологічні чинники є основними у розвитку патології грудних залоз.

На другому етапі дослідження було зафіксовано, що жінки, які входили до 2.2 групи, мали безпліддя, зумовлене: у 32 (55,2%) пацієнток гіпотиреозом, у 20 (34,5%) – гіперандрогенією, у 6 (10,3%) хворих – гіперпролактинемією.

Під час другого етапу були проаналізовані показники клітинного імунітету у пацієнток на тлі порушення менструального циклу (таблиця). Згідно з даними, представленими у таблиці, достовірне зниження рівнів

Клінічний імунітет в обстежених пацієнток на тлі порушення менструального циклу, M±m (пг/мл)

Показник	2.1 група, n=52	2.2 група, n=58	Норма
CD3	65, 4±10, 19*	52, 7±9, 6***	68, 9±13, 8
CD4	28, 3±5, 1*	30, 9±5, 2*	40, 1±8, 2
CD8	35, 6±5, 9*	34, 9±6, 3	27, 8±5, 6
CD4/CD8	1, 23±0, 2*	1, 19±0, 2*	1, 51±0, 04
CD 16	18, 8±3, 1*	26, 3±4, 8* **	12, 8±2, 5
CD72	1, 23±0, 24	1, 2±0, 21	1, 1±0, 02
ЦІК	45, 7±7, 6*	35, 4±6, 4*	47, 2±9, 4

Примітки: * – $p<0,05$ – достовірна відмінність порівняно з нормою; ** – $p2.1, 2.2<0,05$ – достовірна відмінність між групами

CD3 та CD4 виявлено у групі пацієнток з регулярним менструальним циклом та НЛФ, а також при ановуляції без НЛФ порівняно з нормою. Причому у пацієнток з ановуляцією без НЛФ показник CD3 був достовірно нижчий, ніж у пацієнток з порушеннями менструального циклу за типом НЛФ ($p<0,05$).

Також було проаналізовано показники цитокинового профілю у пацієнток на тлі порушення менструального циклу. Згідно з отриманими даними, було виявлено, що рівень IL-1 був достовірно вищий порівняно з нормою у пацієнток з регулярним циклом та НЛФ і ановуляторним циклом без НЛФ, тобто 2,023±0,33 та 1,99±0,36 пг/мл за норми 1,49±0,03 пг/мл ($p<0,05$). Достовірних відмінностей між групами жінок з ановуляторним циклом без НЛФ і регулярним циклом та НЛФ не виявлено.

Також достовірне підвищення виявлено під час визначення рівня IL-6, який за регулярного циклу менструацій та НЛФ становив 3,75±0,62 пг/мл і ановуляторного циклу без НЛФ – 4,79±0,87 пг/мл за норми 3,66±0,03 пг/мл ($p<0,05$). Достовірних відмінностей за рівнем IL-6 між обома групами виявлено не було.

Концентрація TNF- α у пацієнток з регулярним менструальним циклом (998,1±166,3 пг/мл; $p<0,05$) та з ановуляторним циклом без НЛФ (1029,3±187,1 пг/мл; $p<0,05$) була достовірно вищою порівняно з нормальними показниками (778,5±64,0 пг/мл). Проте відмінності у показниках TNF- α між даними групами статистично недостовірні.

Рівень IL-2 був достовірно нижчий за норму. Так, у групі жінок із НЛФ цей показник становив 17,13±2,85 пг/мл ($p<0,05$), а за ановуляції без НЛФ – 16,84±3,07 пг/мл ($p<0,05$) за норми 22,29±0,81 пг/мл. В обстежених групах тільки показник INF достовірно не відрізнявся від норми і становив за наявності НЛФ – 4,03±0,67 пг/мл ($p>0,05$), а при ановуляції без НЛФ – 3,63±0,10 пг/мл за норми 4,68±0,2 пг/мл ($p>0,05$).

У результаті проведених досліджень більш виражені порушення імунного статусу були виявлені під час співставлення показників клітинного та гуморального імунітету з характером ендокринних порушень менструального циклу. Показники клітинного імунітету (CD3, CD4, CD4/CD8) були достовірно знижені на фоні достовірної активації показників CD8 та CD16 (клітини-кілери).

Ці зміни були виявлені як у пацієток з НЛФ, так і при порушенні менструального циклу за типом ановуляції без НЛФ, проте більш виражене зниження показників загального рівня лімфоцитів (CD3) і підвищення активності клітин-кілерів (CD16) відзначено за ановуляції без НЛФ. Зміни показників цитокінового профілю також виявлено в обох групах жінок. Достовірно підвищення показників ІЛ-1, ІЛ-6, TNF- α та зниження ІЛ-2 за ановуляції без НЛФ та з НЛФ були виражені однаково.

Згідно з даними вітчизняної та зарубіжної літератури, зміни імунного статусу у пацієток із безпліддям, пов'язаним з ановуляцією, значною мірою зумовлені з гормональними порушеннями в організмі жінки, зокрема недостатньою секрецією прогестерону. Найбільш ймовірно, що однією із основних причин дисгормональної патології грудних залоз є гормональні фактори, а імунні порушення розвиваються вторинно та не є специфічними для тієї чи іншої патології [23, 24].

Це підтверджується багатьма дослідженнями, які встановили, що взаємодія між імунною та нейроендокринною системою здійснюється за допомогою гормонів та цитокінів, що продукуються Т1-хелперами та Т2-хелперами. Гормони виділяються ендокринними залозами і по аксонах симпатичної та парасимпатичної нервової системи доставляються до органів імунної системи. На лімфоцитах розташована велика кількість рецепторів до гормонів, зокрема до естрогенів та прогестерону.

Установлено, що прогестерон є імуномодулятором в організмі жінки, та його недостатність у паціє-

єнток з порушеннями менструального циклу може спричинити активацію цитокінів Т-хелперів та зниження активності Т2-хелперів, що було продемонстровано у низці досліджень [25]. Зміни показників клітинної та гуморальної ланок імунітету, виявлені у пацієток з ановуляцією без НЛФ та НЛФ, узгоджуються з цими даними та підтверджують роль гормональних порушень у розвитку імунологічних реакцій в організмі жінки.

ВИСНОВКИ

1. У результаті порівняльного оцінювання імунного статусу у пацієток із безпліддям, пов'язаним з ановуляцією, та різним станом грудних залоз встановлено:

- достовірно зниження показників активності Т-хелперів (CD4) на тлі достовірного підвищення активності клітин-кілерів (CD16), Т-супресорів (CD8) та TNF- α виявлено при дифузній ФКХ ($p < 0,05$);
- для групи пацієток з фіброаденомою грудних залоз було характерне підвищення лише активності клітин-кілерів (CD 16) та TNF- α .

2. У результаті порівняльного оцінювання імунного статусу у пацієток з безпліддям, пов'язаним з ановуляцією без НЛФ та зумовленим НЛФ, відзначено:

- показники клітинного імунітету (CD3, CD4, CD4/CD8) були достовірно знижені на фоні достовірної активації показників CD8 та CD16 (клітини-кілери);
- зниження показників клітинного імунітету (CD3, CD16) більш значне при ановуляції без НЛФ.

Відомості про авторів

Гладенко Світлана Євгенівна – канд. мед. наук, завідувачка, гінекологічне відділення, КНП «Центральна клінічна міська лікарня Сумської міської ради»; тел.: (097) 341-06-79. *E-mail: gladenko_svitlana@ukr.net*

ORCID: 0000-0002-6660-1410

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

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

Ковалишин Оріся Анатоліївна – д-р мед. наук, доц., декан, медичний факультет, Львівський національний медичний університет; тел.: (067) 335-07-00. *E-mail: orusia75@gmail.com*

ORCID: 0000-0002-9710-0694

Information about the authors

Gladenko Svitlana E. – MD, PhD, Head of Gynecological Department, Communal Non-Commercial Enterprise «Sumy Central Clinical Hospital»; tel.: (097) 341-06-79. *E-mail: gladenko_svitlana@ukr.net*

ORCID: 0000-0002-6660-1410

Netskar Iryna P. – MD, PhD, Associate Professor, Department of Obstetric, 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

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

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

1. Stachs A, Stubert J, Reimer T, Hartmann S. Benign Breast Disease in Women. *Dtsch Arztebl Int.* 2019;116(33-34):565-74. doi: 10.3238/arztebl.2019.0565.
2. Damasceno KA, Bertagnolli AC, Estrela-Lima AL, Gleidice E, Di Santis, GW, et al. Consensus regarding the diagnosis, prognosis and treatment of canine mammary tumors: benign mixed tumors, carcinomas in mixed tumors and carcinosarcomas. *Braz. J. Vet. Pathol.* 2017;10(3):87-99. doi.org/10.24070/bjvp.1983-0246.v10i3p87-99.
3. Fernández-Ferreira R, Arroyave-Ramírez A, Motola-Kuba D, Alvarado-Luna G, Mackinney-Novelo I, Segura-Rivera R. Giant Benign Mammary Phylloides Tumor: Report of a Case and Review of the Literature. *Case Rep Oncol.* 2021;14(1):123-33. doi: 10.1159/000510741.
4. Gladenko S. The current state of the problem of menstrual disorders in women with diffuse dysplasia of the mammary glands. *Perinatal Reprod: Res Practice.* 2021;1(3):72-84. doi: 10.52705/2788-6190-2021-3-8.
5. Unsworth A, Anderson R, Britt K. Stromal fibroblasts and the immune microenvironment: partners in mammary gland biology and pathology? *J Mammary Gland Biol Neoplasia.* 2014;19(2):169-82. doi: 10.1007/s10911-014-9326-8.
6. Veltmaat JM, Ramsdell AF, Sterneck E. Positional variations in mammary gland development and cancer. *J Mammary Gland Biol Neoplasia.* 2013;18(2):179-88. doi: 10.1007/s10911-013-9287-3.
7. Lloyd-Lewis B, Davis FM, Harris OB, Hitchcock JR, Lourenco FC, Pasche M, et al. Imaging the mammary gland and mammary tumours in 3D: optical tissue clearing and immunofluorescence methods. *Breast Cancer Res.* 2016;18(1):127. doi: 10.1186/s13058-016-0754-9.
8. Balachander N, Masthan KM, Babu NA, Anbazhagan V. Myoepithelial cells in pathology. *J Pharm Bioallied Sci.* 2015;7(Suppl 1):190-3. doi: 10.4103/0975-7406.155898.
9. Shapoval Y. State of cellular and humoral systemic immunity in women of reproductive age under the development of proliferative processes in the endometrium of the uterus and breast glands. *Science-Rise: Med Sci.* 2022;48(3):21-6. doi.org/10.15587/2519-4798.2022.257621.
10. Khikmatova NI; Sanoev BA. Morphological and Immunohistochemical Characteristics of Nodal Mastopathy. *Int J Health Systems Med Sci.* 2023;2(5):72-8.
11. Kroon S, Dempsey K, Boieri M, Demehri S. Abstract B102: Epithelium-derived cytokines in breast carcinogenesis. *Cancer Immunology Research.* 2020;8(3):102-102. doi: 10.1158/2326-6074.TUMIMM19-B102.
12. Balkwill F, Montfort A, Capasso M. B regulatory cells in cancer. *Trends Immunol.* 2013;34(4):169-73. doi: 10.1016/j.it.2012.10.007.
13. Degnim AC, Brahmbhatt RD, Radisky DC, Hoskin TL, Stallings-Mann M, Laudenschlager M, et al. Immune cell quantitation in normal breast tissue lobules with and without lobulitis. *Breast Cancer Res Treat.* 2014;144(3):539-49. doi: 10.1007/s10549-014-2896-8.
14. Godone RLN, Leitão GM, Araújo NB, Castelletti CHM, Lima-Filho JL, Martins DBG. Clinical and molecular aspects of breast cancer: Targets and therapies. *Biomed Pharmacother.* 2018;106:14-34. doi: 10.1016/j.biopha.2018.06.066.
15. Lukavenko IM. Modern methods of diagnosis and forecasting of proliferative forms of benign breast dysplasia [Internet]. Riga: Baltija Publishing; 2021. doi: 10.30525/978-9934-26-090-2-6
16. Rusidzé M, Adlanmérini M, Chantallat E, Raymond-Letron I, Cayre S, Arnal JF, et al. Estrogen receptor- α signaling in post-natal mammary development and breast cancers. *Cell Mol Life Sci.* 2021;78(15):5681-705. doi: 10.1007/s00018-021-03860-4.
17. Dawson CA, Visvader JE. The Cellular Organization of the Mammary Gland: Insights From Microscopy. *J Mammary Gland Biol Neoplasia.* 2021;26(1):71-85. doi: 10.1007/s10911-021-09483-6.
18. Brady NJ, Chuntova P, Schwertfeger KL. Macrophages: Regulators of the Inflammatory Microenvironment during Mammary Gland Development and Breast Cancer. *Mediators Inflamm.* 2016;2016:4549676. doi: 10.1155/2016/4549676.
19. Goff SL, Danforth DN. The Role of Immune Cells in Breast Tissue and Immunotherapy for the Treatment of Breast Cancer. *Clin Breast Cancer.* 2021;21(1):63-73. doi: 10.1016/j.clbc.2020.06.011.
20. Plaks V, Boldajipour B, Linnemann JR, Nguyen NH, Kersten K, Wolf Y, et al. Adaptive Immune Regulation of Mammary Postnatal Organogenesis. *Dev Cell.* 2015;34(5):493-504. doi: 10.1016/j.devcel.2015.07.015.
21. Douglas NC, Papaioannou VE. The T-box transcription factors TBX2 and TBX3 in mammary gland development and breast cancer. *J Mammary Gland Biol Neoplasia.* 2013;18(2):143-7. doi: 10.1007/s10911-013-9282-8.
22. Hashimoto D, Chow A, Noizat C, Teo P, Beasley MB, Leboeuf M, et al. Tissue-resident macrophages self-maintain locally throughout adult life with minimal contribution from circulating monocytes. *Immunity.* 2013;38(4):792-804. doi: 10.1016/j.immuni.2013.04.004.
23. Kowner KC, To SQ, Leung YK, Ho SM, Clyne CD. Endocrine disruption of the epigenome: a breast cancer link. *Endocr Relat Cancer.* 2014;21(2):T33-55. doi: 10.1530/ERC-13-0513.
24. Butler JE, Rainard P, Lippolis J, Salmon H, Kacsokovics I. The Mammary Gland in Mucosal and Regional Immunity. *Mucosal Immunology.* 2015;2269-306. doi: 10.1016/B978-0-12-415847-4.00116-6.
25. Son YM, Sun J. Co-ordination of mucosal B cell and CD8 T cell memory by tissue-resident CD4 helper T cells. *Cells.* 2021;10(9):2355. doi: 10.3390/cells10092355.

Стаття надійшла до редакції 13.06.2023. – Дата першого рішення 21.06.2023. – Стаття подана до друку 18.07.2023

Peculiarities of the course of seborrheic keratosis of extragenital localization among the female population

L. O. Cherneda, V. G. Siusiuka, A. V. Golovkin, M. Y. Sergienko

Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University

Seborrheic keratosis (SK) remains the leader among benign skin pathologies. In the classical sense, extragenital foci of this dermatosis look like light or dark brown papules with dense hyperkeratotic or verrucous layers. Such a clinical picture is characteristic of the typical form of foci of skin lesions.

The etiopathogenetic mechanisms of SK appearance are not sufficiently studied, because a large number of trigger factors are reported. Given the benign profile of these lesions, practical doctors very often do not pay much attention to these foci. While for patients, their appearance and increase in size can cause the emergence of obsessive or anxiety states both due to the development of cancer-phobic states due to significant aesthetic discomfort.

The objective: to determine the peculiarities of the course of seborrheic keratosis in women, taking into account anamnestic data on the effect of insolation on the skin and phenotypic criteria represented by the skin phototype, as well as to analyze the dermatological quality of life indicator in patients with keratosis depending on the location of neoplasms.

Materials and methods. Based on the Educational and Scientific Medical Center «University Clinic» of Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, 50 patients with foci of seborrheic keratosis, whose ages ranged from 27 to 80 years old, were examined. To verify the diagnosis, the following parameters were carried out: a clinical examination of neoplasms with an assessment of the phenotypic criterion – skin phototype according to Fitzpatrick, dermatoscopic and pathomorphological examination. The assessment of the impact of keratosis on the quality of life of patients was based on the calculation of the results of the DLQI (Dermatology Life Quality Index) questionnaire.

Results. The studied sample is represented by the majority of representatives of the II phototype – 44 persons and a small number of the III phototype – 6 patients, which amounted to 88% and 12%, respectively. The most frequent localization of keratosis was the head – 18 (36%), torso – 11 (22%), extremities – 13 (26%), and neck – 8 (16%). This location on open areas of the body can be an additional confirmation of the effect of ultraviolet radiation on the occurrence of keratosis.

According to the results of the questionnaire with the study of anamnestic data, more than half of the examined patients (58%) had skin burns after a long stay in the open sun. In addition, an insufficient level of use of photoprotective agents was determined. All these factors can be as triggers for the appearance of keratosis foci and negatively affect the self-esteem and aesthetic appeal of patients. Indeed, when efflorescences are located in visual areas of the body, the dominant factor is a decrease in the quality of life.

Conclusions. Predominance of patients with II skin phototype (88%) and lack of photoprotection skills (48% never use sunscreen, 32% sometimes) are the most influential factors in determining insolation as one of the leading triggers of seborrheic keratoma formation.

Localization of keratosis foci on open areas of the body to a greater extent negatively affects the quality of life of women, demonstrating higher DLQI index values – 7 points – versus 5 points in the women with the keratomas on the torso. Therefore, increasing the level of awareness among patients about sun exposure, the use of photoprotection and regular examination is a priority task for doctors of all levels.

Keywords: women, age-related changes, skin, seborrheic keratosis, ultraviolet radiation, quality of life.

Особливості перебігу себорейного кератозу екстрагенітальної локалізації серед жіночої популяції

Л. О. Чернеда, В. Г. Сюсюка, А. В. Головкін, М. Ю. Сергієнко

Себорейний кератоз (СК) залишається лідером серед доброякісних новоутворень шкіри. У класичному розумінні екстрагенітальні вогнища даного дерматозу виглядають як папули світло- або темно-коричневого кольору зі щільними гіперкератотичними або верукозними нашаруваннями. Така клінічна картина притаманна для типової форми вогнищ ураження шкіри. Етіопатогенетичні механізми появи СК недостатньо вивчені, адже повідомляється про велику кількість тригерних факторів. Ураховуючи доброякісний профіль кератом, практичні лікарі дуже часто не приділяють значної уваги цим вогнищам. Тоді як для пацієнтів їхня поява і збільшення у розмірах може стати причиною виникнення нав'язливих або тривожних станів як за рахунок розвитку канцерофобічних станів, так і через значний естетичний дискомфорт.

Мета дослідження: визначення особливостей перебігу СК у жінок з урахуванням анамнестичних даних щодо впливу інсоляції на шкіру та фенотипічних критеріїв, які представлені фототипом шкіри, а також проведення аналізу дерматологічного показника якості життя пацієнток із кератомами залежно від локалізації новоутворень.

Матеріали та методи. На базі Навчально-наукового медичного центру «Університетська клініка» Запорізького державного медико-фармацевтичного університету обстежено 50 пацієнток із вогнищами СК, вік яких коливався у межах від 27 до 80 років. З метою верифікації діагнозу було проведено: клінічний огляд новоутворень з оцінюванням фенотипічного критерію – фототипу шкіри за Фіцпатріком, дерматоскопічне та патоморфологічне дослідження. Оцінювання впливу СК на якість життя пацієнток базувалось на підрахунку результатів опитувальника DLQI (Dermatology Life Quality Index).

Результати. Досліджувана вибірка представлена більшістю представниць II фототипу – 44 особи та незначною кількістю III фототипу – 6 пацієнток, що становило 88% та 12% відповідно. Найбільш частою локалізацією кератом стали ділянки голови – 18 (36%), тулуба – 11 (22%), кінцівок – 13 (26%), шиї – 8 (16%) випадків. Таке розташування на відкритих ділянках тіла може бути додатковим підтвердженням впливу ультрафіолетового опромінення на виникнення кератом.

За результатами анкетування з дослідженням анамнестичних даних, більше половини обстежених пацієнток (58 %) мали опіки шкіри після тривалого перебування на відкритому сонці. Окрім того, зафіксовано недостатній рівень використання фотопротективних засобів. Усе це може слугувати тригерами виникнення вогнищ кератозу та негативно впливати на самооцінку та естетичну привабливість пацієнток. Дійсно, за розташування ефлорисценцій на візуально відкритих ділянках тіла домінуючим є зниження якості життя.

Висновки. Перевага пацієнток із II фототипом шкіри (88%) та відсутність навичок використання фотозахисту (ніколи не використовують сонцезахисні засоби 48%, інколи – 32%) є найбільш впливовими факторами у визначенні інсоляції як одного з провідних тригерів формування себорейних кератом.

Локалізація вогнищ кератозу на відкритих ділянках тіла значною мірою негативно впливає на якість життя жінок, демонструючи більш високі показники індексу DLQI – 7 балів проти 5 балів у жінок із кератомами на тулубі. Тому підвищення рівня обізнаності пацієнток щодо впливу сонця, застосування фотозахисту та регулярного огляду є першочерговим завданням лікарів усіх ланок.

Ключові слова: жінки, вікові зміни, шкіра, себорейний кератоз, ультрафіолетове опромінення, якість життя.

Seborrheic keratosis (SK) remains the leader among benign skin neoplasms in terms of frequency of registration and affects almost 90–100% of middle-aged and elderly people [1–3]. There are some debatable points regarding gender preference because Alapat G. F. et al. in their study indicated the prerogative of SK in women, which corresponded to 76% of the studied sample [4]. At the same time, Gill D. et al. did not determine a significant gender difference in the manifestations of keratosis [5].

In the classical sense, extragenital foci of this dermatosis look like light or dark brown papules with dense hyperkeratotic or verrucous layers. Such a clinical picture is characteristic of the typical form of foci of skin lesions. There is no single classification, but individual studies suggest the following: papulosis dermatosis nigra, stucco keratosis, inverted follicular keratosis, large cell acanthoma, lichenoid keratosis, flat and typical keratosis [6]. Flat seborrheic keratosis is localized most often in areas subject to the influence of insolation in the form of oval dark brown spots that can imitate lentigo. Stucco keratosis is represented by papules of white to yellow color, individuals with warty growths, which are symmetrically localized on the skin of the distal parts of the lower extremities. All other forms with the accumulation of scientific data are considered by individual researchers as independent nosological units or are generally united under the single name «benign keratosis» [7].

In contrast to extragenital localization, the occurrence of SK within the genital organs is not common enough. For representatives of these neoplasias within the genitalia, mimicry with condyloma acuminata is typical, which complicates correct and timely diagnosis [8–11]. Despite the isolated reports of the appearance of keratosis in these areas, it is worth performing a differential search with the involvement of this benign neoplasia.

The etiopathogenetic mechanisms of the appearance of SK are not sufficiently studied, because a large number of trigger factors are reported: from intense insolation and the human papillomavirus to the occurrence of mutations at the gene level [12–14]. The impact of ultraviolet radiation is the most relevant topic for discussion. According to research results, the accumulation of solar radiation during life for more than 6 hours per day is associated with a 2.28-fold increase in the risk of SK, compared to insolation of less than 3 hours [15]. At the same time, other works report that prolonged exposure to the sun during life, and the presence of sunburns with

painful sensations before the age of 20 are associated with the occurrence of actinic keratosis and nevi, but are not associated with the development of seborrheic keratosis.

The previous works of the authors of this article emphasize the connection between excessive exposure to ultraviolet radiation and the risk of multiple lesions [16]. In the past discourse with the definition of possible SK triggers, preference was given to the hypothesis regarding keratosis as a manifestation of age-related skin changes [17]. But the latest data, on the contrary, indicate the «rejuvenation» of dermatosis [18]. As for the appearance of SK within the genitals, infection with the human papillomavirus is considered to be the predominant trigger in such cases [19, 20]. This etiological factor can be dominant in immunocompromised patients with skin manifestations of keratosis [12].

Given the benign profile of these lesions, practitioners very often do not pay much attention to these foci. While for patients, their appearance and increase in size can cause the emergence of obsessive or anxiety states both due to the development of cancer-phobic states due to significant aesthetic discomfort. The presence of such neoplasia can cause suffering, especially if lesions are localized on open areas of the body: face, limbs, décolleté. Feelings of embarrassment or shame affect the self-esteem of patients, and their ability to interact with other people, which leads to a decrease in social support and affects both the general quality of life and sexual - in the case of genital localization of foci.

The objective: to determine the peculiarities of the course of seborrheic keratosis in women, taking into account anamnestic data on the effect of insolation on the skin and phenotypic criteria represented by the phototype of the skin. It is also planned to conduct an analysis of the dermatological index of quality of life in patients with keratosis, depending on the location of neoplasms.

MATERIALS AND METHODS

Based on the Educational and Scientific Medical Center «University Clinic» of Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, 50 patients with foci of seborrheic keratosis, whose ages ranged from 27 to 80 years old, were examined. To verify the diagnosis, the following was performed:

1. Clinical examination of neoplasms with an evaluation of the phenotypic criterion - skin phototype according to Fitzpatrick. This scale varies from I (patients with light eyes and hair, skin sensitive to insolation, which often reacts

with burns and redness even at the slightest exposure to ultraviolet light) to VI (dark color of eyes and hair, skin capable of uniform tanning with a high level of tolerance to the formation of burns during prolonged exposure to the open air). The objectification of determining belonging to one or another phototype is the total number of points according to the classic questionnaire: I – 0–6; II – 7–13, III – 14–20, IV – 21–27, V – 8–34, VI – more than 35.

2. Dermatoscopic examination in the polarized light mode using the Dermlite DL4 dermatoscopy and the FotoFinder dermatoscopic device (Germany) with the determination of classic SK patterns: cerebriform structures, comedone-like openings, milium-like cysts, «fingerprint»-type structures, moth-eaten edges, vessels by «hairpin» type.

3. Pathomorphological examination using sections stained with hematoxylin and eosin.

Particular attention was paid to the collection of anamnesis with emphasis on the peculiarities of being in conditions of active solar or artificial insolation, as well as the frequency of burns after ultraviolet insolation and the mode of use of sunscreens. The assessment of the impact of SK on the quality of life of patients was based on the calculation of the results of the DLQI (Dermatology Life Quality Index) questionnaire. The interpretation of the results after answering the questions is presented as follows:

- 0–1 – no influence;
- 2–5 – minor impact;
- 6–10 – moderate impact;
- 11–20 – significant impact;
- 21–30 – extremely high influence.

All women involved in the study were informed about the purpose and methodology of the scientific work and gave voluntary consent to the examination. Statistical processing of the obtained results was carried out on a personal computer in the program «Statistica® for Windows 13.0» (StatSoft Inc., license No JP Z804I382130ARCN10-J).

RESULTS AND DISCUSSION

Taking into account the clinical picture, in most patients, keratomas corresponded to the typical form, which accounted for 76% of the studied sample. The next distribution tends towards decreasing registration frequency and is represented by 11 flat (22%) and single (2%) cases of stucco keratosis. The predominance of typical efflorescences corresponds to general world observations. The most frequent localization of keratosis was the head – 18 (36%), torso – 11 (22%), extremities – 13 (26%), and neck – 8 (16%).

The concept of «extremity» corresponded to the location of SK within the back surface of the hands and lower legs. When registering these neoplasms on the trunk, almost half of the cases are foci in the submammary zones, which can be hypothetically associated with the -type hupapillomavirus. As can be seen from the diagram (Fig. 1), most neoplasms are located precisely on open areas of the body, which are potentially the most vulnerable to ultraviolet radiation.

According to the results of the questionnaire with the study of anamnestic data, more than half of the examined patients (58%) received skin burns after a long stay in the open sun. This, in turn, confirms the thesis regarding the cumulative effect of solar radiation on the occurrence of neoplasia. After all, numerous studies indicate an increased

risk of various skin neoplasms associated with sunburns [21–24]. At the same time, only 1 patient lived in a country with increased insolation for six months, the rest spent most of the time in Ukraine.

A non-modifying factor that indicates innate sensitivity to exposure to ultraviolet radiation is skin phototype. Summarizing the data of the visual assessment of the phenotype of the patients, as well as the level of tolerance to natural/artificial insolation, the studied sample is represented by the dominant majority of the II phototype – 44 individuals and a small number of representatives of the III phototype – 6 patients, which amounted to 88% and 12%, respectively.

The use of sunscreens remains an extremely important preventive measure in reducing the risk of any skin neoplasms [25–28]. Unfortunately, this work shows a tendency to underestimate the photoprotection of the skin, both for the prevention of neoplasms on the skin and for photoaging. Thus, it was established that 24 (48%) patients never used sunscreens, 16 (32%) sometimes used them, and only 20% (10 women) always. The obtained results may indicate that the habit of using photoprotection has not been formed among the population, which is explained by the insufficient level of awareness and education regarding the influence of insolation on the risk of skin neoplasms and photoaging in general. Thus, once again, the role of ultraviolet radiation as a trigger for the occurrence of SK is determined, corresponding to the global trends regarding factors provoking this disorder.

When collecting anamnesis, attention was focused on the following questions, which are an adaptation to the standardized questionnaire of the Euromelanoma organization:

- 1) is your work or hobby related to being outdoors? (Yes; No; Don't know);
- 2) how does your skin react to the sun? (I always burn, I never tan; I always burn, I tan very badly; First I burn, then I tan; I rarely burn, I tan easily; I rarely burn, I have dark skin);
- 3) when you are outdoors for more than 1 hour? (Never; Sometimes; Always)
- 4) how many weeks per year do you spend in solar activity (after 18 years)? (0; 2 weeks and less; More than 2 weeks). The results of the analysis of anamnestic data the questions presented above are shown in Fig. 2.

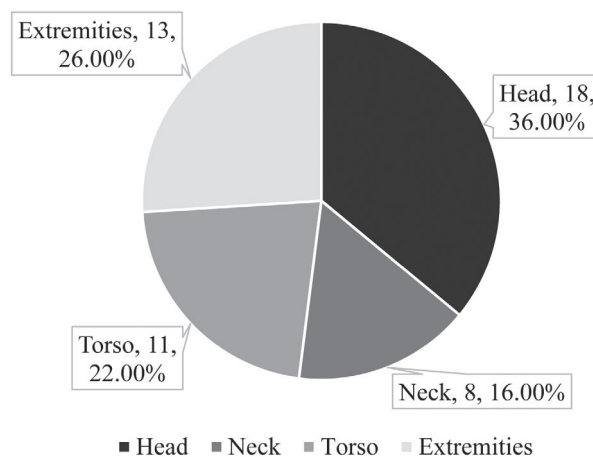


Fig. 1. Localization of SK among women of the studied sample

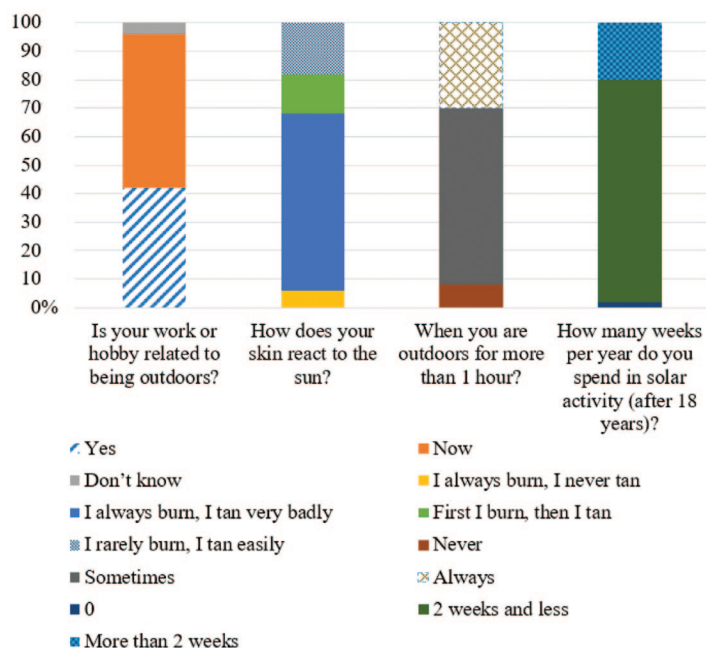


Fig. 2. Distribution of answers to the adapted questionnaire during the initial collection of anamnesis

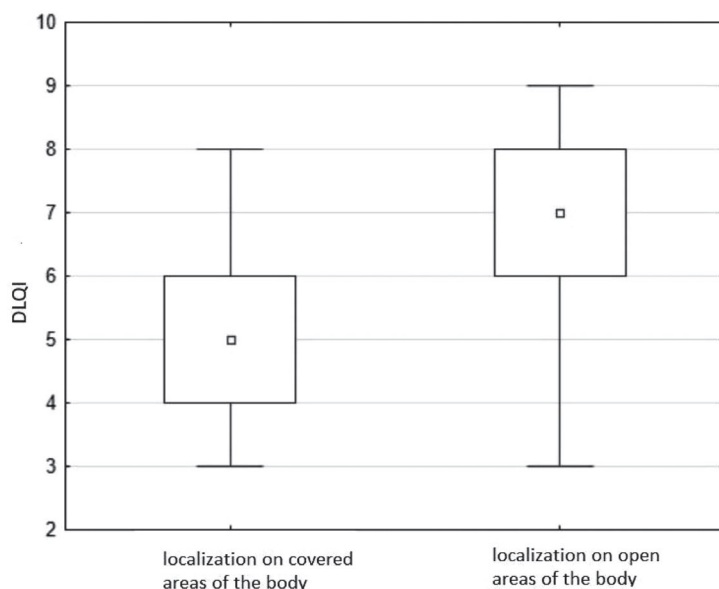


Fig. 3. Distribution of the Dermatology Life Quality Index in groups of patients with different localization of SK

Thus, 42% of people (n=21) have work/hobbies related to being outdoors. At the same time, the share of citizens in the studied group of persons is 90%. In the context of the obtained results of this study, it can be assumed that the obtained indicator, firstly, is related to the greater concern of the townspeople about their appearance and, secondly, to the accessibility of the secondary level of specialized care. The category «Sometimes outdoors for more than 1 hour» was established in 31 patients, which is 62% of the total number of interviewed women. Staying in the conditions of solar activity for an average of 2 weeks per year was recorded in

the majority of women, exceeding this period was verified in 10 people (20%). Subjectively, almost 60% of patients report poor formation of a tan with the previous development of sunburn.

Taking into account the greater concern of the female population about their appearance, the formation of aesthetically unattractive SK foci on open areas of the body contributes to significant psycho-emotional discomfort and a change in self-esteem. The negative impact on the quality of life becomes a «cornerstone» for most patients with keratoma, reducing the level of social adaptation, especially against the background of multiple lesions and the likely formation of secondary skin changes. The total results of the DLQI questionnaire in persons with SK manifestations on the face, neck, and parts of the limbs exposed to insolation are quite characteristic. For example, in this group of patients, the average indicator according to the questionnaire was 7 points (3; 9) and corresponds to a moderate impact on the quality of life, while women with keratomas on the trunk show result one step lower – 5 points (3; 8). It is worth noting that the majority of female patients of both groups answered affirmatively to questions about the effect of skin changes on social activity or leisure time (Fig. 3).

Thus, when analyzing the questionnaire regarding the dermatological quality of life depending on the localization of SK, the difference is statistically significant (U=61; p<0.05)

Therefore, doctors of any specialty should take into account the psychological aspect of the presented problem when examining patients, especially women, and in the future choose gentle, non-invasive methods of therapy that would be effective and efficient in terms of treatment, but at the same time ensure the minimization of possible secondary changes on visual parts of the body. Such a personalized approach will ensure a sufficient level of compliance and communication in the doctor-patient relationship, maintaining a satisfactory state of psycho-emotional balance.

CONCLUSIONS

1. Predominance of patients with II skin phototype (88%) and lack of photoprotection skills (48% never use sunscreen, 32% sometimes) are the most influential factors in determining insolation as one of the leading triggers of seborrheic keratosis formation.
2. Localization of keratosis lesions on open areas of the body to a greater extent negatively affects the quality of life of women, demonstrating higher indicators of the DLQI – 7 points – against 5 in the comparison group.
3. Persisting recommendations of doctors of all branches regarding regular preventive skin examinations and the use of sunscreens (topical creams, sprays, fluids), clothing, and hats will contribute to increasing the level of awareness and prevention of the population regarding the threatening influence of insolation on the development of neoplasms and photoaging.

Information about the authors

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

ORCID: 0000-0002-3057-8685

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

ORCID: 0000-0002-3183-4556

Golovkin Anatoliy V. – MD, PhD, Associate Professor, Department of Dermatovenerology and Cosmetology with the Course of Dermatovenerology and Aesthetic Medicine, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University. *E-mail: golovkinanatoliy67@gmail.com*

ORCID: 0000-0001-6328-2285

Serhienko Marina Yu. – MD, PhD, Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University. *E-mail: smugynec@gmail.com*

ORCID: 0000-0001-6795-769X

Відомості про авторів

Чернеда Лілія Олексіївна – д-р філософії, асистентка, кафедра дерматовенерології та косметології з курсом дерматовенерології та естетичної медицини, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет. *E-mail: lillia271212@gmail.com*

ORCID: 0000-0002-3057-8685

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

ORCID: 0000-0002-3183-4556

Головкін Анатолій В'ячеславович – канд. мед. наук, доц., кафедра дерматовенерології та косметології з курсом дерматовенерології та естетичної медицини, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет. *E-mail: golovkinanatoliy67@gmail.com*

ORCID: 0000-0001-6328-2285

Сергієнко Марина Юріївна – канд. мед. наук, доц., кафедра акушерства і гінекології, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет. *E-mail: smugynec@gmail.com*

ORCID: 0000-0001-6795-769X

REFERENCES

- Bickers DR, Lim HW, Margolis D, Weinstein MA, Goodman C, Faulkner E, et al. The burden of skin diseases: 2004 a joint project of the American Academy of Dermatology Association and the Society for Investigative Dermatology. *J Am Acad Dermatol.* 2006;55(3):490-500. doi: 10.1016/j.jaad.2006.05.048.
- Braun RP, Ludwig S, Marghoob AA. Differential Diagnosis of Seborrheic Keratosis: Clinical and Dermoscopic Features. *J Drugs Dermatol.* 2017;16(9):835-42.
- Greco MJ, Bhutta BS. Seborrheic Keratosis. 2023. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK545285/>.
- Alapat GF, Sukumar D, Bhat MR. A Clinicopathological and Dermoscopic Correlation of Seborrheic Keratosis. *Indian J Dermatol.* 2016;61(6):622-7. doi: 10.4103/0019-5154.193667.
- Gill D, Dorevitch A, Marks R. The prevalence of seborrheic keratoses in people aged 15 to 30 years: is the term senile keratosis redundant. *Arch Dermatol.* 2000;136(6):759-62. doi:10.1001/archderm.136.6.759.
- Noiles K, Vender R. Are all seborrheic keratoses benign? Review of the typical lesion and its variants. *J Cutan Med Surg.* 2008;12(5):203-10. doi: 10.2310/7750.2008.07096.
- Scott R, Oakley A. Benign Keratosis: A Useful Term? *Dermatol Pract Concept.* 2023;13(2):e2023115. doi:10.5826/dpc.1302a115.
- Nath AK, Kumari R, Rajesh G, Thappa DM, Basu D. Giant seborrheic keratosis of the genitalia. *Indian J Dermatol.* 2012;57(4):310-2. doi:10.4103/0019-5154.97681.
- Sudhakar N, Venkatesan S, Mohanasundari PS, Thilagavathy S, Elangovan P. Seborrheic keratosis over genitalia masquerading as Buschke Lowenstein tumor. *Indian J Sex Transm Dis AIDS.* 2015;36(1):77-9. doi: 10.4103/0253-7184.156736.
- Salah B, Mahseeri M, Al-Ali Z, Gaith A, Aldwan T, Al-Rawashdeh B. Giant perianal Seborrheic keratosis: A case report. *Int J Surg Case Rep.* 2018;51:296-301. doi: 10.1016/j.ijscr.2018.09.001.
- Seong SH, Jung JH, Kwon DI, Lee KH, Park JB, Baek JW, et al. Dermoscopic findings of genital keratotic lesions: Bowenoid papulosis, seborrheic keratosis, and condyloma acuminatum. *Photodiagnosis Photodyn Ther.* 2021;36:102448. doi: 10.1016/j.pdpdt.2021.102448.
- Borgogna C, Lanfredini S, Peretti A, De Andrea M, Zavattaro E, Colombo E, et al. Improved detection reveals active β -papillomavirus infection in skin lesions from kidney transplant recipients. *Mod Pathol.* 2014;27(8):1101-15. doi:10.1038/modpathol.2013.240.
- Nellessen T, Aoki R, Kammerbauer C, Clanner-Engelshofen BM, French LE, Reinholz M. Relationship between α -genus human papillomavirus and non-genital seborrheic keratosis: Report of new cases and updated review. *J Cosmet Dermatol.* 2022;22(1):306-10. doi:10.1111/jocd.14759.
- Balin AK. Seborrheic Keratosis [Internet]. Medscape. 2020. Available from: <https://emedicine.medscape.com/article/1059477-overview#a7>.
- Kwon OS, Hwang EJ, Bae JH, Park HE, Lee JC, Youn JI, et al. Seborrheic keratosis in the Korean males: causative role of sunlight. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 2003;19(2):73-80. doi: 10.1034/j.1600-0781.2003.00025.x.
- Makurina GI, Cherneda LO. Influence of Trigger Factors on the Clinical Prevalence of Seborrheic Keratosis. *Ukr J Medicine, Biol Sport.* 2022;7(1):125-30. doi: 10.26 693/jmsb07.01.125.
- Kennedy C, Bajdik CD, Willemze R, De Grujil FR, Bouwes Bavinck JN; Leiden Skin Cancer Study. The influence of painful sunburns and lifetime sun exposure on the risk of actinic keratoses, seborrheic warts, melanocytic nevi, atypical nevi, and skin cancer. *J Invest Dermatol.* 2003;120(6):1087-93. doi: 10.1046/j.1523-1747.2003.12246.x.
- Myroshnychenko MS, Moiseienko TM, Toriannyk II, Ivannik VY, Popova NG, Mozhaiev IV, et al. Seborrheic keratosis: current state of the problem. *Wiad Lek.* 2022;75(1pt 2):172-5.
- Gorai S, Ahmad S, Raza SSM, Khan HD, Raza MA, Etaee F, et al. Update of pathophysiology and treatment options of seborrheic keratosis. *Dermatol Ther.* 2022;35(12):e15934. doi: 10.1111/dth.15934.
- Reutter JC, Geisinger KR, Laudadio J. Vulvar seborrheic keratosis: is there a relationship to human papillomavirus? *J Low Genit Tract Dis.* 2014;18(2):190-4. doi: 10.1097/LGT.0b013e3182952357.
- Guerra KC, Crane JS. Sunburn. 2022. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK534837/>.
- Tripp MK, Peterson SK, Prokhorov AV, Shete SS, Lee JE, Gershenwald JE et al. Correlates of Sun Protection and Sunburn in Children of Melanoma Survivors. *Am J Prev Med.* 2016;51(3):e77-85. doi: 10.1016/j.amepre.2016.02.032.
- Dennis LK, Vanbeek MJ, Beane Freeman LE, Smith BJ, Dawson DV, Coughlin JA. Sunburns and risk of cutaneous melanoma: does age matter? A comprehensive meta-analysis. *Ann Epidemiol.* 2008;18(8):614-27. doi: 10.1016/j.annepidem.2008.04.006.
- Guerra KC, Zafar N, Crane JS. Skin Cancer Prevention. 2022 Aug 8. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK519527/>.
- Li H, Colantonio S, Dawson A, Lin X, Beecker J. Sunscreen Application, Safety, and Sun Protection: The Evidence. *J Cutan Med Surg.* 2019;23(4):357-69. doi: 10.1177/1203475419856611.
- Solish N, Humphrey S, Waller B, Vanderveen S. Photoprotection With Mineral-Based Sunscreens. *Dermatol Surg.* 2020;46(12):1508-13. doi: 10.1097/DSS.0000000000002478.
- Narla S, Lim HW. Sunscreen: FDA regulation, and environmental and health impact. *Photochem Photobiol Sci.* 2020;19(1):66-70. doi: 10.1039/c9pp00366e.
- Schneider SL, Lim HW. A review of inorganic UV filters zinc oxide and titanium dioxide. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 2019;35(6):442-6. doi: 10.1111/phpp.12439.

Стаття надійшла до редакції 22.05.2023. – Дата першого рішення 31.05.2023. – Стаття подана до друку 28.06.2023

Сучасний підхід до трансфузійної терапії масивних кровотеч за наявності аномально інвазивної плаценти

О. В. Голяновський¹, Д. О. Дзюба^{1,2}, О. В. Морозова¹, Т. В. Герасимова¹,
О. А. Волошин^{1,2}, І. М. Голень¹, О. П. Кононець¹

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

²КНП КОР «Київська обласна клінічна лікарня»

Аномально інвазивна плацента (АІП), або за сучасною термінологією PAS (placenta accrete spectrum disorders), – одна з найбільш небезпечних акушерських патологій, яку діагностують під час вагітності. Вона доволі часто супроводжується масивною крововтратою під час розродження. Показники прирощення плаценти різко зростають, зважаючи на частоту розродження шляхом кесарева розтину (КР).

Мета дослідження: визначення ефективності проведення програми відновлення крововтрати у разі розродження вагітних з АІП за сучасними принципами трансфузійної терапії масивних крововтрат із застосуванням інноваційних методик хірургічного гемостазу.

Матеріали та методи. На клінічних базах кафедри акушерства і гінекології №1 Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика протягом 2018–2023 рр. проведено донний КР у 49 вагітних з діагностованою Placenta percreta 3a,b.

До основної групи увійшли 19 вагітних з діагностованою антенатально Placenta percreta, які були розроджені шляхом донного КР з подальшим проведенням гістеректомії з матковими трубами та відновленням крововтрати за принципами Damage Control Resuscitation – DCR (протягом 2021–2023 рр.) з пріоритетом трансфузії препаратами крові та мінімізацією інфузійної терапії; до групи порівняння – 30 вагітних з аналогічним діагнозом і об'ємом хірургічного втручання, яким відновлення масивної крововтрати проводили згідно з Наказом №205 МОЗ України «Акушерські кровотечі» з пріоритетом швидкого проведення інфузійної терапії кристалоїдами (2018–2020 рр.).

Результати. Усіх вагітних з Pl. percreta було розроджено шляхом КР і гістеректомії у терміни 35–37 тиж вагітності з проведенням нижньосередньої лапаротомії та ендотрахеального наркозу. Групи дослідження не відрізнялися щодо об'єму хірургічного втручання, але відрізнялися програмою проведення трансфузійної терапії відновлення крововтрати. В основній групі дослідження, у якій застосовано ранній початок трансфузійної терапії з використанням одноступінної свіжозамороженої плазми та еритроцитарної маси, отримано достовірно нижчу частоту розвитку синдрому дисемінованого внутрішньосудинного згортання крові, релапаротомій, випадків тяжкої післяопераційної анемії і меншу тривалість перебування в акушерському стаціонарі ($p < 0,05$).

Висновки. Використання інноваційних хірургічних технологій, препаратів транексамової кислоти і раннього початку проведення трансфузійної терапії препаратами крові з мінімізацією інфузії кристалоїдів, згідно зі стратегією Damage Control Resuscitation, за розвитку масивної інтраопераційної кровотечі у випадках Placenta percreta дозволяє зменшити об'єм крововтрати і попередити тяжкі інтра- і післяопераційні ускладнення.

Ключові слова: аномально інвазивна плацента, placenta accrete spectrum disorders, масивні акушерські кровотечі, кесарів розтин, інфузійно-трансфузійна терапія.

Modern approach to transfusion therapy of massive hemorrhage due to abnormally invasive placenta

O. V. Golyanovskiy, D. O. Dzyuba, O. V. Morozova, T. V. Gerasimova, O. A. Voloshyn,
I. M. Golenia, O. P. Kononets

Abnormally invasive placenta (AIP), or according to modern terminology PAS (placenta accrete spectrum disorders), is one of the most dangerous obstetric pathologies of pregnancy. It is quite often accompanied by massive blood loss during childbirth. Indicators of placenta accretion are increasing sharply, taking into account the frequency of delivery by cesarean section (CS).

The objective: to determine the effectiveness of the blood loss recovery program in the case of delivery of pregnant women with AIP according to modern principles of transfusion therapy of massive blood loss with the use of innovative methods of surgical hemostasis.

Materials and methods. At the clinical bases of the Department of Obstetrics and Gynecology N 1 of the Shupyk National Healthcare University of Ukraine during 2018–2023, 49 pregnant women with Placenta percreta 3a,b were operated by fundal SC. The main group included 19 pregnant women with antenatally diagnosed Placenta percreta, who were delivered by fundal SC followed by hysterectomy with fallopian tubes and restoration of blood loss according to the principles of Damage Control Resuscitation – DCR (during 2021–2023) with priority given to transfusion with blood products with minimization infusion therapy; the comparison group included 30 pregnant women with a similar diagnosis and surgical approach, who had the recovery of massive blood loss in accordance with order No. 205 of the Ministry of Health of Ukraine “Obstetric bleeding” with the priority of rapid infusion therapy with crystalloids (2018–2020).

Results. All pregnant women from Pl. percreta were delivered by CS and had hysterectomy at 35–37 weeks of pregnancy with lower median laparotomy and endotracheal anesthesia. The study groups did not differ in terms of the volume of surgery, but differed in the program of transfusion therapy to restore blood loss.

In the main group, in which the early start of transfusion therapy using single-group fresh-frozen plasma and erythrocyte mass was applied, a significantly lower frequency of the development of the syndrome of disseminated intravascular blood coagulation, relaparotomy, cases of severe postoperative anemia and a shorter length of stay in the obstetric hospital were determined ($p < 0.05$).

Conclusions. The use of innovative surgical technologies, tranexamic acid preparations and early initiation of transfusion therapy with blood preparations with minimization of crystalloid infusion, according to the Damage Control Resuscitation strategy, in the development of massive intraoperative bleeding in cases of Placenta percreta allows to reduce the volume of blood loss and to prevent severe intra- and postoperative complication.

Keywords: *abnormally invasive placenta, placenta accrete spectrum disorders, massive obstetric bleeding, caesarean section, infusion and transfusion therapy.*

Аномально інвазивна плацента (АІП), або за сучасною термінологією, PAS (placenta accrete spectrum disorders), – одна з найбільш небезпечних акушерських патологій, яку діагностують під час вагітності і яка доволі часто супроводжується масивною крововтратою під час розродження. Показники прирощення плаценти різко зростають, у першу чергу, зважаючи на частоту розродження шляхом кесарева розтину. Так, у Сполучених Штатах Америки частота абдомінального розродження збільшилася з 1 випадку на 30 000 пологів у 1960 р. до 1 випадку на 500–700 пологів за останнє десятиріччя [2, 6].

Основним фактором ризику виникнення PAS є попередній кесарів розтин в анамнезі [1]. Переважна більшість вагітних з діагностованою Placenta (Pl.) accreta мали хоч один кесарів розтин в анамнезі, а ризик глибокої інвазії плаценти у міометрії зростає зі збільшенням числа кесаревих розтинів. Поєднання передлежання плаценти і попереднього кесарева розтину різко підвищує ризик прирощення плаценти. Дійсно, жінки з двома і більше кесаревими розтинами в анамнезі та передлежанням плаценти мають вкрай високий ризик прирощення плаценти, і з часом, за прогнозами, частота цієї тяжкої акушерської патології буде зростати [1, 3, 5].

PAS асоціюється зі значними показниками материнської захворюваності, яка пов'язана насамперед з масивними геморагічними ускладненнями, що потребує великих за об'ємом трансфузій препаратів крові, а також доволі часто супроводжується проведенням гістеректомії, тривалим перебуванням у палаті інтенсивної терапії, інфекційними ускладненнями і тривалим перебуванням породіллі в акушерському стаціонарі.

Масивна крововтрата може бути фатальною для жінки або призвести до розвитку дисемінованого внутрішньосудинного згортання крові (ДВЗ-синдром) та поліорганної недостатності. Середня крововтрата за наявності даної патології становить близько 3500,0 мл, а коливання крововтрати може знаходитися у межах 1500,0–7200,0 мл [1, 4, 8]. Кровотеча за цієї патології виникає на інтраопераційному етапі з намаганням відділення прирослої, не діагностованої антенатально, плаценти під час проведення кесарева розтину. Саме тому дуже важливо діагностувати PAS у II триместрі вагітності [3, 4].

Інші материнські ризики включають хірургічні ускладнення з пошкодженням суміжних органів і вісцеральної очеревини, виникненням нориць у після-

операційний період. Крім того, необхідність дострокового розродження зумовлює розвиток ускладнень у недоношеного новонародженого [5].

Проблема спинення масивних кровотеч та надійного гемостазу в оперативному акушерстві залишається актуальною не тільки тому, що кровотечі є однією з основних причин материнської смертності, але й у зв'язку з недостатньою визначеністю необхідності проведення за об'ємом та якістю інфузійно-трансфузійної терапії у кожному клінічному випадку.

Питання відновлення крововтрати за масивної акушерської кровотечі в Україні регламентує Наказ № 205 «Акушерські кровотечі» від 24.03.2014 р. Поряд з методами хірургічного гемостазу акушерської кровотечі в даному наказі приділено значну роль проведенню інфузійно-трансфузійної терапії з початковим пріоритетним відновленням **об'єму** (!) циркулюючої крові. Але парадигма лікування масивних кровотеч, геморагічного шоку і алгоритм проведення інфузійно-трансфузійної терапії за останні роки набули суттєвих змін, що було відображено у європейських керівництвах [14, 15, 17].

Згідно з останніми рекомендаціями Європейської асоціації анестезіологів, основні принципи контролю за реанімацією (Damage Control Resuscitation – DCR) при кровотечах полягають у [17–19]:

1. Швидкому хірургічному гемостазі.
2. Мінімізації інфузії кристаллоїдів.
3. Зігріванні пацієнта.
4. Тактиці пермісивної гіпотонії.
5. Переливанні збалансованого співвідношення продуктів крові та цільовій корекції коагулопатії.

При цьому усі ці пункти необхідно виконувати максимально швидко, оскільки, за останніми даними, у боротьбі з кровотечею **час початку надання** медичної допомоги є більш значущим, ніж власне об'єм крововтрати. Базовим принципом DCR є швидкий хірургічний гемостаз, який визначає подальшу ефективність усіх консервативних заходів. Наступною умовою ефективною боротьби з кровотечею є **мінімізація інфузій**, оскільки при уведенні великого об'єму кристаллоїдних розчинів можлива загроза розвитку гострого респіраторного дистрес-синдрому, абдомінального компартмент-синдрому, дилуційної коагулопатії, порушень електролітного балансу та переохолодження.

Мета дослідження: визначення ефективності проведення програми відновлення крововтрати у разі розродження вагітних з аномально інвазивною плацентою

(PAS) за сучасними принципами трансфузійної терапії із застосуванням інноваційних методик хірургічного гемостазу.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

На клінічних базах кафедри акушерства і гінекології № 1 Національного університету охорони здоров'я (НУОЗ) України імені П.Л. Шупика розроблено діагностичні критерії PAS (за даними ультразвукового, доплерометричного та МРТ-досліджень) та алгоритми проведення абдомінального розродження (кесарів розтин (КР) у дні матки, або донний КР) у разі часткового прирощення плаценти (Pl. accreta) і вроснення/пророщення плаценти (Pl. increta/percreta) [27–30].

Протягом 2018–2022 рр. на клінічних базах кафедри проведено донний КР у 49 вагітних з діагностованою Placenta percreta (за класифікацією International federation of gynecology and obstetrics – FIGO, 2018 – ступінь інвазії плацентарної тканини у міометрій 3a,b).

До основної групи увійшли 19 вагітних з діагностованою антенатально Pl. percreta, які були розроджені шляхом донного КР з подальшим проведенням гістеректомії з матковими трубами та відновленням крововтрати за принципами DCR (протягом 2021–2023 рр.) з пріоритетом якісного і швидкого відновлення крововтрати препаратами крові з мінімізацією інфузійної терапії.

До групи порівняння включено 30 вагітних з аналогічним діагнозом і об'ємом хірургічного втручання, яким відновлення масивної крововтрати проводили згідно з Наказом № 205 МОЗ України «Акушерські кровотечі» з пріоритетом швидкого відновлення об'єму крововтрати кристалоїдами (протягом 2018–2020 рр.).

У всіх випадках об'єм крововтрати (ОК) перевищував 1,0% від маси тіла, що потребувало проведення інфузійно-трансфузійної терапії. В основній групі на етапі розвитку патологічної інтраопераційної крововтрати поряд з сучасними методиками хірургічного гемостазу керувалися останніми рекомендаціями Європейської асоціації анестезіологів (2021 р.) і принципами DCR щодо раннього відновлення об'єму циркулюючої крові (ОЦК) препаратами крові – одногрупні свіжозаморожена плазма (СЗП) і еритроцитарна маса, а у найбільш тяжких випадках розвитку коагулопатичних порушень використовували одногрупну цільну кров за життєвими показаннями *ex consilio*.

Об'єм інтраопераційної інфузії кристалоїдів (розчин Рінгера лактат) в основній групі не перевищував 10,0 мл/кг маси тіла з раннім початком трансфузії одногрупної свіжозамороженої плазми за ОК 0,9–1,0% від маси тіла. У групі порівняння ОЦК відновлювали інфузією кристалоїдів за інтраопераційної крововтрати до 1,5% від маси тіла і з орієнтацією на лабораторні показники рівня гемоглобіну (Hb нижче 70 г/л), еритроцитів під час операції або ознак геморагічного шоку, що було показанням до трансфузії препаратів крові.

В обох групах після вилучення плода і перетину пуповини внутрішньовенно вводили 1,0 г транексамової кислоти. Антибіотикопрофілактику проводили за пів години до початку операції цефалоспоринами I генерації в обох групах за загальнопринятою методикою.

Передопераційний діагноз АІП підтверджували у III триместрі вагітності у всіх випадках за даними ультразвукового дослідження (УЗД) з доплерометричним дослідженням і проведенням магнітно-резонансної томографії (МРТ) з навантаженням магнітного поля 2 Тесла без контрастування.

Глибину інвазії плацентарної тканини у міометрії в основному встановлювали за даними УЗД з проведенням доплерівського кольорового картування та визначенням патогномічних ознак PAS (втрата гіпоехогенної ретроплацентарної зони, наявність плацентарних судинних лакун, відсутність гіпоехогенної межі між маткою та сечовим міхуром, гіперваскуляризація і випуклість нижнього сегмента матки). У сумнівних випадках щодо глибини інвазії плацентарної тканини у міометрії призначали МРТ-дослідження.

Під час вагітності особливу увагу приділяли гемограмі. За наявної анемії вчасно призначали препарати заліза перорально, а за відсутності ефекту – препарати заліза парентерально. Перед плановим розродженням шляхом КР випадків анемії у групах вагітних не виявлено (Hb >110 г/л).

Усі дані записували у спеціально розроблену карту з проведенням аналізу перебігу вагітності, КР з визначенням об'єму інтраопераційної крововтрати, тривалості хірургічного втручання, кількості випадків релаксаторної, коагулопатичних порушень з розвитком ДВЗ (час згортання за Лі–Уайтом, АЧТЧ, D-димер), проведених гемотрансфузій цільної одногрупної крові.

Крім того, проаналізували перебіг післяопераційного періоду: кількість анемії тяжкого ступеня (рівень Hb нижче 70 г/л), трансфузій препаратів крові, наявність гіпопротеїнемії, тривалість перебування у стаціонарі, віддалені ускладнення.

Об'єм інтраопераційної крововтрати визначали гравіметричним методом. Патологічною вважали крововтрату, яка перевищувала 1,0% від маси тіла, що потребувало початку проведення трансфузійної терапії. Необхідність проведення гемотрансфузії цільної одногрупної крові вирішували *ex consilio* згідно з Наказом МОЗ України №205 «Акушерські кровотечі» від 24.03.2014 р.

Оброблення результатів дослідження проводили методами варіаційної статистики з визначенням середньої похибки, а достовірність результатів (p) розраховували за t-критерієм Стьюдента. Достовірними вважали відмінності за $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Вагітні обох груп були репрезентативними за віком, паритетом, соматичною патологією. Середній вік жінок становив $31,5 \pm 3,4$ року. Усі вагітні мали від 1 до 3 КР в анамнезі; перебіг попередніх абдомінальних розроджень – інтра- і післяопераційний періоди – без ускладнень.

Усіх вагітних було розроджено у терміні 35–37 тиж вагітності з проведенням нижньосередньої лапаротомії та ендотрахеального наркозу. Методика проведення донного КР в обох групах була однаковою із використанням сучасного технічного супроводу (арго-

ноплазмова коагуляція тканин, радіохвильовий скальпель), а також з внутрішньовенним введенням транексамової кислоти 1,0 г після перетину пуповини.

Гістеректомію з матковими трубами проводили після часткової деваскуляризації матки: білатеральне перев'язування внутрішніх клубових артерій на I рівні, а також накладання лігатур на анастомоз з яєчниковими судинами у ділянці власної зв'язки яєчника з обох боків. З метою контролю гемостазу у післяопераційний період у всіх випадках масивної крововтрати проводили дренування черевної порожнини через культю піхви або через контрапертуру в одній з клубових ділянок.

Основні дані проведеного клінічного дослідження випадків абдомінального розродження вагітних з аномально інвазивною плацентою (Pl. percreta) представлено у таблиці.

За даними, представленими у таблиці, показники середньої крововтрати в обох групах достовірно не відрізнялися ($p > 0,05$), хоча вона була вищою у групі порівняння – відповідно $1510,0 \pm 140,0$ мл проти $1170,0 \pm 110,0$ в основній групі. Також доволі велика кількість випадків з масивною крововтратою ($> 1,5\%$ від маси тіла) в обох групах у відносних величинах достовірно не відрізнялася, що пов'язано, ймовірно, з технічними складностями проведення гістеректомії за АПП – Pl. percreta 3b з прирощенням до задньої стінки сечового міхура і гіперваскуляризацією та неанастомозами у ділянці передміхурової клітковини.

За даними літератури, ці випадки супроводжуються масивною інтраопераційною крововтратою, яка часто може перевищувати 3000,0 мл, що пов'язано зі складностями проведення хірургічного гемостазу [2].

На наш погляд, подальші ускладнення у групах дослідження не були пов'язані з інтраопераційними особливостями хірургічного втручання, методика виконання яких була однотипною, їх можна пояснити різними програмами проведення інфузійно-трансфузійної терапії в обох групах.

Привертає на себе увагу ранній початок і суттєво вищий (майже у 3 рази) показник кількості проведеної інтраопераційних трансфузій однокрупної свіжо-замороженої плазми і еритроцитарної маси в основній групі – 12 (63,2%) випадків щодо групи порівняння – 7 (23,3%) випадків, що підтверджується статистично (OR 5,6; 95%CI: 1,6–19,8; $p < 0,05$). Це, ймовірно, впливало на кількість випадків розвитку ДВЗ-синдрому і проведених релапаротомій у групі порівняння та їхню відсутність в основній групі, у якій у разі крововтрати 0,9–1,0% від маси тіла розпочинали проводити трансфузію однокрупної СЗП і еритроцитарної маси, що разом зі швидким хірургічним спиненням кровотечі сприяло адекватному гемостазу і профілактиці розвитку коагулопатичних порушень.

Дві релапаротомії у групі порівняння були виконані у зв'язку з розвитком ДВЗ-синдрому з генералізованим фібринолізом і гематомами (підшкірно-жирової та між'язової клітковини малого таза) без явного джерела кровотечі. Це ретроспективно пов'язували з масивною інфузією кристалоїдів, розвитком дилуційної коагулопатії, що потребувало трансфузії цільної однокрупної крові.

В основній групі один випадок проведення інтраопераційної трансфузії цільної однокрупної крові від резервного обстеженого донора був пов'язаний з розвитком профузної кровотечі та початком операції після вилучення плода і розривом судин Pl. percreta у ділянці передміхурової клітковини і передньої стінки матки. Об'єм крововтрати у кінці першої години оперативного втручання становив близько 2,0% від маси тіла жінки. Трансфузія цільної однокрупної крові в об'ємі 500,0 мл з трансфузією однокрупної СЗП і еритроцитарної маси (відношення еритромаси до СЗП становило 1:1) дало можливість у цьому випадку попередити розвиток важкого геморагічного шоку і коагулопатичні порушення.

Під час аналізу післяопераційного періоду встановлено достатньо високий відсоток тяжкої анемії у даний період у групі порівняння, який був достовірно

Результати абдомінального розродження вагітних з Placenta percreta у групах дослідження

Основні показники	Основна група, $n_1=19$	Група порівняння, $n_2=30$	Достовірність, p	OR, 95% CI
Середня крововтрата, мл	$1170,0 \pm 110,0$	$1510,0 \pm 140,0$	$> 0,05$	
Випадки масивної крововтрати $> 1,5\%$ від маси тіла, n (%)	4 (21,0)	7 (23,3)	$> 0,05$	0,87 0,2–3,5
Інтраопераційна трансфузія СЗП, еритромаси, n (%)	12 (63,2)	7 (23,3)	$< 0,05$	5,6 1,6–19,8
Випадки ДВЗ-синдрому, n (%)	-	3 (10,0)	$< 0,05$	
Гемотрансфузія однокрупної цільної крові, n (%)	1 (5,3)	3 (10,0)	$< 0,05$	2,0 0,2–20,7
Кількість релапаротомій	-	2	$< 0,05$	
Тяжка анемія (Hb < 70 г/л) у післяопераційний період, n (%)	2 (10,5)	11 (36,7)	$< 0,05$	4,9 0,9–25,4
Тривалість хірургічного втручання, хв	$105,0 \pm 7,0$	$134,0 \pm 11,0$	$< 0,05$	
Тривалість перебування у стаціонарі, дні	$6 \pm 1,0$	$11 \pm 1,5$	$< 0,05$	

Примітки: OR – odds ratio, відношення шансів; CI – confidence interval, довірчий інтервал (нижня та верхня межа 95%).

втричі вищий ($p < 0,05$) від показника основної групи. Це пов'язували з недостатнім відновленням крововтрати за якістю (одногрупна СЗП та еритроцитарна маса).

Крім того, за даними таблиці, зважаючи на швидке якісне відновлення крововтрати в основній групі, а також на меншу кровоточивість тканин і кількість проявів дилуційної коагулопатії, на відміну від групи порівняння, це впливало на загальну тривалість хірургічного втручання (КР і гістеректомії).

Також тривалість перебування в акушерському стаціонарі породіль основної групи була достовірно меншою щодо групи порівняння – відповідно $6 \pm 1,0$ і $11 \pm 1,5$ доби ($p < 0,05$). Випадків материнської смерті в обох групах дослідження не фіксували.

За даними результатів останніх досліджень з проблеми АІП і клінічних випадків PAS встановлено значне підвищення частоти цієї тяжкої акушерської патології зі зростанням кількості випадків абдомінального розродження і впровадженням допоміжних репродуктивних технологій. Це своєю чергою підвищує вірогідність виникнення тяжких інтраопераційних геморагічних ускладнень [1]. Тому дуже важлива антенатальна діагностика PAS з подальшим розробленням алгоритму розродження таких вагітних на III рівні надання акушерсько-неонатологічної допомоги з участю мультидисциплінарної команди спеціалістів з метою мінімізації об'єму крововтрати і профілактики можливих ускладнень як з боку роділлі, так і з боку плода [1, 4, 6].

Зважаючи на можливі інтраопераційні труднощі під час виконання КР, а саме: наявність спайкового процесу органів малого таза, виражені додаткові судинні анастомози, прирощення плацентарної тканини до задньої стінки сечового міхура у випадках Pl. percreta 3b, виникають передумови до розвитку масивної кровотечі, яку важко швидко спинити різними методами хірургічного гемостазу. У цьому контексті за розвитку масивної кровотечі разом з якомога швидким хірургічним гемостазом зростає роль своєчасного і якісного відновлення об'єму крововтрати [1,7].

Численні дослідження, присвячені проблемі надання акушерської допомоги вагітним з АІП, концентрують свою увагу переважно на питаннях антенатальної діагностики і алгоритмі проведення розродження за участю мультидисциплінарної команди спеціалістів, особливо у випадках Pl. percreta 3b, 3c, де об'єм крововтрати є максимальним, незважаючи на використання найбільш ефективних методів хірургічного гемостазу [1, 2, 4]. Меншою мірою досліджені питання найбільш оптимального і якісного (не тільки кількісного!) відновлення масивної крововтрати, яка, на жаль, доволі часто супроводжує ці випадки, незважаючи на впровадження інноваційних хірургічних розробок щодо попередження розвитку тяжких геморагічних ускладнень.

За результатами даного дослідження зафіксовано доволі значний відсоток масивних кровотеч (більше 1,5% від маси тіла) в обох групах – відповідно 21,0% і 23,3%, що загалом узгоджується з даними літератури у випадках Placenta percreta. Оцінка періопераційної крововтрати у випадках АІП може значно варіювати [1, 7].

Контрольовані рандомізовані дослідження щодо найбільш оптимального відновлення масивної крововтрати

препаратами крові і їхнього співвідношення у разі проведення трансфузійної терапії в акушерстві не виконували. Однак дані інших хірургічних дисциплін підтверджують використання стратегії від 1:1:1 до 1:2:4 – відповідно еритроцитарна маса:свіжозаморожена плазма:тромбоцити [14, 15, 17]. Саме таких рекомендацій було дотримано щодо раннього відновлення крововтрати препаратами свіжозамороженої плазми і еритроцитарної маси, а в деяких випадках неконтрольованої інтраопераційної кровотечі та розвитку синдрому ДВЗ вдавалося до трансфузії цільної одногрупної крові, що відповідало стратегії DCR [8, 9, 19, 20] і дозволяло зупинити прогресування коагулопатичних порушень і фатальних наслідків для породіль [12, 13].

За даними багатьох досліджень і клінічних керівництв, масивна інфузійна терапія кристалоїдами для швидкого заміщення об'єму крововтрати за геморагічного шоку у хірургічній практиці призводила до негативних наслідків: прогресування кровотечі, розвитку коагулопатичних порушень, зростання тривалості хірургічного втручання і, загалом, збільшення кількості післяопераційних ускладнень і зниження виживаності пацієнтів [20, 21].

За результатами даного дослідження, швидке відновлення об'єму крововтрати масивною інфузією кристалікоідів (Рінгера лактат) призводило до збільшення випадків розвитку ДВЗ-синдрому, релапаротомій, випадків тяжкої анемії у післяопераційний період й тривалості перебування породіль групи порівняння в акушерському стаціонарі ($p < 0,05$).

Лабораторні дослідження мають велике значення для адекватної терапії акушерської кровотечі, хоча протокол масивної трансфузії у разі розвитку масивної кровотечі *не заснований на лабораторних дослідженнях*. Лабораторне оцінювання на початку кровотечі повинно включати визначення рівня гемоглобіну, кількості тромбоцитів, протромбінового часу, часткового тромбопластинового часу та рівнів фібриногену, які зазвичай підвищені у вагітних. *Швидкі і точні(!)* результати лабораторних показників можуть полегшити управління трансфузіями за наявності розвитку масивної кровотечі у випадках розродження вагітних з АІП [1, 6, 7].

Але у будь-якому випадку неконтрольованої кровотечі, за даними багатьох досліджень, ключовими поняттями, які слід пам'ятати, є такі: *спочатку треба лікувати пацієнта на підставі клінічної картини, не чекаючи результатів лабораторних аналізів, тримати пацієнта у теплі, швидко переливати препарати крові – еритроцитарну масу, свіжозаморожену плазму і тромбоцити у фіксованому співвідношенні* [7, 10, 25, 26]. За розвитку генералізованого фібринолізу найбільш ефективним є трансфузія цільної одногрупної донорської крові [9, 8].

Використання інноваційних хірургічних методик і профілактичне внутрішньовенне уведення препаратів транексамової кислоти при розродженні вагітних з PAS може знизити ризик розвитку масивної кровотечі та зменшити об'єм крововтрати [22, 23]. Недавні мета-аналіз продемонстрував зменшення кровотечі при профілактичному уведенні транексамової кислоти під час КР [24].

ВИСНОВКИ

1. Аномально інвазивна плацента і клінічні випадки PAS є тяжкою акушерською патологією і стають все більш поширеними, що пов'язано в останні роки з підвищеною частотою кесарева розтину і допоміжних репродуктивних технологій, які призводять до збільшення показників перинатальної захворюваності та смертності.

2. Знання факторів ризику та досвід антенатальної діагностики PAS допомагають точно встановити діагноз і розробити алгоритм своєчасного розродження вагітної з можливим залученням мультидисциплінарної команди спеціалістів.

3. Використання інноваційних хірургічних технологій, препаратів транексамової кислоти і ранній початок проведення трансфузійної терапії препаратами крові з мінімізацією інфузії кристалоїдів, згідно зі стратегією DCR, за розвитку масивної інтраопераційної кровотечі у випадках Pl. percreta дозволяє зменшити об'єм крововтрати і попередити тяжкі перинатальні ускладнення.

4. У разі розвитку коагулопатичних порушень і гіперфібринолізу при розродженні вагітних з Pl. percreta найбільш ефективною терапією є трансфузія цільної донорської одногрупної крові.

Відомості про авторів

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

ORCID: 0000-0002-5524-4411

Дзюба Дмитро Олександрович – д-р мед. наук, доц., кафедра анестезіології та інтенсивної терапії, Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ; тел.: (050) 565-03-44. *E-mail: dr.dzuba@outlook.com*

ORCID: 0000-0002-9979-8889

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

ORCID: 0000-0002-1363-8869

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

ORCID: 0000-0002-5154-6877

Волошин Олександр Анатолійович – д-р мед. наук, доц., кафедра акушерства та гінекології № 1, Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ; тел.: (044) 489-35-64. *E-mail: obstet.gynec.1@gmail.com*

ORCID: 0000-0002-6586-5449

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

ORCID: 0009-0006-1245-7974

Кононець Олександр Павлович – канд. мед. наук, асистент, кафедра акушерства та гінекології № 1, Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ; тел.: (044) 489-35-64. *E-mail: olexandr.kononets@gmail.com*

ORCID: 0000-0001-6605-6902

Information about the authors

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

ORCID: 0000-0002-5524-4411

Dzyuba Dmytro O. – MD, PhD, DSc, Associate Professor, Department of Anesthesiology and Intensive Care, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv; tel.: (050) 565-03-44. *E-mail: dr.dzuba@outlook.com*

ORCID: 0000-0002-9979-8889

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

ORCID: 0000-0002-1363-8869

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

ORCID: 0000-0002-5154-6877

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

ORCID: 0000-0002-6586-5449

Golenia Inna M. – MD, PhD-student, Department of Obstetrics and Gynecology N1, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv; tel.: (044) 489-35-64. *E-mail: golenia.inna@gmail.com*

ORCID: 0009-0006-1245-7974

Kononets Olexsandr P. – MD, PhD, Assistant of Professor, Department of Obstetrics and Gynecology N1, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv; tel.: (044) 489-35-64. *E-mail: olexandr.kononets@gmail.com*

ORCID: 0000-0001-6605-6902

ПОСИЛАННЯ

- American College of Obstetricians and Gynecologists; Society for Maternal-Fetal Medicine. Obstetric Care Consensus No. 7: Placenta Accreta Spectrum. *Obstet Gynecol.* 2018;132(6):e259-75. doi: 10.1097/AOG.0000000000002983.
- Wu S, Kocherginsky M, Hibbard JU. Abnormal placentation: twenty-year analysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2005;192(5):1458-61. doi: 10.1016/j.ajog.2004.12.074.
- Jauniaux E, D'Antonio F, Bhide A, Prefumo F, Silver RM, Hussein AM, et al. Modified Delphi study of ultrasound signs associated with placenta accreta spectrum. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2023;61(4):518-25. doi: 10.1002/uog.26155.
- Eller AG, Bennett MA, Sharshiner M, Masheter C, Soisson AP, Dodson M, et al. Maternal morbidity in cases of placenta accreta managed by a multidisciplinary care team compared with standard obstetric care. *Obstet Gynecol.* 2011;117(2):331-7. doi: 10.1097/AOG.0b013e3182051db2.
- Balayla J, Bondarenko HD. Placenta accreta and the risk of adverse maternal and neonatal outcomes. *J Perinat Med.* 2013;41(2):141-9. doi: 10.1515/jpm-2012-0219.
- Bateman BT, Mhyre JM, Callaghan WM, Kuklina EV. Peripartum hysterectomy in the United States: nationwide 14 year experience. *Am J Obstet Gynecol.* 2012;206(1):63.e1-8. doi: 10.1016/j.ajog.2011.07.030.
- Stotler B, Padmanabhan A, Devine P, Wright J, Spitalnik SL, Schwartz J. Transfusion requirements in obstetric patients with placenta accreta. *Transfusion.* 2011;51(12):2627-33. doi: 10.1111/j.1537-2995.2011.03205.x.
- Alexander JM, Sarode R, McIntire DD, Burner JD, Leveno KJ. Whole blood in the management of hypovolemia due to obstetric hemorrhage. *Obstet Gynecol.* 2009;113(6):1320-6. doi: 10.1097/AOG.0b013e3181a4b390.
- Zielinski MD, Jenkins DH, Hughes JD, Badjie KS, Stubbs JR. Back to the future: the renaissance of whole-blood transfusions for massively hemorrhaging patients. *Surgery.* 2014;155(5):883-6. doi: 10.1016/j.surg.2014.01.017.
- Panigrahi AK, Yeaton-Massey A, Bakhtary S, Andrews J, Lyell DJ, Butwick AJ, et al. A Standardized Approach for Transfusion Medicine Support in Patients With Morbidly Adherent Placenta. *Anesth Analg.* 2017;125(2):603-8. doi: 10.1213/ANE.0000000000002050.
- Mhyre JM, Shilkrut A, Kuklina EV, Callaghan WM, Creanga AA, Kaminsky S, et al. Massive blood transfusion during hospitalization for delivery in New York State, 1998-2007. *Obstet Gynecol.* 2013;122(6):1288-94. doi: 10.1097/AOG.000000000000021.
- Mhyre JM, Bateman BT, Leffert LR. Influence of patient comorbidities on the risk of near-miss maternal morbidity or mortality. *Anesthesiol.* 2011;115(5):963-72. doi: 10.1097/ALN.0b013e318233042d.
- Kozek-Langenecker SA. Fluids and coagulation. *Curr Opin Crit Care* 2015;21(4):285-91.
- British Committee for Standards in Haematology; Stainsby D, MacLennan S, Thomas D, Isaac J, Hamilton PJ. Guidelines on the management of massive blood loss. *Br J Haematol.* 2006;135(5):634-41. doi: 10.1111/j.1365-2141.2006.06355.x.
- Shields LE, Wiesner S, Fulton J, Pelletreau B. Comprehensive maternal hemorrhage protocols reduce the use of blood products and improve patient safety. *Am J Obstet Gynecol.* 2015;212(3):272-80. doi: 10.1016/j.ajog.2014.07.012.
- Johansson PI, Stensballe J, Oliveri R, Wade CE, Ostrowski SR, Holcomb JB. How I treat patients with massive hemorrhage. *Blood.* 2014;124(20):3052-8. doi: 10.1182/blood-2014-05-575340.
- Stein P, Kaserer A, Sprengel K, Wanner GA, Seifert B, Theusinger OM, et al. Change of transfusion and treatment paradigm in major trauma patients. *Anaesthesia.* 2017;72(11):1317-26. doi: 10.1111/anae.13920.
- Nunn A, Fischer P, Sing R, Templin M, Avery M, Christmas AB. Improvement of Treatment Outcomes after Implementation of a Massive Transfusion Protocol: A Level I Trauma Center Experience. *Am Surg.* 2017;83(4):394-8.
- Leibner E, Andreae M, Galvagno SM, Scalea T. Damage control resuscitation. *Clin Exp Emerg Med.* 2020;7(1):5-13. doi: 10.15441/ceem.19.089.
- Spahn DR, Bouillon B, Cerny V, Duranteau J, Filipescu D, Hunt BJ, et al. The European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma: fifth edition. *Crit Care.* 2019;23(1):98. doi: 10.1186/s13054-019-2347-3.
- Cotton BA, Reddy N, Hatch QM, LeFebvre E, Wade CE, Kozar RA, et al. Damage control resuscitation is associated with a reduction in resuscitation volumes and improvement in survival in 390 damage control laparotomy patients. *Ann Surg.* 2011;254(4):598-605. doi: 10.1097/SLA.0b013e318230089e.
- Pabinger I, Fries D, Sch chl H, Streif W, Toller W. Tranexamic acid for treatment and prophylaxis of bleeding and hyperfibrinolysis. *Wien Klin Wochenschr.* 2017;129(9-10):303-16. doi: 10.1007/s00508-017-1194-y.
- Shakur H, Elbourne D, G Imezoglu M, Alfirevic Z, Ronsmans C, Allen E, et al. The WOMAN Trial (World Maternal Antifibrinolytic Trial): tranexamic acid for the treatment of postpartum haemorrhage: an international randomised, double blind placebo controlled trial. *Trials.* 2010;11:40. doi: 10.1186/1745-6215-11-40.
- WOMAN Trial Collaborators. Effect of early tranexamic acid administration on mortality, hysterectomy, and other morbidities in women with post-partum haemorrhage (WOMAN): an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2017;389(10084):2105-16. doi: 10.1016/S0140-6736(17)30638-4.
- Gonzalez EA, Moore FA, Holcomb JB, Miller CC, Kozar RA, Todd SR, et al. Fresh frozen plasma should be given earlier to patients requiring massive transfusion. *J Trauma.* 2007;62(1):112-9. doi: 10.1097/01.ta.0000250497.08101.8b.
- NICE. Major trauma: assessment and initial management [Internet]. NICE. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng39>.
- Golyanovskiy OV, Kulchitskiy DV, Rubinshtein AM. Combined staged surgical hemostasis in a case of Placenta previa and Placenta accreta spectrum disorders. *Reprod Healthy Women.* 2022;4(59):13-8.
- Posokhova SP, Ryazantsev II, Bailo NV, Feshchenko IV. Patient blood management strategy in patients with risky massive obstetric bleeding. *Reprod Healthy Women.* 2021;6(51):50-5.
- Golyanovskiy OV, Dyadik OO, Os-hovskiy VI, Heinz NE, Mekhedko W, Kachur OY. Clinical pattern of birth of vagitus Vasa previa on the background of Placenta previa/accreta. *Reprod Healthy Women.* 2021;4(49):23-9.
- Golyanovskiy OV, Goncharenko AO, Kachur OYu. Prevention and therapy of massive obstetric bleeding in placenta percreta 3b cases. *Reprod Healthy Women.* 2022;2(57):8-16.

Стаття надійшла до редакції 06.06.2023. – Дата першого рішення 13.06.2023. – Стаття подана до друку 14.07.2023

Сучасні аспекти оптимальної терапевтичної стратегії надмірного блювання вагітних

В. І. Медведь¹, Д. Г. Коньков², Р. О. Ткаченко³, О. А. Мунтян²

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

²Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова

³Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ

Хоча нудота та блювання на ранніх термінах вагітності є дуже поширеними, обтяжуючи приблизно 80% вагітностей, тяжка їхня форма – надмірне блювання вагітних (НБВ) – ускладнює до 2,2% вагітностей. НБВ – це одне з найпоширеніших показань до госпіталізації під час вагітності. Окрім недостатнього харчування як матері, так й плода, тяжким наслідком НБВ є серйозне психосоціальне навантаження, що призводить до депресії, тривожності та навіть до розвитку перинатальної патології.

Метою цього мета-аналізу є вивчення наявних рандомізованих контрольованих досліджень щодо терапевтичних стратегій при НБВ, їхнє оцінювання на підставі як суб'єктивних, так і об'єктивних показників ефективності, безпеки для матері та плода/новонародженого, а також економічних витрат.

Проведено систематичний пошук даних по базах MEDLINE, ISI Web of Science, PubMed, Scopus, Google Scholar, Cochrane Database of Systematic Reviews та публікацій у фахових виданнях України за 2013–2023 рр. Пошук проводили за такими ключовими словами: вагітність, нудота та блювання вагітних, надмірне блювання вагітних, гіперемезис, антиеметична терапія під час вагітності, інфузійна терапія та профіль безпеки медикаментів, призначених під час вагітності у різних комбінаціях.

За основний результат прийнято: ефективність терапевтичних стратегій (зменшення або припинення нудоти/блювання); деталізація за профілем безпеки протиблювотних препаратів; оптимізація інфузійної терапії; додаткові клінічні стратегії, що допомагають підвищити якість надання допомоги вагітним; несприятливі наслідки та побічні ефекти препаратів, що використовують для лікування НБВ, для матері та плода/новонародженого.

Представлені у даному мета-аналізі результати можуть бути використані при створенні національної клінічної настанови, протоколу, консенсусу або клінічних рекомендацій стосовно клінічного менеджменту НБВ.

Ключові слова: вагітність, ранній токсикоз, надмірне блювання вагітних, плід, PUQE-24, зневоднення, кетонурія, антиеметична терапія, інфузійна терапія, ксилітол, перинатальна патологія, гастроєзофагеальний рефлюкс, кислотосупресивна терапія, парентеральна терапія.

The modern aspects of the optimal therapeutic strategy of hyperemesis gravidarum

V. I. Medved, D. H. Konkov, R. O. Tkachenko, O. A. Muntian

Although, nausea and vomiting in early pregnancy is very common, affecting approximately 80% of pregnancies, hyperemesis gravidarum (HG) is a severe form that complicates up to 2.2% of pregnancies. HG is one of the most common indications for hospitalization during pregnancy. In addition to the insufficient nutrition both for the mother and fetus, the severity of HG symptoms causes a serious psychosocial stress, which leads to depression, anxiety and even the development of perinatal pathology. The aim of this meta-analysis was to study available randomized controlled trials about therapeutic strategies by HG, their evaluation based on both subjective and objective measures of efficacy, maternal and fetal/neonatal safety, and economic costs.

A systematic data search was conducted using the databases MEDLINE, ISI Web of Science, PubMed, Scopus, Google Scholar, Cochrane Database of Systematic Reviews and publications in professional editions of Ukraine for 2013–2023. The search was conducted using the following keywords: pregnancy, nausea and vomiting of pregnant women, excessive vomiting of pregnancy, hyperemesis, antiemetic therapy during pregnancy, infusion therapy and the safety profile of medications prescribed during pregnancy in various combinations.

The main outcome was: the effectiveness of therapeutic strategies (reduction or stopping nausea/vomiting); detailing by safety profile of antiemetic drugs; optimization of infusion therapy; additional clinical strategies that help to improve the quality of care for pregnant women; adverse effects and side effects of drugs for HG for the mother/fetus/newborn.

The results presented in this meta-analysis can be used in the creation of a national clinical guideline, protocol, consensus or clinical recommendations regarding the clinical management of hyperemesis gravidarum.

Keywords: pregnancy, early toxicosis, hyperemesis gravidarum, fetus, PUQE-24, dehydration, ketonuria, antiemetic therapy, infusion therapy, xylitol, perinatal pathology, gastroesophageal reflux, acid-suppressive therapy, parenteral therapy.

Нудота та блювання під час вагітності, або ранній токсикоз (РТ), уражує приблизно 80% вагітних й характеризується різним ступенем тяжкості симптомів, які зазвичай з'являються на 5–6-у тижні вагітності, у більшості випадків зникають до кінця I триместра [2, 4, 41]. Численні дослідження декларують, що легкі та помірні форми РТ асоціюються зі

сприятливішими наслідками для плода порівняно з жінками, які не мають симптомів РТ: задокументовано більш низький рівень викиднів, передчасних пологів, мертвонародження та різноманітних вад розвитку [4, 5, 8].

Надмірне блювання вагітних (НБВ) визначає тяжку форму РТ і спостерігається у 0,3–2,3% від усіх вагітностей

тей [61]. Немає загальноприйнятого визначення ні для РТ, ні для більш серйозного розладу – НБВ. РТ зазвичай визначають як нудоту, блювання та/або позиви до блювання, що виникають у I триместрі без іншої причини.

Згідно з останніми рекомендаціями Американського коледжу акушерів і гінекологів (ACOG, 2018) щодо нудоти та блювання під час вагітності, не існує єдиного загальноприйнятого визначення НБВ, а діагноз ґрунтується на виключенні інших можливих причин [8]. Найчастіше наведені критерії діагностики НБВ включають постійне блювання, не пов'язане з іншими медичними причинами, гостре голодування (зазвичай значна кетонурія), електролітні та кислотно-лужні порушення, а також втрату маси тіла >5% від вихідної маси тіла вагітної [55].

Клінічна настанова Товариства акушерів-гінекологів Австралії та Нової Зеландії (2020) узагальнила всі визначення НБВ, які використовуються у літературі, що були розроблені відповідно до ініціативи CoRe Outcomes in Women and Newborn Health Initiative (CROWN). Критерії, які найчастіше наводять як діагностичні для НБВ, включають: постійне блювання з втратою маси тіла, не пов'язане з іншими причинами, разом із об'єктивним показником гострого голодування, таким, як нестача або дефіцит вуглеводів, порушення електролітного балансу та/або порушення кислотно-лужного балансу [40, 43].

Критерії Міжнародної класифікації хвороб (МКХ-10) схожі, але вказують на можливу тривалість НБВ до 22 тиж вагітності [65]. Ступінь втрати маси тіла, необхідний для відповідності критеріям НБВ, часто визначається як принаймні 5% маси тіла від тої, що була визначена до вагітності [59].

Кетонурія часто згадується як певна міра дегідратації або ознака інтоксикації при НБВ, однак у систематичному огляді та мета-аналізі не було встановлено, що кетонурія не пов'язана ні з діагнозом, ні з тяжкістю НБВ [52]. Більшість із цих пацієнок також мають гіпонатріємію, гіпокаліємію та низький рівень сечовини у сироватці крові [67]. Птіалізм також є типовим симптомом НБВ. Симптоми цього розладу зазвичай досягають піку на 9-у тижні вагітності та зменшуються приблизно до 20-го тижня гестації [68].

Приблизно від 1% до 5% пацієнок із РТ мають показання до госпіталізації. Жінки, які перенесли РТ під час першої вагітності, мають високий ризик рецидиву [4]. Незважаючи на те що між НБВ та РТ може існувати континуум, важливо відрізнити ці стани, оскільки лікування та потенційні ускладнення у жінки та плода значно різняться [47]. Тяжкість НБВ встановлюють за допомогою інформації про метаболічні порушення, клінічних кодів діагнозу тяжкої НБВ та стаціонарного лікування з основним діагнозом, що потребує внутрішньовенної інфузії та парентерального харчування.

Як було зазначено у попередньому мета-аналізі В. І. Медведя та співавторів (2023), для кількісного оцінювання нудоти та блювання існує декілька систем визначення, включаючи індекс оцінки блювання та нудоти Motherisk Pregnancy-Unique Quantification of Emesis and Nausea (PUQE), який визнано більш простим і надійним [4]. Система PUQE визначає тяжкість

нудоти та блювання за трьома запитаннями: тривалість нудоти, частота блювання та позивів до блювання протягом 24 год. Було встановлено, що ця шкала тісно корелює з оцінкою самої жінки щодо загального фізичного та психічного благополуччя ($p < 0,001$), а також з важливими практичними показниками тяжкості, такими, як потреба у госпіталізації та наданні невідкладної допомоги у відповідному відділенні [43].

Фармакологічне лікування РТ та НБВ слід використовувати як частину цілісного підходу до терапії, включаючи, за можливості, немедикаментозні заходи та психосоціальну підтримку [2, 4]. Майже всі види фармакологічного лікування є «неліцензійними» й базуються на історичному досвіді з обмеженою кількістю високоякісних даних доказової медицини, описаних у невеликих дослідженнях або систематичних оглядах чи мета-аналізах. У всіх випадках раціональне оцінювання ризику для матері та плода, зокрема тератогенезу, повинна бути визначена на підставі персоналізованих обставин для вагітної.

Незважаючи на те що РТ та НБВ є поширеними проблемами у вагітних, досліджень, зосереджених на терапевтичних стратегіях, а особливо на оптимальній інфузійній терапії, бракує. Причина може полягати у тому, що основну увагу при виборі стратегії терапії НБВ приділяють антиеметичним препаратам, тоді як призначення інфузійної терапії значною мірою недооцінюється.

Результати останніх патофізіологічних досліджень щодо НБВ покращують обізнаність та належний антенатальний догляд вагітних за допомогою комбінації препаратів, що є критично важливим для подальших зусиль щодо вирішення цієї проблеми та запобігання поліпрагмазії. Саме тому *метою нашого аналітичного огляду є вивчення доступних рандомізованих контрольованих досліджень стосовно медикаментозної терапії НБВ у фокусі адекватної інфузійної підтримки для покращення якості надання допомоги вагітним, їхнього оцінювання на підставі об'єктивних показників ефективності, безпеки для жінки і плода та економічних витрат.*

Джерела інформації: дані щодо РТ та НБВ були отримані за кодами 9/10 МКХ.

Пошук у базах даних MEDLINE, EMBASE, Кокранівського центрального реєстру контрольованих випробувань, наукове цитування Scopus, Conference Proceedings Index, NHS Economic Evaluation Database, Health Economic Evaluations Database, Cochrane Database of Systematic Reviews і Database of Abstracts of Reviews of Effects та публікацій у фахових виданнях України проводили за допомогою термінів: вагітність, нудота та блювання вагітних, надмірне блювання вагітних, гіперемезис, антиеметична терапія під час вагітності, інфузійна терапія та профіль безпеки медикаментів, призначених під час вагітності у різних комбінаціях. Було переглянуто відповідні статті та знайдено додаткові джерела у посиланнях на ці статті. Проводили пошук з початку 2013 р. до квітня 2023 р.

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

Вибір протиблювотного засобу повинен бути індивідуальним, виходячи із симптомів жінки, попередньої реакції на лікування та потенційних побічних ефектів: якщо протиблювотний засіб неефективний при максимальній дозі, припинити вживання, перш ніж розпочинати лікування альтернативним препаратом; якщо протиблювотний засіб частково ефективний, оптимізуйте дозу та терміни і додайте додаткові засоби лише після випробування максимальних доз першого препарату; якщо немає медикаментозної алергії, призначити кожен з препаратів протягом 24 год, перш ніж перейти до наступної лінії терапії [34].

Докази, що були представлені у 35 рандомізованих контрольованих дослідженнях (РКД) із низьким ризиком помилки, свідчили про те, що вітамін В6, антигістамінні препарати, метоклопрамід (для легких симптомів), піридоксин-доксиламін та ондансетрон (для помірних симптомів) були пов'язані з покращенням симптомів РТ порівняно з плацебо. Одне РКД (n=86) повідомило про значне покращення помірних симптомів після психотерапії (зміна балів за Ррудсом (діапазон: 0 – немає симптомів до 40 – найтяжчі можливі симптоми) – 18,76 (середньоквадратичне відхилення (SD) 5,48) до 7,06 (SD 5,79) для втручання проти 19,18 (SD 5,63) до 12,81 (SD 6,88) для порівняння; $p < 0,001$). Для помірно тяжких симптомів 1 РКД (n=60) припустило, що комбінація піридоксин-доксиламін, застосована профілактично, знижувала ризик рецидиву помірно тяжких симптомів порівняно з лікуванням після появи симптомів (15,4% проти 39,1%; $p < 0,04$).

В одному РКД (n=83) було виявлено, що ондансетрон був пов'язаний із більш низькими показниками нудоти на 4-й день, ніж метоклопрамід (середній бал за візуальною аналоговою шкалою (VAS) – 4,1 (SD, 2,9) для ондансетрону проти 5,7 (SD 2,3) для метоклопрамиду; $p = 0,023$, але не епізоди блювання – 5,0 (SD 3,1) проти 3,3 (SD 3) відповідно; $p = 0,013$). Хоча різниці у показниках нудоти протягом 14-денного періоду дослідження не було, тенденція показників блювання була кращою у групі ондансетрону ($p = 0,042$). В одному РКД (n = 159) не виявлено різниці між метоклопрамідом та прометазинном через 24 год (епізоди блювання: 1 (міжквартильний розмах (IQR) 0–5) для метоклопрамиду проти 2 (IQR 0–3) для прометазину; $p = 0,81$, VAS (шкала 0–10) для нудоти: 2 (IQR, 1–5) проти 2 (IQR, 1–4) відповідно; $p = 0,99$).

У трьох РКД порівнювали кортикостероїди з плацебо, або прометазинном, або метоклопрамідом у жінок із тяжкими симптомами. Поліпшення спостерігалося в усіх групах кортикостероїдів, але повідомлялося лише про суттєву різницю між кортикостероїдами та метоклопрамідом (зменшення блювання: 40,9% проти 16,5% на 2-й день; 71,6% проти 51,2% на 3-й день; 95,8% проти 76,6% на 7-й день (n=40); $p < 0,001$). Для інших втручань докази були обмежені.

Автори дійшли висновків, що для легких симптомів нудоти та блювання під час вагітності піридоксин, антигістамінні препарати та метоклопрамід були пов'язані з більшою користю, ніж плацебо. Для помірних симптомів піридоксин-доксиламін, прометазин та метоклопрамід були пов'язані з більшою користю, ніж плацебо. Ондансетрон був пов'язаний із полегшенням

різноманітних симптомів. Кортикостероїди можуть принести користь у тяжких випадках. Загалом якість доказів була низькою [48].

В іншому мета-аналізі 73 дослідження стосовно використання терапевтичних стратегій при РТ та НБВ відповідали критеріям включення: 33 та 11 РКД мали низький та високий ризик зміщення відповідно. Найпоширенішими стратегіями була терапія із використанням стероїдів порівняно зі звичайним лікуванням та вітаміну В6 порівняно з плацебо. Існують докази того, що антигістамінні препарати, метоклопрамід (легкий перебіг) та вітамін В6 (легкий або тяжкий перебіг) є кращими, ніж плацебо.

Diclectin (Duchesnay Inc.): доксиламіну сукцинат (10 мг) плюс піридоксину гідрохлорид (10 мг), таблетки з уповільненим вивільненням, є більш ефективними, ніж плацебо, а ондансетрон ефективніший у зменшенні нудоти, ніж піридоксин плюс доксиламін. Diclectin до появи симптомів РТ у жінок із високим ризиком розвитку НБВ знижує ризик помірного/тяжкого РТ порівняно з його вживанням після появи симптомів.

Прометазин так само ефективний, а ондансетрон більш ефективний, ніж метоклопрамід, при НБВ. Призначення інфузійної терапії допомагає усунути зневоднення та полегшити симптоми. Розчин декстрози може бути більш ефективним для зменшення нудоти, ніж звичайний фізіологічний розчин. Трансдермальні клонідинові пластирі можуть бути ефективними за тяжкого НБВ. Ентеральне зондове харчування є ефективним, але екстремальним методом лікування дуже тяжких симптомів. Амбулаторне лікування помірних/тяжких симптомів можливе, прийнятне і таке ж ефективне, як і стаціонарне лікування. Для всіх інших втручань і порівнянь докази неясні.

Економічний аналіз був обмежений відсутністю даних про ефективність, але порівняння вартості різних методів лікування підкреслює наслідки різних варіантів. Отже, існують докази полегшення симптомів при використанні певних методів лікування, але ці дані не корелюють з тяжкістю захворювання. Потрібні методологічно обґрунтовані та масштабніші випробування основних методів лікування [7, 53].

Відповідно до рекомендацій багатьох національних клінічних настанов та протоколів [8, 34, 43, 50, 59], залежно від тяжкості РТ зазвичай спочатку розпочинають із використання перорального шляху введення ліків, проте у разі НБВ – внутрішньовенного або підшкірного введення препаратів (табл. 1).

Для деяких препаратів, наприклад ондансетрону, доступні пероральні форми, але вони не всмоктовуються сублінгвально, їх потрібно ковтати, як таблетки або сироп. Амбулаторне безперервне застосування підшкірних протиблювотних засобів було описано у низці обсерваційних досліджень [39].

Підшкірне введення ондансетрону є більш ефективним, ніж підшкірне введення метоклопрамиду, хоча обидва препарати значно знижують ризик повторної госпіталізації. Проте майже половина жінок все ще потребувала внутрішньовенної гідратації протягом періоду лікування, і пацієнтки залишалися на терапії у середньому 22,3±2,2 доби [39]. На сьогодні підшкірні

Антиеметики, що можуть бути використані парентерально [39]

Препарат	Доза	Примітка
Метоклопрамід	10 мг внутрішньовенно (від 0,5 мг/кг до максимум 30 мг/добу), або 1,2–1,8 мг/год внутрішньовенно шляхом інфузії, або підшкірно 20–40 мг/добу	Повільно внутрішньовенно протягом 2–20 хв Седація
Циклізин	50 мг повільно внутрішньовенно	Сильна седація
Дроперидол	0,5–1 мг/год (25 мг/добу)	Седація
Прометазин	25 мг внутрішньом'язово або внутрішньовенно (100 мг/добу)	Седація
Прохлорперазин	Від 5 до 10 мг внутрішньовенно	Седація
Ондансетрон	4–16 мг внутрішньовенно Підшкірна інфузія (помпа) 16–28 мг/добу	Уникайте у жінок із подовженням інтервалу Q–T
Метилпреднізолон	16 мг протягом 48–72 год	
Гідрокортизон	100 мг/добу внутрішньовенно	

мікроінфузійні насоси цих протиблювотних засобів не є економічно ефективними порівняно зі звичайними альтернативами лікування, включаючи періодичну госпіталізацію [58].

На думку Американського коледжу акушерства та гінекології (ACOG) щодо нудоти та блювання під час вагітності (2018), фармакологічна терапія першої лінії повинна включати комбінацію вітаміну B6 (піридоксин) та доксиламіну. ACOG схвалює три режими дозування: піридоксин від 10 до 25 мг перорально з доксиламіном 12,5 мг три або чотири рази на добу, 10 мг піридоксину та 10 мг доксиламіну до 4 разів на добу або 20 мг піридоксину та 20 мг доксиламіну до 2 разів на добу [8].

Препарати другого ряду включають антигістамінні засоби та антагоністи дофаміну, такі, як дименгідринат 25–50 мг кожні 4–6 год перорально, дифенгідрамін 25–50 мг кожні 4–6 год перорально, прохлорперазин 25 мг кожні 12 год ректально або прометазин 12,5–25 мг кожні 4–6 год перорально або ректально.

Якщо у пацієнтки продовжують фіксувати значні прояви симптомів без ознак зневоднення, можна призначити метоклопрамід або ондансетрон перорально. У разі дегідратації додатково до внутрішньовенного уведення метоклопраміду, ондансетрону або прометазину слід застосувати внутрішньовенне уведення інфузійних розчинів.

Регідратація разом із відновленням електролітного складу дуже важлива у лікуванні НБВ. Підходящими розчинами є фізіологічний розчин або розчин Гартмана. За потреби можна додавати хлорид калію. Електроліти слід додавати також за потреби. При тяжких рефрактерних випадках НБВ надається перевага внутрішньовенному або внутрішньом'язовому введенню 25–50 мг хлорпромазину або 16 мг метилпреднізолону кожні 8 год перорально або внутрішньовенно [48].

Перспективні напрями, які незабаром плануються оцінити: перевірка ефекту ондансетрону та міртазапіну при лікуванні НБВ: подвійне сліпе рандомізоване плацебо-контрольоване багатоцентрове дослідження (тривають випробування до 2023 р.); жувальна гумка, що містить вітамін С, для лікування РТ: рандомізоване контрольоване дослідження [36].

Відповідали критеріям включення 25 досліджень (2052 жінки) щодо лікування вагітних із РТ або НБВ (2018). Не відзначалося достовірних відмінностей між

призначенням акупунктури та метоклопраміду щодо зменшення/припинення нудоти чи блювання (відносний ризик (ВР) 1,40, 95% довірчий інтервал (ДІ): 0,79–2,49 та ВР 1,51, 95% ДІ: 0,92–2,48 відповідно). Амбулаторна допомога під керівництвом акушерки була пов'язана з: меншою тривалістю годин госпіталізації, ніж зазвичай (середня різниця (МД) – 33,20, 95% ДІ: від –46,91 до –19,49), рішенням про переривання вагітності, викиднем, низькою масою тіла для гестаційного віку порівняно зі звичайним доглядом.

Жінки, які вживали вітамін B6, мали тріхи довший термін перебування у лікарні порівняно з плацебо (МД – 0,80 доби, 95% ДІ: 0,08–1,52). Було недостатньо доказів, щоб продемонструвати різницю в інших результатах, включаючи середню кількість епізодів блювання (МД – 0,50, 95% ДІ: –0,40–1,40) або побічних ефектів. Порівняння між метоклопрамідом і ондансетроном не виявило чіткої різниці у тяжкості нудоти чи блювання (МД – 1,70, 95% ДІ: –0,15–3,55 та МД – 0,10, 95% ДІ: –1,63–1,43; одне дослідження, 83 жінки відповідно). Однак більше жінок, які вживали метоклопрамід, скаржилися на сонливість та сухість у роті (ВР 2,40, 95% ДІ: 1,23–4,69 та ВР 2,38, 95% ДІ: 1,10–5,11 відповідно). Не було чітких відмінностей між групами щодо інших побічних ефектів.

В одному дослідженні за участю 146 учасниць, у якому порівнювали метоклопрамід із прометазином, більше жінок, які вживали прометазин, повідомили про сонливість, запаморочення та дистонію (ВР 0,70, 95% ДІ: 0,56–0,87; ВР 0,48, 95% ДІ 0,34–0,69 та ВР 0,31, 95% ДІ: 0,11–0,90 відповідно). Не було чітких відмінностей між групами щодо інших важливих результатів, включаючи якість життя та інші побічні ефекти.

В одному дослідженні за участю 30 жінок у тих, хто отримувал ондансетрон, не було різниці у тривалості госпіталізації порівняно з тими, хто отримувал прометазин (МД – 0,00, 95% ДІ – 1,39–1,39), хоча спостерігалося посилення седації від прометазину (ВР 0,06, 95% ДІ: 0,00–0,94).

Щодо кортикостероїдів, то у дослідженні за участю 110 учасниць не було різниці у кількості днів госпіталізації порівняно з плацебо (МД – 0,30, 95% ДІ: –0,70–0,10), але спостерігалося зниження частоти повторних госпіталізацій (ВР 0,69, 95% ДІ: 0,50–0,94; 4 дослідження, 269 жінок).

Для гідрокортизону порівняно з метоклопрамідом не було доступних даних щодо первинних результатів й не було різниці у частоті повторної госпіталізації (ВР 0,08, 95% ДІ: 0,00–1,28; одне дослідження, 40 жінок). У дослідженні за участю 80 жінок порівняно з прометазином у тих, хто отримував преднізолон, нудота посилювалася через 48 год (ВР 2,00, 95% ДІ: 1,08–3,72), але не через 17 діб (ВР 0,81, 95% ДІ: 0,58–1,15). Не було чіткої різниці у кількості епізодів блювання або суб'єктивного полегшення нудоти/блювання. Хоча у представленому РКД було вивчено широкий спектр втручань, як фармакологічних, так й інших, відзначено обмежену кількість плацебо-контрольованих досліджень.

При порівнянні ефективності широко використовуваних протиблювотних засобів (метоклопраміду, ондансетрону та прометазиону) результати цього огляду не підтверджують явну перевагу одного над іншим у полегшенні симптомів.

Обираючи втручання, також слід урахувати інші фактори, такі, як профіль побічних ефектів, безпека ліків та витрати на охорону здоров'я [14]. Сучасні персоналізовані стратегії терапії РТ та НБВ можуть полегшити перебіг та покращити наслідки вагітності і зменшити кількість непотрібного лікування завдяки використанню науково обґрунтованих фармакологічних втручань, які є ефективними, безпечними та економічно вигідними [50]. Тому нижче ми будемо намагатись підсумувати результати належної фармакологічної практики у терапії РТ та НБВ.

Ондансетрон є селективним антагоністом рецептора 5-НТЗ, який був схвалений для лікування нудоти та блювання, пов'язаних з хіміотерапією раку, хірургічним втручанням та вагітністю [11]. Попередні дослідження засвідчили, що це найпоширеніший протиблювотний препарат, який використовується для лікування РТ та НБВ у США [57]. Мета-аналіз та огляд ондансетрону стосовно ризику розвитку тяжких вроджених вад розвитку не показали підвищення частоти асоційованих основних або окремих підгруп вад розвитку, особливо для вад серця або орофациальних щілин [37].

Клінічне випробування у Західній Австралії (251 вагітна) також не виявило жодних несприятливих наслідків застосування ондансетрону під час вагітності [18]. Водночас рідкісні побічні ефекти включають подовження інтервалу $Q-T$ та серотоніновий синдром (який може включати збудження, високу температуру тіла та посилення рефлексів) [51].

Крім того, S. F. Fejzo та співавтори [2016] порівняли результати 1841 вагітності із НБВ після дії ондансетрону та без нього і виявили, що у жінок, які вживали ондансетрон, значно рідше виникала необхідність переривання вагітності через НБВ та нижчою була частота спонтанних викиднів у перші 12 тиж гестації. Жінки, які вживали ондансетрон, частіше повідомляли про випадки доношування вагітності до терміну 37 тиж [23].

У 2015 р. Z. A. Flake та співавторами було виявлено, що ондансетрон може зменшити нудоту та блювання у жінок із РТ та НБВ шляхом блокування дофаміну у кишечнику та тригерній зоні хеморецепторів [26]. Інше РКД, яке включало 36 вагітних, встановило, що ондансетрон за ефективністю перевершує комбінацію піри-

доксину та доксиламіну у лікуванні нудоти та блювання під час вагітності [54]. Також, на підставі даних дослідження M. Kashifard та співавторів, частота РТ була значно нижчою у групі вагітних, які отримували ондансетрон, ніж у групі жінок, що отримували метоклопрамід (83 вагітні, середній гестаційний вік 8,7 тижня) [38]. Крім того, було продемонстровано, що ондансетрон мав виражену протиблювотну та протинудотну дію при НБВ, до того ж відзначено, що він мав менше побічних ефектів й був менш вартісним, ніж метоклопрамід [6].

Про безпеку ондансетрону під час вагітності повідомлялося у датському дослідженні у 1970 немовлят, у яких не було виявлено підвищеного ризику вад розвитку плода або несприятливих наслідків вагітності [21]. Дослідження також продемонструвало, що ондансетрон не був пов'язаний із підвищеним ризиком серйозних вад розвитку порівняно зі звичайним лікуванням, що свідчить про його безпеку для вагітних [21].

Проте деякі дослідження пов'язують ондансетрон з певними вродженими дефектами. У шведській когорті з 1349 вагітних виявлено підвищений ризик дефектів серцевої перегородки [19], а когортне дослідження у США також сповістило про підвищений ризик розвитку щілини піднебіння [10].

Нещодавно оновлений мета-аналіз 12 порівняльних досліджень (2022) продемонстрував, що вплив ондансетрону протягом I триместра корелює з високим ризиком дефекту міжшлункової перегородки (6 досліджень, відношення шансів=1,11) та «вовчої паші» (5 досліджень, відношення шансів =1,48). Однак не було виявлено жодного суттєвого зв'язку між різними вадами серця та черепно-лицьовими аномаліями [9].

Крім того, C. R. Dormuth та співавтори (2021) провели велике багатоцентрове когортне дослідження, яке включало 456 963 вагітності, у якому порівнювали різні кінцеві точки вагітності серед жінок, які отримували ондансетрон або альтернативні протиблювотні засоби. Дослідження продемонструвало відсутність кореляції між вживанням ондансетрону під час вагітності та збільшенням ризику розвитку основних спадкових вад, загибелі плода, мертвородження та спонтанного викидня порівняно з впливом альтернативних протиблювотних засобів [20].

Отримані результати свідчили про те, що ондансетрон в основному безпечний, і його застосування наплегливо рекомендується протягом та після I триместра. Ризик розщеплення піднебіння внаслідок впливу ондансетрону залишається предметом конфлікту у великих когортних дослідженнях [20]. Водночас не можна не нагадати, що 2018 р. у США суд визнав наявність причинно-наслідкового зв'язку між застосуванням ондансетрону у I триместрі вагітності та виникненням вроджених вад серця у плода. Після цього Управління з санітарного нагляду за якістю харчових продуктів та медикаментів – агентство Міністерства охорони здоров'я та соціальних служб США зобов'язало виробників лікарських засобів, що містять ондансетрон, внести ці відомості до інструкцій з медичного застосування даних препаратів [8].

Майбутні дослідження повинні зосередитися на тому, чи є цей потенціал тератогенного ризику більший, ніж ризик несприятливих результатів, якщо НБВ не лікувати.

Піридоксин, вітамер вітаміну В6, вважається ефективним засобом для полегшення симптомів нудоти на ранніх термінах вагітності [64]. Z. A. Flake та співавтори [2015] встановили, що піридоксин з доксил-аміном, або без останнього, може бути ефективним для лікування легкої нудоти, спричиненої вагітністю [26]. Крім того, було виявлено, що комбінація піридоксину та метоклопраміду є кращою за будь-яку монотерапію у лікуванні РТ [16].

Проте інше плацебо-контрольоване дослідження за участю 92 жінок показало, що застосування перорального піридоксину разом з метоклопрамідом під час перебування у стаціонарі та протягом 2 тиж після виписки з лікарні з приводу НБВ не знизило частоти блювання чи нудоти [61]. Когортне дослідження також продемонструвало, що метоклопрамід не підвищує ризику виникнення вад розвитку плода [56].

Прометазин є переважно антигістамінним препаратом, а також діє як слабкий антагоніст дофаміну. Він ефективний у лікуванні РТ під час вагітності, але має значні побічні ефекти для матері, включаючи дистонію, седативний ефект та зниження порога судом [15]. Було також встановлено, що призначення дроперидолу у поєднанні з дифенгідраміном зменшує кількість днів у лікарні для жінок із НБВ; кореляції з вадами розвитку плода не було встановлено, хоча був зв'язок із подовженням $Q-T$ у деяких вагітних [35].

Інше дослідження продемонструвало, що прометазин та метоклопрамід мають аналогічний терапевтичний результат у жінок із НБВ, але прометазин мав менше побічних ефектів [61]. Дименгідринат виявився ефективнішим, ніж вітамін В6, у лікуванні нудоти та блювання на ранніх термінах вагітності на підставі даних дослідження з участю 140 вагітних [13].

Ретроспективний огляд даних спостережень за 1064 жінками, які були госпіталізовані з приводу НБВ із метаболічними порушеннями протягом 2002–2019 рр., засвідчив, що зростає частота використання меклізіну, прохлорперазину та ондансетрону. Це призвело до щорічного збільшення відсотка жінок, які використовували будь-який протиблювотний засіб, – на 1,5% (95% ДІ: 0,6–2,4) на догоспітальному етапі, на 0,6% (95% ДІ: 0,2–1,1) – під час госпіталізації та на 2,6% (95% ДІ: 1,3–3,8) – під час виписки. Загалом лише 50% жінок отримували протиблювотні засоби на догоспітальному етапі.

Після попередження Європейського медичного агентства (обмеження лікування метоклопрамідом до максимум 5 діб) використання метоклопраміду на догоспітальному етапі знизилося на 30% (95% ДІ: 25–36), тоді як використання усіх протиблювотних засобів на догоспітальному етапі знизилося на 20% (95% ДІ: 5,7–34). Автори спостерігали зниження гестаційного віку (-3,8 доби, 95% ДІ: 0,6–7,1), а також підвищення частоти переривання вагітності з абсолютним збільшенням на 4,8% (95% ДІ: 0,9–8,7) у 2014 р. [22].

Під час іншого клінічного дослідження 2021 р. було виявлено, що габапентин є ефективнішим, ніж стандартне лікування, для зниження балів РТ й підвищення загальної задоволеності та сприйняття перорально-го харчування у вагітних з НБВ [30]. Глюкокортикоїди

у складі медикаментозного лікування НБВ не можуть знизити частоти повторних госпіталізацій порівняно із використанням плацебо [66]. Крім того, глюкокортикоїди були пов'язані з підвищеним ризиком розвитку вад піднебіння за їхнього застосування на початку I триместра [17].

Для гідрокортизону порівняно з метоклопрамідом не було доступних даних щодо первинних результатів і не було різниці у частоті повторної госпіталізації (ВР 0,08, 95% ДІ: від 0,00 до 1,28; одне дослідження, 40 жінок). У дослідженні з участю 80 жінок виявлено, що порівняно з прометазином у тих, хто отримував преднізолон, посилилася нудота через 48 год (ВР 2,00, 95% ДІ: від 1,08 до 3,72; докази низької якості), але не через 17 діб (ВР 0,81, 95% ДІ: від 0,58 до 1,15; докази дуже низької якості). Не було чіткої різниці у кількості епізодів блювання або суб'єктивного полегшення нудоти/блювання [14].

Інші варіанти терапії рефрактерних випадків НБВ включали трансдермальний клонідин для зменшення симптомів у жінок, які не переносять пероральне лікування. Рандомізоване плацебо-контрольоване клінічне дослідження за участю 13 пацієток, які застосовували клонідин, зафіксувало значне зменшення симптомів НБВ та зменшення потреби у парентеральному харчуванні [45]. Дослідження у 70 пацієток із НБВ засвідчило зниження частоти повторних госпіталізацій із застосуванням діазепаму порівняно з моноінфузійною терапією [62].

Препарати, що використовуються для лікування РТ або НБВ, зокрема ондансетрон, можуть зумовлювати виникнення значних та симптоматичних закрепів у вагітних. Збільшення у раціоні вмісту харчових волокон та рідини є кращим лікуванням закрепів під час вагітності, хоча це може бути складно для жінок з обмеженням харчування через РТ.

У систематичному огляді методів лікування закрепів під час вагітності стимуловальні проносні препарати сприяли значно більшому полегшенню закрепів, але також значно більшому дискомфорту у животі та діарей, тоді як додавання клітковини підвищило частоту випорожнень [60]. Пом'якшувачі випорожнень, що не всмоктуються, такі, як докзат натрію, можуть бути ефективним проносним.

У рефрактерних випадках використання солей магнію або лактулози вважається прийнятним для застосування під час вагітності. Рицинова олія може стимулювати скорочення матки, а надмірне вживання мінеральної олії може перешкоджати засвоєнню жиророзчинних вітамінів, тому цих засобів зазвичай уникають.

Стимуловальні проносні засоби, такі, як сена або бісакодил, є ефективними, але пов'язані з абдомінальним дискомфортом, тому їх слід застосовувати з обережністю під час вагітності, хоча вони не підвищують частоти вроджених вад розвитку [44]. Загалом, короткочасне застосування стимуловальних проносних засобів вважається безпечним під час вагітності. Можуть знадобитися осмотичні проносні засоби, такі, як лактулоза, сорбіт або макрогол, хоча великий об'єм рідини, необхідний для вживання всередину, може погано переноситися.

Як і у загальній лікарській практиці, в акушерстві слід уникати тривалого застосування проносних за-

Препарати для лікування ГЕР під час вагітності [12]

Препарат	Доза	Примітка
Перша лінія – антациди		
Антациди, що містять магній, кальцій або алюміній	За вимогою (при легких симптомах)	Відсутність підвищення частоти вроджених вад розвитку Закреп або діарея за високих доз
Друга лінія – блокатори H2 гістамінових рецепторів		
Фамотидин	20 мг 1–2 рази на добу	Відсутність підвищення частоти вроджених вад розвитку
Нізатидин	150 мг 1–2 рази на добу	
Третя лінія – інгібітори протонної помпи		
Омепразол	20 мг 1–2 рази на добу 40 мг внутрішньовенно 1 раз на добу	Відсутність підвищення частоти вроджених вад розвитку Добре переноситься Перехід від внутрішньовенного лікування до перорального якомога швидше
Лансопразол	30 мг 1–2 рази на добу	
Рабепразол	20 мг 1–2 рази на добу	
Езомепразол	20 мг 1–2 рази на добу 20 мг внутрішньовенно 1–2 рази на добу	
Пантопразол	40 мг 1–2 рази на добу 40 мг внутрішньовенно 1–2 рази на добу	

собів. Наповнювачі, що містять клітковину, є, ймовірно, найбезпечнішими проносними засобами під час вагітності, оскільки вони не засвоюються системно. Цим агентам потрібно кілька днів, щоб проявити свою дію, тому вони не підходять для полегшення гострих симптомів. Вони також протипоказані при затримці калу. Побічні ефекти, пов'язані з наповнювачами, включають надмірне газоутворення, судомний біль і здуття живота. Також може знадобитися ректальне лікування, включаючи клізми з бісакодиллом, фосфатом натрію та цитратом/лаурилсульфоацетатом/сорбітом або гліцериновими супозиторіями [33].

У багатьох жінок із блюванням під час вагітності також спостерігаються симптоми гастроєзофагеального рефлюксу (ГЕР), і наявність таких симптомів пов'язана з НБВ [28]. Лікування ГЕР разом із противблювотною терапією було пов'язане зі зниженням показників PUQE-24 (від $9,6 \pm 3,0$ до $6,5 \pm 2,5$; $p < 0,0001$) та покращенням показників якості життя (від $4,0 \pm 2,0$ до $6,8 \pm 1,6$; $p < 0,0001$) (табл. 2).

Механізм цієї асоціації у першу чергу пов'язаний з гастроєзофагеальною моторикою. Нейром'язові аномалії шлунка, пов'язані з симптоматичною нудотою під час вагітності, включають шлункові дизритмії, як бради-, так і тахі- [44]. При НБВ міоелектричний малюнок шлунка є плоским або аритмічним. Механізми, що лежать в основі цієї шлункової аритмії, недостатньо вивчені.

Висловлювалося занепокоєння щодо підвищеного ризику дитячої астми у нащадків жінок, які отримували препарати, що пригнічують кислотність, однак жодне з досліджень не врахувало повної панелі відомих уражень, тому справжній ризик не було визначено [43].

Як правило, тяжкість РТ можна оцінити за допомогою опитувальника PUQE під час вагітності, при цьому показник $PUQE \leq 6$ свідчить про легкий ступінь, $7-12$ – про помірний ступінь і ≥ 13 – про тяжкий ступінь РТ. Тяжкий (оцінка $PUQE > 13$) або тривалий (> 14 днів) помірний РТ потребує оцінювання загаль-

ного стану пацієнтки, зокрема втрати маси тіла, кетонурії або дегідратації, тобто появи ознак НБВ, тому слід розглянути необхідність госпіталізації. Внутрішньовенне уведення рідини та/або парентеральне харчування або годування через зонд можна використовувати як амбулаторне лікування [46].

Призначаючи інфузійну терапію, лікар обов'язково повинен враховувати осмолярність інфузійних розчинів та порівнювати її з осмолярністю плазми крові, що за нормою становить 290 мОсм/л і не змінюється під час вагітності. За осмолярністю інфузійні розчини поділяють на гіпоосмолярні (гіпотонічні), гіперосмолярні та ізотонічні (ізоосмолярні). Для переходу рідини з міжклітинного простору до судинного русла необхідно вводити гіперосмолярні розчини; для зворотного руху рідини, за межі кров'яного русла (що у клінічній практиці буває значно рідше), слід призначати гіпоосмолярні розчини.

Осмолярності деяких інфузійних лікарських засобів:

1. Кристалоїди:

- натрію хлорид 0,9% – 308 мОсм/л;
- розчин Рінгера – 320 мОсм/л;
- розчин Рінгера лактат – 270 мОсм/л;
- глюкоза 4-5% – 278 мОсм/л;
- глюкоза 10% – 556 мОсм/л.

2. Багатоатомні спирти:

- Реосорбілакт – 900 мОсм/л;
- Сорбілакт – 1670 мОсм/л;
- Ксилат – 610 мОсм/л [49].

Пацієнткам із НБВ та тяжкою дегідратацією або кетонурією зазвичай рекомендують внутрішньовенну регідратацію. Швидка гідратація жінки зазвичай полегшує багато симптомів НБВ. У систематичному огляді (2016) дослідники виявили, що розчин 4–5% глюкози може бути пов'язаний із суттєвим покращенням, ніж звичайний фізіологічний розчин, у помірних та тяжких випадках ($n=222$) [48], однак є ризик розвитку енцефалопатії Верніке.

Інфузійна терапія надмірного блювання вагітних

Препарат	Кількість/швидкість	Примітка
Натрію лактат (розчин Гартмана) [44]	1–2 л/добу: 1 л протягом 2 год, а потім 1 л протягом 4 год	Внутрішньовенно може бути використаний ізотонічний розчин для повільної гідратації (протягом 6–8 год). Розглянути додавання 20 ммоль калію хлориду
Натрію хлорид 0,9%	1 л рідини слід вливати протягом 4 год, потім по 500 мл кожні 4–6 год	Уникати швидкого уведення (може призвести до розвитку центрального понтоного мієлінолізису моста) [43]. При гіпокаліємії ($K^+ < 3,5$ ммоль/л) вводять 1000 мл 0,9% натрію хлориду з 20 ммоль калію протягом 4 год [31]
Розчин 4% декстрази і 0,18% натрію хлориду або 5% декстрази [43]	1 л / 1 л/год	Розглянути як варіант, якщо неможливе пероральне вживання, у разі голодування або неконтрольованої нудоти і лише після корекції дефіциту тіаміну та виключення гіпонатріємії
Калію хлорид [43]	30–40 ммоль/л. Максимальна швидкість інфузії – 10 ммоль протягом 1 год	Застосовуйте з обережністю. Найоптимальнішим є застосування суміші 30 ммоль калію хлориду та 1 л 0,9% натрію хлориду. Використовуйте лише доступ до великої периферійної або центральної вени. Уведення розчину калію через дрібні вени спричинює болочість і подразнення
Магнію сульфат [43]	10–20 ммоль/добу протягом 20–40 хв	Розведіть 100 мл 0,9% розчину натрію хлориду. Використовуйте лише доступ до великої периферійної або центральної вени
Ксилат [1, 49]	6–8 мл/кг маси тіла	Тривалість терапії 3–5 дб

Внутрішньовенне уведення рідини коригує дегідратацію та електролітні порушення, а також, як було наведено, зменшує блювання у вагітних навіть без протиблювотних засобів [44]. При призначенні внутрішньовенної рідинної терапії слід урахувати ступінь зневоднення та будь-які електролітні порушення (табл. 3).

Тяжку гіпонатріємію не слід коригувати швидше, ніж 10 ммоль/л за 24 год, щоб запобігти мієлінолізу центрального моста. Поточні дані не свідчать про переваги рідин на основі декстрази порівняно з фізіологічним розчином.

Необхідно бути обережним, використовуючи будь-який розчин на основі декстрази, оскільки є ризик розвитку енцефалопатії Верніке (офтальмопарез із ністагмом, атаксія та сплутаність свідомості можуть виникнути у жінок з дефіцитом тіаміну). Якщо використовуються розчини декстрази, до інфузії обов'язково слід додавати 200–300 мг тіаміну [25, 44].

У клінічній настанові Товариства акушерів-гінекологів Шотландії (2020) рекомендовано такий режим інфузійної терапії:

- 1000 мл розчину Гартмана або 0,9% натрію хлориду протягом 1 год;
- 500 мл розчину Гартмана або 0,9% натрію хлориду з 20 ммоль KCL протягом 2 год;
- 500 мл розчину Гартмана або 0,9% натрію хлориду з 20 ммоль KCL кожні 4 год [31, 32].

В Україні з метою корекції гіповолемії, дегідратації та дезінтоксикації, а також покращення гемодинаміки та реологічних властивостей крові при ускладненнях вагітності найчастіше застосовують засоби на основі багатоатомних спиртів Реосорбілакт та Ксилат.

Реосорбілакт – багатокомпонентний гіперосмолярний кристалоїд, що складається з багатоатомного спирту сорбітолу та електролітів у концентрації, яка відновлює електролітний баланс, забезпечує виражений дезінтоксикаційний ефект за рахунок високого во-

лемічного індексу та сприяє виведенню токсинів через діуретичну дію, покращує мікроциркуляцію та використовується для комплексної регідратації. Дозування Реосорбілакту становить 7 мл/кг на добу.

Основні терапевтичні ефекти Реосорбілакту:

- сорбітол – покращення капілярного кровотоку, дезінтоксикація, поліпшення реологічних властивостей крові;
- натрію лактат – корекція метаболічного ацидозу, нормалізація метаболічних процесів у тканинах;
- збалансований комплекс електролітів – корекція водно-електролітного складу крові.

Ксилат (ксилітол + натрію ацетат) – багатокомпонентний гіперосмолярний розчин, що чинить антикетогенну, азотзберігальну та ліпотропну дію. При цьому ксилітол, що міститься у розчині, не впливає на рівень глюкози крові і не сприяє секреції ендogenous інсуліну, а натрію ацетат забезпечує корекцію ацидозу без різких коливань рН [49].

Із урахуванням того, що наслідком НБВ є кетоацидоз із активацією ліпази у печінці, розпадом тригліцеридів, утворенням надлишку ацетилкоензиму А, що не використовується у циклі Кребса повністю та є джерелом кетонів тіл, які існують в організмі людини у трьох сполуках – ацетооцтова, β -оксимасляна кислоти та ацетон, цілком обґрунтованим вважається інфузійне використання багатоатомного спирту ксилітолу, оскільки утворення енергії у клітинах, у тому числі у печінці, відбувається без використання інсуліну, що є надзвичайно важливим [49].

Механізми дії ксилітолу:

- знижує кетогенну інтоксикацію та сприяє утворенню гліцерофосфату через пентозофосфатний цикл, зменшуючи таким чином кількість жирних кислот, здатних окиснюватися до ацетилкоензиму А;
- через активізацію гліколізу посилює утворення піровиноградної кислоти, яка зумовлює окиснення ацетилкоензиму А у циклі Кребса;

- прискорює глікогеноутворення у печінці, зменшуючи мобілізацію жиру на периферії (ліполіз);
- підвищує вміст у печінці АТФ;
- сприяє синтезу ендогенного інсуліну, покращуючи вуглеводний обмін;
- значно знижує концентрацію лактату і швидкість гліоконезу порівняно з ізокалорійною глюкозою.

Зважаючи на вміст електролітів та осмолярність Ксилату цілком можливе його використання для відновлення об'єму рідини у судинному руслі [49].

Відповідно до результатів проспективного клінічного дослідження Кім Єн Дін (2012), у вагітних, які застосовують Ксилат, швидше ліквідуються прояви дегідратації, значно поліпшується гемодинамічний профіль вже через 2 год після початку інфузійної терапії. При використанні Ксилату у вагітних швидше нормалізувалися біохімічні показники (нормалізація концентрації β -гідроксибутирату в крові та зниження рівня ацетону у сечі, зниження сироваткового рівня сечовини, креатиніну та глюкози, стабілізація електролітного складу) [1].

При вираженій дегідратації перед використанням гіперосмолярних розчинів необхідно провести інфузію простими кристалоїдами (0,9% розчин натрію хлориду) для нормалізації водного балансу у тканинах та зниження тканинної концентрації токсинів. Наступний крок – необхідно створити умови для переходу розчинених токсинів з тканин до судинного русла. Це реалізується шляхом використання гіперосмолярних збалансованих інфузійних розчинів з високим волемічним індексом, наприклад, розчинами на основі багатоатомних спиртів сорбітолу та ксилітолу [3, 49].

Якщо протиблювотних препаратів та інфузійної терапії недостатньо для зменшення нудоти та/або блювання, кетонурія зберігається й пацієнтка не може покращити споживання їжі, слід розглянути додаткову парентеральну терапію, проте про парентеральне харчування при НБВ на ранніх термінах вагітності повідомлялося рідко. Ентеральне годування можна здійснювати через єюнальний зонд, встановлений за допомогою гастроскопії. N. Vaisman та співавтори (2004) виявили, що годування через назоеюнальний зонд може впливати на рух травного тракту, таким чином пригнічуючи блювання під час вагітності. Інтенсивність блювання значно зменшилася протягом 48 год після встановлення назоеюнального зонда, та у середньому через 5 ± 4 доби (діапазон 1–13 днів) воно повністю припинилося. Це демонструє, що ендоскопічне годування через назоеюнальний зонд може значно зменшити блювання через вплив на рух травного тракту [63].

У дослідженні J. J. Nsu та співавторів (1996) було зафіксовано, що встановлення зонда Добгофа зменшило симптоми нудоти та блювання за 24 год, а симптоми НБВ продовжували нівелюватися при ентеральному харчуванні. Середня тривалість госпіталізації після початку годування становила 4,6 доби, найдовша – 8 днів [69].

Проте парентеральне харчування при НБВ на ранніх термінах вагітності застосовують рідко, але деякі дослідження встановили, що імплантація трубки для ендоскопічної єюностомії (PEG-J) вагітним також може зменшити залишковий об'єм шлунка, знижуючи таким чином частоту блювання [27].

R. M. Gulley та співавтори [1993] повідомили, що ентеральне харчування через назогастральний зонд малого діаметра посилює моторику шлунка, зменшуючи симптоми НБВ. У 30 пацієнок із НБВ було продемонстровано, що подібна тактика краще контролює нудоту, ніж внутрішньовенна терапія і протиблювотні препарати [29].

Ці лікування має потенційні ускладнення, такі, як аспірація, інфекція, венозний тромбоз, внутрішньопечінковий холестаза і жирова інфільтрація плаценти. Щоб звести до мінімуму можливість аспірації, зонд треба розмістити за воротарем. Незважаючи на свою вартість, цей метод значно дешевший порівняно з повним парентеральним харчуванням. Цей вид годування найбільш корисний для вагітних, у яких нудота і блювання пов'язані зі споживанням їжі [69].

У 2018 р. відкриття першого загальногеномного дослідження зв'язків РТ та НБВ (GWAS) дало нову інформацію про їхню етіологію, продемонструвавши, що плацента та ген гормону апетиту GDF15 є генетичним фактором ризику [24]. Через це потрібно зосередитися на тому, чи можна використовувати білки, кодовані GDF15, для діагностики, прогнозування та лікування РТ та НБВ. Препарати, чия дія спрямована на вісь GDF15–GFRAL, також були розроблені для лікування пов'язаної з раком кахексії, яка корелює з високим рівнем GDF15 [42]. Тому розроблення препаратів, націлених на шлях GDF15–GFRAL, якщо буде доведено, що вони безпечні під час вагітності, може допомогти у лікуванні жінок із РТ, а особливо – із НБВ.

ВИСНОВКИ

Вибір протиблювотних засобів слід розглядати як ступінчасту терапію, що має бути індивідуальною, виходячи з симптомів у жінки, попередньої відповіді на лікування та можливих побічних ефектів.

Екстремне лікування РТ/НБВ має бути зосереджено на корекції дегідратації та/або електролітних порушень, контролі нудоти та блювання, щоб забезпечити оптимальне ентеральне харчування.

Жінки, які звертаються до відділення невідкладної допомоги, потребують інфузійної терапії із урахуванням ступеня тяжкості РТ/НБВ.

Оптимальним додатком до загальноприйнятих схем лікування НБВ, особливо рецидивів, є залучення до схеми лікування багатоатомного спирту ксилітолу. Ксилітол забезпечує зменшення кетогенної інтоксикації та синтезу кетонів тіл через пришвидшення окиснення ацетил-КоА у циклі Кребса, пришвидшує виведення кетонів тіл з організму та коригує метаболічний ацидоз, а збалансований склад електролітів відновлює їхній баланс.

Додатково призначена кислотосупресивна терапія зменшить нудоту та блювання навіть за відсутності типових симптомів рефлюксу.

Слід уникати як недостатнього використання безпечних методів лікування, так і тривалого застосування ліків, які виявилися неефективними або спричинили неприємні побічні ефекти.

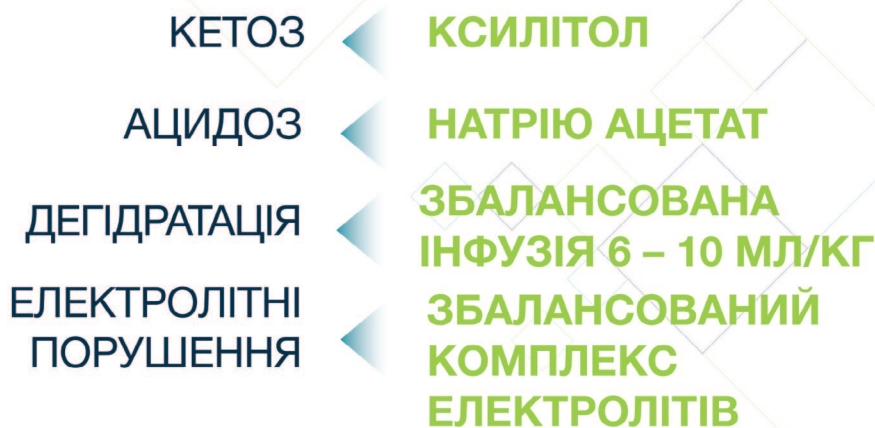
Конфлікт інтересів. Автори заявляють, що дослідження проводилося за відсутності будь-яких комерційних чи фінансових відносин, які можна було б витлумачити як потенційний конфлікт інтересів.

Ксилат®

КОМПЛЕКСНИЙ ІНФУЗІЙНИЙ РОЗЧИН
З АНТИКЕТОГЕННОЮ ДІЄЮ¹

Механізм антикетогенної дії

- Зменшує кількість жирних кислот, здатних окиснюватися до ацетил-КоА²
- Сприяє окисненню ацетил-КоА в циклі Кребса²
- Є джерелом енергії з інсулін-незалежним метаболізмом¹
- Підсилює синтез глікогену в печінці, зменшуючи ліполіз на периферії^{1, 2}
- Стимулює секрецію інсуліну³



Режим дозування:
6 – 10 мл/кг, 50 – 70 крапель за хвилину¹

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. Комплексний ксилитосодержачий инфузійний препарат Ксилат: клініко-експериментальне обґрунтування і перспективи використання у больових острих панкреатитом // Мистецтво лікування. – 2005. – №7 (23). – С.28–31.

КОРОТКА ІНСТРУКЦІЯ ДЛЯ МЕДИЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ ПРЕПАРАТУ КСИЛАТ¹

Склад: 1 мл ксилітолу 50 мг, натрію ацетату тригідрату (у перерахунку на натрію ацетат) 2,6 мг, натрію хлориду 6 мг, кальцію хлориду дигідрат (в перерахунку на кальцію хлорид) 0,1 мг, калію хлориду 0,3 мг, магнію хлориду гексагідрату (в 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 сповільненої 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 вводити 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. РЄ МОЗ України UA / 1070/01/01 №468 від 27.07.2015. **Перед застосуванням слід обов'язково ознайомитися з повною інструкцією для медичного застосування.**



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 Національної академії медичних наук України», м. Київ; тел.: (044) 483-61-67. *E-mail: vladimirmedved@ukr.net*

ORCID: 0000-0002-4283-1211

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

Ткаченко Руслан Опанасович – д-р мед. наук, проф., кафедра акушерства, гінекології і репродуктології, Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ; тел.: (050) 511-14-86. *E-mail: hexenal63@gmail.com*

ORCID: 0000-0003-2714-8147

Мунтян Ольга Анатоліївна – канд. мед. наук, доц., кафедра акушерства і гінекології № 2, Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова; тел.: (097) 148-80-10. *E-mail: olgamuntyan1987@gmail.com*

ORCID: 0000-0002-4298-9895

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

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

Tkachenko Ruslan O. – MD, PhD, DSc, Professor, Department of Obstetrics, Gynecology and Reproductology, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv; tel.: (050) 511-14-86. *E-mail: hexenal63@gmail.com*

ORCID: 0000-0003-2714-8147

Muntian Olha A. – MD, PhD, Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology N 2, Vinnytsya National Pirogov Memorial Medical University; tel.: (097) 148-80-10. *E-mail: olgamuntyan1987@gmail.com*

ORCID: 0000-0002-4298-9895

ПОСИЛАННЯ

- Kim YD. Rational infusion therapy in case of severe forms of early toxicosis of pregnant women. *Women's Health*. 2012;67(1):110-14.
- Konkov DH. Hyperemesis gravidarum. Care for the woman. 2016;2(68):26-9.
- Mazorchuk BF, Konkov DG, Chaika HV. Current approaches for treatment of early gestosis. *Health Women*. 2012;68(2):104-06.
- Medved VI, Zhuk SI, Konkov DH, Litvinov SK, Ocheretna OL. The evidence bases of etiopathophysiology and preventive clinical management of nausea and vomiting in pregnancy. *Reprod Health Women*. 2023;(4): 13-28.
- Konkov DH, Klyvak WV, Taran OA, Lastovetska OB. The modern clinical features of effective prevention of gestational and fetal pathology. *Reprod Endocrinol*. 2020;55(5):29-37.
- Abas MN, Tan PC, Azmi N, Omar SZ. Ondansetron compared with metoclopramide for hyperemesis gravidarum: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol*. 2014;123(6):1272-9. doi: 10.1097/AOG.0000000000000242.
- Abramowitz A, Miller ES, Wisner KL. Treatment options for hyperemesis gravidarum. *Arch Womens Ment Health*. 2017;20(3):363-72. doi: 10.1007/s00737-016-0707-4.
- ACOG Practice Bulletin No. 189: Nausea and vomiting of pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2018;131(1):e15-e30.
- Albazeze E, Almahmoud L, Al-Rshoud F, Sallam D, Albzeza W, Alenezi R, et al. Ondansetron versus metoclopramide for managing hyperemesis gravidarum: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Turk J Obstet Gynecol*. 2022;19(2):162-9. doi: 10.4274/tjod.galenos.2022.14367.
- Anderka M, Mitchell AA, Louik C, Werler MM, Hernández-Díaz S, Rasmussen SA, et al. Medications used to treat nausea and vomiting of pregnancy and the risk of selected birth defects. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2012;94(1):22-30. doi: 10.1002/bdra.22865.
- Andrade C. Major Congenital Malformation Risk After First Trimester Gestational Exposure to Oral or Intravenous Ondansetron. *J Clin Psychiatry*. 2020;81(3):20f13472. doi: 10.4088/JCP.20f13472.
- Australian Medicines Handbook. Website AMH [Internet]. 2022. Available from: <https://amhonline.amh.net.au/>.
- Babaei AH, Foghaha MH. A randomized comparison of vitamin B6 and dimenhydrinate in the treatment of nausea and vomiting in early pregnancy. *Iran J Nurs Midwifery Res*. 2014;19(2):199-202.
- 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.
- Braude D, Crandall C. Ondansetron versus promethazine to treat acute undifferentiated nausea in the emergency department: a randomized, double-blind, noninferiority trial. *Acad Emerg Med*. 2008;15(3):209-15. doi: 10.1111/j.1553-2712.2008.00060.x.
- Bsat FA, Hoffman DE, Seubert DE. Comparison of three outpatient regimens in the management of nausea and vomiting in pregnancy. *J Perinatol*. 2003;23(7):531-5. doi: 10.1038/sj.jp.7210986.
- Carmichael SL, Shaw GM. Maternal corticosteroid use and risk of selected congenital anomalies. *Am J Med Genet*. 1999;86(3):242-4. doi: 10.1002/(sici)1096-8628(19990917)86:3<242::aid-ajmg9>3.0.co;2-u.
- Colvin L, Gill AW, Slack-Smith L, Stanley FJ, Bower C. Off-label use of ondansetron in pregnancy in Western Australia. *Biomed Res Int*. 2013;2013:909860. doi: 10.1155/2013/909860.
- Danielsson B, Wikner BN, Källén B. Use of ondansetron during pregnancy and congenital malformations in the infant. *Reprod Toxicol*. 2014;50:134-7. doi: 10.1016/j.reprotox.2014.10.017.
- Dornmuth CR, Winquist B, Fisher A, Wu F, Reynier P, Suissa S, et al. Comparison of Pregnancy Outcomes of Patients Treated With Ondansetron vs Alternative Antiemetic Medications in a Multinational, Population-Based Cohort. *JAMA Netw Open*. 2021;4(4):e215329. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2021.5329.
- Einarson A, Maltepe C, Navioz Y, Kennedy D, Tan MP, Koren G. The safety of ondansetron for nausea and vomiting of pregnancy: a prospective comparative study. *BJOG*. 2004;111(9):940-3. doi: 10.1111/j.1471-0528.2004.00236.x.
- Erdal H, Holst L, Heitmann K, Trovik J. Antiemetic treatment of hyperemesis gravidarum in 1,064 Norwegian women and the impact of European warning on metoclopramide: a retrospective cohort study 2002-2019. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2022;22(1):464. doi: 10.1186/s12884-022-04777-x.
- Fejzo MS, MacGibbon KW, Mullin PM. Ondansetron in pregnancy and risk of adverse fetal outcomes in the United States. *Reprod Toxicol*. 2016;62:87-91. doi: 10.1016/j.reprotox.2016.04.027.
- Fejzo MS, Sazonova OV, Sathirapongsasuti JF, et al. Placenta and appetite genes GDF15 and IGFBP7 are associated with hyperemesis gravidarum. *Nat Commun*. 2018;9:1178. doi: 10.1038/s41467-018-03258-0.
- 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.
- Flake ZA, Linn BS, Hornecker JR. Practical selection of antiemetics in the ambulatory setting. *Am Fam Physician*. 2015;91(5):293-6.
- Garg S, Contag S, Dutta S. Emerging role of endoscopically placed jejunoscopy tubes in the management of severe hyperemesis gravidarum: a case series. *Gastrointest Endosc*. 2014;79:685-8. doi: 10.1016/j.gie.2013.11.017.
- Gill SK, Maltepe C, Koren G. The effect of heartburn and acid reflux on the severity of nausea and vomiting of pregnancy.

- Can J Gastroenterol. 2009;23(4):270-2. doi: 10.1155/2009/678514.
29. Gullely RM, Vander Pleog N, Gullely JM. Treatment of hyperemesis gravidarum with nasogastric feeding. Nutr Clin Pract. 1993;8:33-5. doi: 10.1177/011542659300800133.
30. Guttuso T Jr, Messing S, Tu X, Mullin P, Shepherd R, Strittmatter C, et al. Effect of gabapentin on hyperemesis gravidarum: a double-blind, randomized controlled trial. Am J Obstet Gynecol MFM. 2021;3(1):100273. doi: 10.1016/j.ajogmf.2020.100273.
31. University hospital Wishaw; Women's services directorate. Diagnosis and Management of Nausea and Vomiting in Pregnancy and Hyperemesis Gravidarum. [Internet]. 2015. Available from: <https://nhs.uk/guidelines/scot.nhs.uk/media/1909/nausea-vomiting-in-pregnancy-hyperemesis-gravidarum-october-2020-2.pdf>.
32. NHS Greater Glasgow and Clyde. Hyperemesis Gravidarum, Guideline, Obstetrics: clinical guideline. [Internet]. 2022. Available from: <https://obsgynhandbook.nhs.uk/media/1770/id-694-hyperemesis-gravidarum-guideline-obstetrics-fp.pdf>.
33. Hull and East Riding Prescribing Committee. Management of Constipation in Adults [Internet]. 2019. Available from: <https://www.hey.nhs.uk/wp/wp-content/uploads/2019/08/GUIDELINE-Constipation-guidelines-updated-may-19.pdf>.
34. Ministry of Health, Public Health System, Divisions of General Practice, Government Medical Officers, NSW Ambulance Service, Private Hospitals and Day Procedure Centres. Nausea and Vomiting in Pregnancy and Hyperemesis Gravidarum: Guideline, GL2022_009 [Internet]. 2022. Available from: https://www1.health.nsw.gov.au/pds/ActivePDSDocuments/GL2022_0_09.pdf.
35. Jackson CW, Sheehan AH, Reddan JG. Evidence-based review of the black-box warning for droperidol. Am J Health Syst Pharm. 2007;64(11):1174-86. doi: 10.2146/ajhp060505.
36. Jennings LK, Mahdy H. Hyperemesis Gravidarum [Internet]. StatPearls Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK532917/>.
37. Kaplan YC, Richardson JL, Keskin-Arslan E, Erol-Coskun H, Kennedy D. Use of ondansetron during pregnancy and the risk of major congenital malformations: A systematic review and meta-analysis. Reprod Toxicol. 2019;86:1-13. doi: 10.1016/j.reprotox.2019.03.001.
38. Kashifard M, Basirat Z, Kashifard M, Golsorkhtabar-Amiri M, Moghaddamnia A. Ondansetron or metoclopramide? Which is more effective in severe nausea and vomiting of pregnancy? A randomized trial double-blind study. Clin Exp Obstet Gynecol. 2013;40(1):127-30.
39. Klausner CK, Fox NS, Istwan N et al. Treatment of severe nausea and vomiting of pregnancy with subcutaneous medications. Am J Perinat. 2011;28(9):715-21.
40. Koot MH, Boelig RC, Van't Hooft J, Limpens J, Roseboom TJ, Painter RC, et al. Variation in hyperemesis gravidarum definition and outcome reporting in randomised clinical trials: a systematic review. BJOG. 2018;125(12):1514-21. doi: 10.1111/1471-0528.15272.
41. 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.
42. Lerner L, Hayes TG, Tao N, Krieger B, Feng B, Wu Z, et al. Plasma growth differentiation factor 15 is associated with weight loss and mortality in cancer patients. J Cachexia Sarcopenia Muscle. 2015;6(4):317-24. doi: 10.1002/jcsm.12033.
43. 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.
44. Lowe SA, Steinweg KE. Review article: Management of hyperemesis gravidarum and nausea and vomiting in pregnancy. Emerg Med Australas. 2022;34(1):9-15. doi: 10.1111/1742-6723.13909.
45. Maina A, Arrotta M, Cicogna L, Donvito V, Mischinelli M, Todros T, et al. Transdermal clonidine in the treatment of severe hyperemesis. A pilot randomised control trial: CLONEM-ESI. BJOG. 2014;121(12):1556-62. doi: 10.1111/1471-0528.12757.
46. Maslin K, Dean C. Nutritional consequences and management of hyperemesis gravidarum: a narrative review. Nutr Res Rev. 2022;35(2):308-18. doi: 10.1017/S0954422421000305.
47. McCarthy FP, Lutowski JE, Greene RA. Hyperemesis gravidarum: current perspectives. Int J Women's Health. 2014;6:719.
48. 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.
49. Medved VI. Non-intensive infusion therapy of non-intensive specialized watchdog-associated stands. Medical Aspect Woman's Health. 2020;135(6):1-4.
50. National Guideline Alliance (UK). Management of nausea and vomiting in pregnancy: Antenatal care: Evidence review R. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2021 Aug.
51. Naylor RJ, Inall FC. The physiology and pharmacology of postoperative nausea and vomiting. Anaesthesia. 1994;49:2-5. doi: 10.1111/j.1365-2044.1994.tb03575.x.
52. Niemeijer MN, Grooten LJ, Vos N, Bais JM, van der Post JA, Mol BW, et al. Diagnostic markers for hyperemesis gravidarum: a systematic review and metaanalysis. Am J Obstet Gynecol. 2014;211(2):150.e1-15. doi: 10.1016/j.ajog.2014.02.012.
53. O'Donnell A, McParlin C, Robson SC, Beyer F, Moloney E, Bryant A, et al. Treatments for hyperemesis gravidarum and nausea and vomiting in pregnancy: a systematic review and economic assessment. Health Technol Assess. 2016;20(74):1-268. doi: 10.3310/hta20740.
54. Oliveira LG, Capp SM, You WB, Riffenburgh RH, Carstairs SD. Ondansetron compared with doxylamine and pyridoxine for treatment of nausea in pregnancy: a randomized controlled trial. Obstet Gynecol. 2014;124(4):735-42. doi: 10.1097/AOG.0000000000000479.
55. 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.
56. Pasricha PJ, Pehlivanov N, Sugumar A, Jankovic J. Drug Insight: from disturbed motility to disordered movement - a review of the clinical benefits and medicolegal risks of metoclopramide. Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol. 2006;3(3):138-48. doi: 10.1038/ncpgasthep0442.
57. Pasternak B, Svanström H, Hviid A. Ondansetron in pregnancy and risk of adverse fetal outcomes. N Engl J Med. 2013;368(9):814-23. doi: 10.1056/NEJMoA1211035.
58. Reichmann JP, Kirkbride MS. Reviewing the evidence for using continuous subcutaneous metoclopramide and ondansetron to treat nausea & vomiting during pregnancy. Managed Care. 2012;21(5):44-7.
59. Royal College of Obstetricians Gynaecologists. The Management of Nausea and Vomiting of Pregnancy and Hyperemesis Gravidarum 2016; Green Top Guideline No. 69. 2016. Available from: <https://www.rcog.org.uk/globalassets/documents/guidelines/green-top-guidelines/gtg69-hyperemesis.pdf>.
60. Rungsiprakarn P, Laopaiboon M, Sangkomkarn US, Lumbiganon P, Pratt JJ. Interventions for treating constipation in pregnancy. Cochrane Database Syst Rev. 2015;2015(9):CD011448. doi: 10.1002/14651858.CD011448.pub2.
61. Tan PC, Khine PP, Vallikkannu N, Omar SZ. Promethazine compared with metoclopramide for hyperemesis gravidarum: a randomized controlled trial. Obstet Gynecol. 2010;115(5):975-81. doi: 10.1097/AOG.0b013e3181d99290.
62. Tasci Y, Demir B, Dilbaz S, Haberal A. Use of diazepam for hyperemesis gravidarum. J Matern Fetal Neonatal Med. 2009;22(4):353-6. doi: 10.1080/14767050802464528.
63. Vaisman N, Kaidar R, Levin I, Lessing JB. Nasogastric feeding in hyperemesis gravidarum—a preliminary study. Clin Nutr. 2004;23:53-7. doi: 10.1016/S0261-5614(03)00088-8.
64. Vutyavanich T, Wongtrangan S, Ruangsri R. Pyridoxine for nausea and vomiting of pregnancy: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Am J Obstet Gynecol. 1995;173(3):881-4. doi: 10.1016/0002-9378(95)90359-3.
65. World Health Organisation. International Classification of Diseases, Tenth Revision (ICD-10) [Internet]. Geneva: WHO; 2016. 1080 p. Available from: <https://www.who.int/standards/classifications/classification-of-diseases>.
66. Yost NP, McIntire DD, Wians FH Jr, et al. A randomized, placebo-controlled trial of corticosteroids for hyperemesis due to pregnancy. Obstet Gynecol. 2003;102(6):1250-4. doi: 10.1016/j.obstetgynecol.2003.08.013.
67. Nelson-Piercy C. Treatment of nausea and vomiting in pregnancy: when should it be treated and what can be safely taken? Drug Saf. 1998;19:155-64.
68. Jueckstock JK, Kaestner R, Mylonas I. Managing hyperemesis gravidarum: a multimodal challenge. BMC Med. 2010;8:46.
69. Hsu JJ, Clark-Glena R, Nelson DK, Kim CH. Nasogastric enteral feeding in the management of hyperemesis gravidarum. Obstet Gynecol. 1996;88:343-6.

Стаття надійшла до редакції 28.06.2023. – Дата першого рішення 05.07.2023. – Стаття подана до друку 24.07.2023

Особливості газообміну та кислотно-лужної рівноваги між плодовим та материнським кровообігом при передчасному розродженні

С. Ст. Леуш, М. В. Протик, М. І. Антонюк

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

Використання газів пуповинної крові для прогнозування гіпоксичного стресу під час пологів з високим ризиком відомо з 1958 року. Цей діагностичний тест широко використовується, особливо у спеціалізованих клініках, а показники крові у пуповинній артерії точно відображають стан новонародженого. Проте специфічних діагностичних критеріїв передчасних пологів бракує.

Мета дослідження: вивчення співвідношення показників газообміну та кислотно-лужного стану між новонародженим та матір'ю залежно від терміну вагітності на момент пологів.

Матеріали та методи. Проаналізовано рівні рН, рО₂, рСО₂, показник концентрації карбонат-іона (HCO₃⁻) та показник надлишку основ (BE) як у матерів (венозна кров матері, v. cubitalis), так і у їхніх новонароджених (венозна кров, отримана з артерії пуповини).

Групи дослідження: I група – 16 породіль із новонародженими у терміні 24–27 тиж гестації, II група – 36 породіль із новонародженими у терміні 28–34 тиж, III (контрольна) група – 24 породіллі із новонародженими при термінових фізіологічних пологах (37–41 тиж).

Результати. Дослідження не виявило статистично значущих відмінностей у рівнях рН, рО₂, рСО₂, HCO₃⁻ та рівнях BE у венозній крові матері та артерії пуповини між групою доношеної вагітності та групою пацієнток, пологи яких були передчасними. Проте відзначено, що у надзвичайно недоношених новонароджених спостерігалось помітне підвищення рівня рН і BE у відповідь на гіпервентиляцію під час пологів.

Висновки. 1. Недоношені діти мали більш високі рівні рН венозної крові, отриманої з артерії пуповини, які були більш вираженими у тих, хто народився на більш ранніх термінах вагітності (7,36±0,011 у терміні гестації 24–27 тиж та 7,33±0,022 у терміні гестації 28–34 тиж), порівняно з доношеними дітьми (7,29±0,045; p<0,05).

2. Різниця у рівнях рН венозної крові новонародженого, отриманої з артерії пуповини, і матері, отриманої з v. cubitalis, менша при передчасних пологах (для терміну гестації 24–27 тиж – 7,39±0,018 у материнській крові та 7,36±0,011 – у новонародженого, для терміну 28–34 тиж – 7,40±0,021 та 7,33±0,022 відповідно) порівняно з рівнями у доношених малюків (7,43±0,015 – у материнській крові та 7,29±0,045 – у новонародженого); p<0,05. У першу чергу це пов'язано зі зниженням рН венозної крові матері.

Ключові слова: екстремально передчасні пологи, гази пуповинної крові, кислотно-лужний баланс.

Fetal-maternal gas transport and acid – base balance in preterm labors

S. S. Leush, M. V. Protsyk, M. I. Antoniuk

The use of cord blood gases to predict hypoxic stress during high-risk labor has been known since 1958. This diagnostic test is widely used, especially in specialized clinics, and blood indicators in the umbilical artery accurately reflect the condition of the newborn. However, there is a lack of specific diagnostic criteria for premature births.

The objective: to study the ratio of indicators of gas exchange and acid-base status between the newborn and the mother depending on the gestational age at the time of delivery.

Materials and methods. The levels of pH, pO₂, pCO₂, bicarbonate ion concentration (HCO₃⁻) and base excess (BE) were analyzed both in mothers (maternal venous blood, v. cubitalis) and in their newborns (venous blood obtained from the umbilical artery).

Study groups: I group – 16 postpartum women with newborns at 24–27 weeks of gestation, II group – 36 postpartum women with newborns at 28–34 weeks, III group (control group) – 24 postpartum women with newborns at term physiological delivery (37–41 weeks).

Results. The study found no statistically significant differences in maternal venous and umbilical artery of pH, pO₂, pCO₂, HCO₃⁻ and BE levels between the term pregnancy group and the groups of preterm labor. However, extremely preterm neonates were found to have a marked increase in pH and BE in response to hyperventilation during labor.

Conclusions. 1. Preterm infants had higher venous blood pH levels obtained from the umbilical artery, which were more pronounced in those who were born at earlier gestational ages (7.36±0.011 at 24–27 weeks gestation and 7.33±0.022 at a gestation period of 28–34 weeks), compared to full-term children (7.29±0.045; p<0.05).

2. The difference in the pH levels of the venous blood of the newborn, obtained from the umbilical artery, and the mother's blood, obtained from the v. cubitalis, is smaller in premature births (for a gestation period of 24–27 weeks – 7.39±0.018 in maternal blood and 7.36±0.011 – in newborns; for the period of 28–34 weeks – 7.40±0.021 and 7.33±0.022, respectively) compared to the levels in full-term babies (7.43±0.015 – in maternal blood and 7.29±0.045 – in a newborn); p<0.05. This is primarily due to a decrease in the mother's venous blood pH.

Keywords: extremely premature birth, umbilical cord blood gases, acid-base balance.

Будь-які пологи з високим ризиком інтранатального гіпоксичного ушкодження плода потребують спеціального нагляду за їхнім перебігом та станом плода. Відкриття L. S. James та ін. у 1958 році, що вимірювання газів у пуповинній крові може передбачити розвиток гіпоксичного стресу плода, привело до широкого використання даного дослідження для отримання інформації про минулий, теперішній і майбутній стан новонародженого [3, 22].

Вакушерській літературі часто згадується контроль кислотно-лужного стану (КЛС), зокрема вимірювання рН крові у пуповинних артеріях, як швидкого і простого методу діагностики стану новонародженого. Рік за роком наголошується, що вимірювання газів у пуповинній крові є найнадійнішим показником оксигенації плода та його КЛС під час народження [4, 9, 15–17]. У Великій Британії та США рекомендується вимірювати гази у пуповинній крові у всіх випадках пологів з високим ризиком, а багато центрів роблять це систематично після кожних пологів [3, 9, 12].

На сьогодні це дослідження доступне, особливо у великих спеціалізованих лікарнях. Є загальна згода, що найкраще відображає КЛС тканин плода вимірювання показників крові з пуповинних артерій. Значення рН у пуповинній артерії менше 7,1, а у вені – менше 7,2 пов'язують з більшою потребою в реанімаційних заходах, а також зі зростанням ймовірності респіраторних, серцево-судин-

них та неврологічних ускладнень, які можуть бути спричинені кислотністю крові [4, 10, 12, 17].

Визначення КЛС є обов'язковим для новонароджених з вираженими ознаками депресії (менше 3 балів за шкалою Апгар через 5 хвилин і довше, рН крові у пуповинній артерії менше 7,0). Визначення КЛС у пуповинній крові має особливе значення для екстремально недоношених новонароджених [21,24].

У табл. 1 представлені узагальнені дані щодо показників КЛС та газового транспорту під час пологів, які були отримані різними дослідниками у різних центрах протягом останніх тридцяти років [1, 3, 5, 7, 9, 16, 17].

Загальна інформація, представлена у табл. 1, свідчить про важливість своєчасної діагностики гіпоксії новонародженого, зокрема екстремально недоношеного. Проте більшість дослідників наводять загальні показники новонароджених, які відрізняються за термінами вагітності, масо-ростовими характеристиками, методами пологів та оцінками за шкалою Апгар. Цей несистематичний набір показників ускладнює виділення основних, особливо щодо найчастіше використовуваного показника – рН артеріальної та венозної крові пуповини.

Дані різних дослідників мають незначну варіацію, з дисперсією менше сотих часток, що навіть нижче статистичної похибки. Це зрозуміло, урахувавши широкий діапазон значень рН в організмі, але ускладнює статистичне оброблення. Показники насичення крові киснем (рO₂) та вуглекислим газом (рCO₂) є більш

Таблиця 1

Дані різних досліджень про показники кислотно-лужного стану пуповинної крові

Автор, об'єкт дослідження	n	Артерія пуповини			Вена пуповини		
		рН	рCO ₂ , кПа	рO ₂ , кПа	рН	рCO ₂ , кПа	рO ₂ , кПа
Kotaška K. et al., 2010 Неускладнені вагінальні пологи	303	7,24±0,10	7,02±1,75	2,98±1,14	7,29±0,10	5,70±1,60	3,74±1,39
Kotaška K. et al., 2010 Пологи шляхом кесарева розтину	189	7,28±0,08	7,3±1,20	2,82±1,27	7,28±0,08	7,3±1,29	2,82±1,27
Helwig J.T. et al., 1996 Своєчасні пологи	15073	7,26±0,07	7,05±1,33	2,26±0,80	7,34±0,06	5,45±0,93	3,86±0,93
Thorp J.A. et al., 1989 Пологи, оцінка новонародженого на 1-й хвилині менше 7 балів	1694 (артерія) 1820 (вена)	7,24±0,07	7,49±1,14	2,38±0,92	7,32±0,06	5,83±0,89	3,82±0,97
Johnson J.W., Riley W., 1993 Одноплідні своєчасні самостійні пологи	3522	7,27±0,07	6,60±1,48	2,45±1,09	7,34±0,06	5,41±1,05	3,79±1,02
Dickinson J.E. et al., 1992 Передчасні пологи	1393 (артерія) 1526 (вена)	7,26±0,08	7,05±1,33	2,53±1,05	7,33±0,07	5,77±1,10	3,88±1,29
Yeomans E.R. et al., 1985 Неускладнені вагінальні пологи	146	7,20±,05	6,54±1,11 49,2±8,4*	2,39±0,82 18,0±6,2*	7,35±0,05	5,08±0,74 38,2±5,60*	3,88±0,78 29,2±5,9*
Huch A., Huch R., Rooth G., 1994 Своєчасні пологи	4667	7,15±0,04	6,4±1,3	3,40±1,05	7,30±0,07	5,35±1,08	3,85±1,08
Valenzuela P., Guijarro R., 2006 Неускладнені пологи, через 5, 10 та 15 хв	52	7,27±0,07 7,28±0,06 7,28±0,06	7,21±1,35 5,83±1,14 4,99±1,01	1,66±0,70 1,97±0,60 2,25±0,80	- - -	- - -	- - -
Joźwik M. et al., 2000 Неускладнені вагінальні пологи	492	7,2	62,0	6,7	7,26	51,5	11,0
Ahmadpour-Kacho M. et al., 2015 Вагінальні пологи, оцінка новонародженого менше 7 балів	60	7,135±0,066 7,284±0,037	63,7±13,7 52,1±7,9	11 ± 6 14 ± 6	- -	- -	- -

Примітка. * – В оригінальному дослідженні показник у мм Hg (Торр).

різноманітними, але також залежать від термінів вагітності та методу розродження, так само, як і водневий показник [20, 23].

Мета дослідження: вивчення співвідношення показників газового транспорту та КЛС між новонародженим та матір'ю залежно від терміну вагітності на момент пологів.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Дослідження проводили на базі кафедри акушерства та гінекології №1 Національного медичного університету імені О. О. Богомольця у КНП «Перинатальний центр м. Києва» у період з листопада 2022 р. до квітня 2023 р. Виконували ретроспективне когортне дослідження, затверджене протоколом біоетичної комісії №163 від 07.11.2022 р.

У дослідження було включено три групи породіль та їхніх новонароджених залежно від терміну вагітності на момент пологів. До I групи увійшли 16 породіль із новонародженими у терміні 24–27 тиж гестації (екстримально передчасні пологи – ЕПП), до II групи – 36 породіль із новонародженими у терміні 28–34 тиж (передчасні пологи – ПП), до контрольної III групи – 24 породіль із новонародженими при своєчасних фізіологічних пологах (37–41 тиж).

У даному дослідженні вивчали показники газового стану венозної крові жінок у другий період пологів та артеріальної крові їхніх новонароджених. У ньому брали участь породіль віком від 18 до 35 років з одноплідною вагітністю, які вперше народили дитину, без тяжких соматичних захворювань, мали природний перебіг вагітності та пологів.

Пологи відбувались спонтанно, при потилично-му передлежанні плода, зі своєчасним відходженням навколоплідних вод. Крім того, у пацієток не було патологічних змін на кардіотокограмі під час вагітності та пологів.

Учасниці з такими захворюваннями, як прееклампсія, тяжка анемія (Hb < 80 г/л), ізоімунний конфлікт, багатоводдя, макросомія, затримка розвитку плода, аномалії розвитку плода або гіпертермія під час пологів були виключені з дослідження. Під час ПП не проводили індукцію та токоліз β_2 -міметиками. Метою цього суворого процесу відбору було усунення будь-яких зовнішніх впливів на зразки крові, щоб результати якомога точніше відображали природні значення.

Для забору зразків крові брали пуповинну кров із судин пуповини між двома затискачами, які накладали одночасно після першого крику новонародженого. Зразок брали на відстані приблизно 10 см від пупкового кільця і якомога ближче до плаценти, щоб уникнути забруднення кров'ю плода та плаценти. Це було важливо, оскільки легенева вентиляція, яка виникає після народження, і метаболічні процеси, які тривають у плаценті до її відділення, можуть впливати на кислотно-лужний баланс пуповинної крові [13]. Відрізок пуповини довжиною близько 20–25 см використовували для отримання достатньої кількості крові для лабораторного дослідження.

Забір венозної крові породіль виконували з v. cubitalis під час рутинних діагностичних маніпуляцій одразу після пологів.

Рівень рН пуповинної крові залишався відносно стабільним протягом перших 60 с після народження. Однак через 60 хв або більше рН може знизитися на 0,2 одиниці або більше. Це означає, що рН крові залишається відносно постійним при кімнатній температурі протягом приблизно 1 год [2, 3].

Газовий склад крові досліджували за допомогою біохімічного аналізатора газів та електролітів крові «Easy Stat» (Medica Corp., США) та рН-метра «LAURA Smart» (Erba Lachema, Чехія). Ці інструменти використовувалися для вимірювання та аналізу КЛС та газового стану зразків крові, отриманих від учасників.

Для підтвердження статистичної вірогідності отриманих результатів застосовано такі методи: для порівняння поширеності ознак у групах було використано t-критерій Стьюдента, для порівняння кількісних значень показників – U-критерій Манна – Уїтні–Вілкоксона.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Під час детального вивчення соматичного анамнезу обстежуваних груп породіль не відрізнялись за частотою серцево-судинних захворювань (I група – 12,5%, II група – 11,1%, III група – 12,5%), порушень обміну речовин (I група – 18,75%, II група – 13,9%, III група – 12,5%), захворювань органів травлення (I група – 25%, II група – 27,8%, III група – 25%).

Репродуктивні втрати, такі, як мимовільний викидень, в анамнезі у групах виявляли з частотою 31%, 19% та 8% відповідно. Середній вік становив $25,8 \pm 3,59$ року, відповідно для груп: $24,8 \pm 3,89$, $26,1 \pm 3,95$ та $26,0 \pm 2,80$ року ($p > 0,05$). Маса тіла жінок до початку вагітності у середньому становила $63,2 \pm 5,73$ кг (по групах: $59,8 \pm 4,25$; $64,6 \pm 5,32$ та $63,6 \pm 5,92$ кг відповідно, $p > 0,05$). Середня тривалість першого періоду пологів у різних групах становила $7,4 \pm 1,55$; $8,6 \pm 1,78$ год та $9,8 \pm 1,49$ год відповідно ($p > 0,05$).

Усі недоношені новонароджені були переведені для спостереження та лікування у відділення реанімації та інтенсивної терапії. Випадків ранніх неонатальних втрат не зафіксовано.

Було відзначено один випадок віддалених ускладнень, таких, як бронхолегенева дисплазія та внутрішньошлункочковий крововилив з негативним прогнозом. Хоча дослідження може здатися неоригінальним, ці результати, на відміну від представлених у табл. 1, були отримані від конкретних клінічних груп передчасних пологів і контрольної групи, що гарантує точність даних висновків. Під час планування дослідження враховували можливий вплив різних обставин на розвиток і перебіг фізіологічних і ПП, особливо ЕПП, які потенційно можуть позначитися на результатах дослідження [6, 11, 14].

Отримані результати дослідження газового стану та КЛС породіль та їхніх новонароджених (НН) представлені у табл. 2.

Результати дослідження продемонстрували, що показники кислотно-лужної рівноваги у крові артерій пуповини та венозної крові породіль були цілком згруповані. Парціальний тиск кисню (pO_2) у

Показники газового стану венозної крові породіль та пуповинних артерій

Показник	I група, n=16		II група, n=36		III група, n=24	
	Породілля	НН	Породілля	НН	породілля	НН
pH, од.	7,39±0,018	7,36±0,011	7,40±0,021	7,33±0,022	7,43±0,015	7,29±0,045
pO ₂ , Торр.	35±3,4	22±2,4	32±4,6	19±3,1	29±2,2	21±2,1
pCO ₂ , Торр.	39,6±4,30	44,9±3,63	40,1±5,47	44,8±2,65	38,1±3,61	44,8±3,47
HCO ₃ ⁻ , ммоль/л	23,4±2,97	25,4±2,39	23,9±2,93	24,1±2,48	25,1±1,59	24,2±1,48
BE, ммоль/л	-(3,0±0,60)	-(8,0±1,68)	-(3,3±0,94)	-(6,7±1,96)	-(3,2±0,74)	-(6,4±1,53)

крові артерії пуповини був закономірно нижче, ніж у венозній крові породіллі та знаходився у діапазоні від 8 до 13 ммоль/л. Проте різниця між цими показниками не виходила за межі похибки (1–3 ммоль/л). Аналогічні зміни спостерігалися із парціальним тиском вуглекислого газу (pCO₂).

Також було відзначено незначну різницю у показниках концентрації карбонат-іона (HCO₃⁻) та надлишку основ (BE), проте ці різниці були статистично незначущими. Показники водневого показника у породіль та новонароджених знаходилися у межах норми. Отримані результати відповідають даним попередніх досліджень, які також демонструють схожі показники (див. табл. 1) [1, 10].

Порівнюючи показники pO₂ та pCO₂ пуповинної крові у передчасних та вчасних пологах з материнськими венозними, було виявлено систематичні відмінності, які можна пояснити гіпервентиляцією під час пологів. Тому нижня межа pCO₂ вважається неінформативною.

Було встановлено лінійну залежність між показниками pCO₂ у материнській та пуповинній крові. Через вплив материнської гіпервентиляції показник pO₂ у пуповині знижується. Зміни pH пуповинної крові відповідно до материнської гіпервентиляції були несуттєвими з незначним підвищенням в екстремально недоношених дітей (7,36±0,011).

Тривале порушення кровообігу у плодово-плацентарній та матково-плацентарній системах призводить до метаболічних порушень через перехід плода на анаеробний шлях засвоєння глюкози. Хоча pH є найбільш використовуваним параметром, що свідчить про гіпоксію, він не дозволяє оцінити її загальний вплив. Зміна концентрації H⁺ відбувається логарифмічно, а не лінійно, тому зниження pH з 7,0 до 6,9 перевищує концентрацію водню більш ніж у три рази порівняно зі зниженням pH з 7,3 до 7,2 (концентрація H⁺ відповідно 25 та 7 нмоль/л).

Для відображення накопичення кислих метаболітів було б корисно використовувати показник BE з поправкою на зміни pCO₂. Однак BE у період потуг був вищий в екстремально недоношених новонароджених, проте ця різниця не виходила за межі допустимих значень. Тенденція виглядає чітко і пов'язана з короткочасним погіршенням матково-плацентарного кровотоку під час контракцій. Це явище є тимчасовим, оскільки кровотік швидко відновлюється під час паузи. Тому BE все ж таки не має прогностичного значення, навіть з поправкою на значення pH [8].

Респіраторний ацидоз, виявлений окремо, зазвичай пов'язаний з тимчасовим порушенням кровообігу у плодово-плацентарній системі і рідко має негативний вплив [3, 25].

Дослідження нормальної біохімії та кислотно-лужної рівноваги пуповинної крові стають все більш доступними завдяки цифровій глобалізації. Це дозволяє проводити дослідження з будь-якої країни, навіть на віддалені роки. Багато раних та сучасних досліджень зосереджені на змінах у новонароджених, які народилися з гіпоксією або без неї, передбаченні та наслідках інтранатальної асфіксії.

Виявлено, що параметри змінюються залежно від різних факторів, таких, як черговість пологів, передлежання, маса плода, особливості пологової діяльності та застосування засобів знеболювання пологів. Здивувало те, що у дослідженнях ПП та недоношених новонароджених часто розглядають разом з доношеними.

В одній оглядовій роботі L. Armstrong, B. J. Stenson (2007) було зазначено, що найвищі показники pH спостерігаються у фізіологічно недоношених дітей, а найнижчі – у переносених. Вони пояснили це меншою тривалістю пологів у недоношених дітей [3]. Однак це пояснення не відображає реальної ситуації, оскільки ПП не можна розглядати як звичайний пологовий процес, а лише з тією відмінністю, що вони стосуються маленького плода.

У недоношених, які народилися шляхом елективного кесарева розтину до початку пологової діяльності, показники pH були вищими, ніж у доношених після кесарева розтину і навіть вищими, ніж у дорослих. Це також стосується показників BE і HCO₃⁻. Було висловлено припущення, що споживання кисню плацентою збільшується зі зростанням гестаційного терміну. Більшість цих результатів отримані у 80–90-х роках ХХ століття, але сучасні дослідження мають подібні висновки та показники.

Потрібно провести подальший пошук, але здається, що проблему слід розглядати з іншого погляду. Протягом десятиліть проводяться однакові дослідження з однаковими висновками, але питання ефективного застосування діагностики газового складу крові ще не отримало вирішення [18, 19]. Скринінгове визначення рівня кисню, вуглекислого газу та особливо бікарбонату та еквівалента основи у плода не має практичного значення, оскільки до того моменту, коли ці параметри можна виміряти, вже виникають всі негативні наслідки.

ВИСНОВКИ

1. Недоношені діти мали більш високі рівні рН венозної крові, отриманої з артерії пуповини, які були більш вираженими у тих, хто народився на більш ранніх термінах вагітності ($7,36 \pm 0,011$ у терміні гестації 24–27 тиж та $7,33 \pm 0,022$ у терміні 28–34 тиж), порівняно з доношеними дітьми ($7,29 \pm 0,045$), $p < 0,05$.

2. Різниця у рівнях рН венозної крові новонародженого, отриманої з артерії пуповини, і матері,

отриманої з v.cubitalis, менша при передчасних пологах (для терміну гестації 24–27 тиж – $7,39 \pm 0,018$ у материнській крові та $7,36 \pm 0,011$ – у новонародженого, для терміну 28–34 тиж – $7,40 \pm 0,021$ та $7,33 \pm 0,022$ відповідно) порівняно з доношеними малюками ($7,43 \pm 0,015$ у материнській крові та $7,29 \pm 0,045$ у новонародженого); $p < 0,05$. У першу чергу це пов'язано зі зниженням рН венозної крові матері.

Відомості про авторів

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

ORCID: 0000-0002-1293-3305

Процик Марія Володимирівна – ст. лаборант, кафедра акушерства та гінекології № 1, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ; тел.: (068) 080-49-67. E-mail: protsyk.mv@gmail.com

ORCID: 0009-0003-2948-0909

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

ORCID: 0000-0002-7159-784X

Information about the authors

Leush Serhii S. – MD, PhD, Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology N 1, Bogomolets National Medical University, Kyiv

ORCID: 0000-0002-1293-3305

Protsyk Mariia V. – Senior Laboratory Assistant, Department of Obstetrics and Gynecology N1, Bogomolets National Medical University, Kyiv; tel.: (068) 080-49-67. E-mail: protsyk.mv@gmail.com

ORCID: 0009-0003-2948-0909

Antoniuk Maryana I. – MD, PhD, Assistant of Professor, Department of Obstetrics and Gynecology N1, Bogomolets National Medical University, Kyiv

ORCID: 0000-0002-7159-784X

ПОСИЛАННЯ

- Ahmadpour-Kacho M, Zahedpasha Y, Hagshenas M, Akbarian Rad Z, Sadat Nasser B, Bijani A. Short Term Outcome of Neonates Born With Abnormal Umbilical Cord Arterial Blood Gases. Iran J Pediatr. 2015;25(3):e174. doi: 10.5812/ijp.25(3)2015.174.
- Ancora G, Meloni C, Soffritti S, Sandri F, Ferretti E. Intrapartum Asphyxiated Newborns Without Fetal Heart Rate and Cord Blood Gases Abnormalities: Two Case Reports of Shoulder Dystocia to Reflect Upon. Front Pediatr. 2020;8:570332. doi: 10.3389/fped.2020.570332.
- Armstrong L, Stenson BJ. Use of umbilical cord blood gas analysis in the assessment of the newborn. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2007;92(6):F430-4. doi: 10.1136/adc.2006.099846.
- Baalbaki SH, Wood SL, Tita AT, Szychowski JM, Andrews WW, Subramanian A. Predicting long-term neurodevelopmental outcomes in very preterm neonates by umbilical cord gas parameters. Am J Obstet Gynecol MFM. 2021;3(1):100248. doi: 10.1016/j.ajogmf.2020.100248.
- Ferreira CS, Melo A, Fachada AH, Solheiro H, Nogueira Martins N. Umbilical Cord Blood Gas Analysis, Obstetric Performance and Perinatal Outcome. Rev Bras Ginecol Obstet. 2018;40(12):740-8. doi: 10.1055/s-0038-1675187.
- 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.
- Jozwik M, Sledziewski A, Klubowicz Z, Zak J, Sajewska G, Pietrzycki B. Use of oxygen therapy during labour and acid-base status in the newborn. Med Wieku Rozwoj. 2000;4(4):403-11.
- Knutzen L, Anderson-Knight H, Svirko E, Impey L. Umbilical cord arterial base deficit and arterial pH as predictors of adverse outcomes among term neonates. Int J Gynaecol Obstet. 2018;142(1):66-70. doi: 10.1002/ijgo.12502.
- Kotaska K, Urinovska R, Klapkova E, Prusa R, Rob L, Binder T. Re-evaluation of cord blood arterial and venous reference ranges for pH, pO(2), pCO(2), according to spontaneous or cesarean delivery. J Clin Lab Anal. 2010;24(5):300-4. doi: 10.1002/jcla.20405.
- Prasanna R, Karthikeyan P, Mani M, Paramanatham P, Sekar P. The strength of correlation between umbilical cord pH and early neonatal outcome. Inter J Contemporary Pediatr. 2016;3(1):134-7. doi: 10.18203/2349-3291.ijcp20160145.
- Romero R, Espinoza J, Kusonovic JP, Gotsch F, Hassan S, Erez O, et al. The preterm parturition syndrome. BJOG. 2006;113(3):17-42. doi: 10.1111/j.1471-0528.2006.01120.x.
- Sabol BA, Caughey AB. Acidemia in neonates with a 5-minute Apgar score of 7 or greater – What are the outcomes? Am J Obstet Gynecol. 2016;215(4):486.e1-6. doi: 10.1016/j.ajog.2016.05.035.
- Saneh H, Mendez MD, Srinivasan VN. Cord Blood Gas [Internet]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. 2021. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK545290/>.
- Geryak SM, Petrenko NV, Dobryanska VYu. Placental factors in the development of premature birth in pregnant women with comorbid pathology. Women's reproductive health. 2022;8:6-10. doi: 10.30841/2708-8731.8.2022.272543.
- Swanson K, Whelan AR, Grobman WA, Miller ES. Can venous cord gas values predict fetal acidemia? Am J Obstet Gynecol. 2017;217(3):364.e1-364.e5. doi: 10.1016/j.ajog.2017.05.047.
- Thorp JA, Sampson JE, Parisi VM, Creasy RK. Routine umbilical cord blood gas determinations? Am J Obstet Gynecol. 1989;161(3):600-5. doi: 10.1016/0002-9378(89)90362-1.
- Thorp JA, Rushing RS. Umbilical cord blood gas analysis. Obstet Gynecol Clin North Am. 1999;26(4):695-709. doi: 10.1016/s0889-8545(05)70107-8.
- Demianenko AS, Leush SS, Zagorodnia OS. The course of the first half of pregnancy in women with severe forms of preeclampsia (retrospective analysis). Collection Scie Works Assoc Obstet Gynecol Ukr. 2018;2(128):62-4. doi: 10.15574/HW.2018.128.62.
- Leush SS, Demyanenko AS, Zagorodnia AS. Electrolyte changes in pregnant women with early gestosis. Herald Probl Biol Med. 2017;1(135):145-8.
- Leush SS, Zagorodnia OS, Osadchuk SV, Demyanenko AS. The role of the oldest evolutionary mechanism during pregnancy. Health Woman. 2018;3(129):89-91. doi: 10.15574/HW.2018.129.89.
- Walani SR. Global burden of preterm birth. Int J Gynaecol Obstet. 2020;150(1):31-3. doi: 10.1002/ijgo.13195.
- Talati AN, Hackney DN, Mesiano S. Pathophysiology of preterm labor with intact membranes. Semin Perinatol. 2017;41(7):420-6. doi: 10.1053/j.semperi.2017.07.013.
- Jaiman S, Romero R, Bhatti G, Jung E, Gotsch F, Suksai M, et al. The role of the placenta in spontaneous preterm labor and delivery with intact membranes. J Perinat Med. 2022;50(5):553-66. doi: 10.1515/jpm-2021-0681.
- Horbar JD, Edwards EM, Greenberg LT, Morrow KA, Soll RF, Buus-Frank ME, et al. Variation in Performance of Neonatal Intensive Care Units in the United States. JAMA Pediatr. 2017;171(3):e164396. doi: 10.1001/jamapediatrics.2016.4396.
- Glass HC, Costarino AT, Stayer SA, Brett CM, Cladis F, Davis PJ. Outcomes for extremely premature infants. Anesth Analg. 2015;120(6):1337-51. doi: 10.1213/ANE.0000000000000705.

Стаття надійшла до редакції 05.06.2023. – Дата першого рішення 14.06.2023. – Стаття подана до друку 18.07.2023

Оцінювання поліморфізму rs1800012 гена COL1A1 й стигм недиференційованої дисплазії сполучної тканини як предикторів пролапсу тазових органів

О.М. Прощенко, Д.О. Говсеєв

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

У статті представлено дані про асоціацію поліморфізму rs1800012 гена проколагену 1-го типу альфа (α) 1 COL1A1 і стигм недиференційованої дисплазії сполучної тканини із розвитком піхвового пролапсу в українській популяції.

Мета дослідження: визначення прогностичної значущості поліморфізму rs1800012 гена проколагену 1-го типу альфа (α) 1 COL1A1 і клініко-анамнестичних стигм недиференційованої дисплазії сполучної тканини як факторів, пов'язаних з розвитком піхвового пролапсу в українській популяції.

Матеріали та методи. Для реалізації поставленої мети було проведено дослідження поліморфізму у локусі rs1800012 гена COL1A1 методом полімеразної ланцюгової реакції у зразках венозної крові 120 жінок. До основної групи увійшли 60 пацієнток із піхвовим пролапсом III, IV ступенів, який потребував оперативної корекції; до групи порівняння – 60 жінок без дисфункції тазового дна.

До діагностичного алгоритму включали фізикальний огляд, збір загального й гінекологічного анамнезу, оцінювання стану тазового дна та уrogenітальної дисфункції. Ступінь вираженості пролапсу тазового дна визначали за класифікацією POP-Q (Pelvic Organ Prolapse Quantification).

Результати. Під час аналізу клініко-анамнестичних даних у жінок обох досліджуваних груп виділено супутню патологію із можливим зв'язком із ознаками недиференційованої дисплазії сполучної тканини як фактори ризику розвитку дисфункції тазового дна: 37 осіб в основній групі проти 21 пацієнтки групи порівняння ($\chi^2=8,5428$; $p=.003469$). Поширеність поліморфізму rs1800012 гена проколагену 1-го типу альфа (α) 1 COL1A1 у варіанті гомозиготи (TT) у даному дослідженні виявлено в основній групі у 8 зразках (13,33%) і тільки у 2 (3,33%) – у групі порівняння. Представлений поліморфізм у варіанті гетерозиготи (GT) в основній групі – у 19 зразках (31,67%) і тільки у 12 (20,00%) – у групі порівняння ($\chi^2=7,3199$; $p=.025734$).

Висновки. Установлено асоціацію поліморфізму rs1800012 у гені COL1A1 ($p=.025734$) і клініко-анамнестичних стигм недиференційованої дисплазії сполучної тканини (НДСТ) ($p=.003469$) із розвитком пролапсу тазових органів, що є свідченням значущості генетичних змін й ремодуляції сполучної тканини в етіології генітального пролапсу. Найвищий стигм недиференційованої дисплазії сполучної тканини збільшує ризик пролапсу тазових органів у 3 рази (OR=3,788; 95% CI: 1,664–8,624), поліморфізму rs1800012 у гені COL1A1 – у 2 рази при гетерозиготному варіанті (OR=2,400; 95% CI: 1,230–6,633) та у 3 рази – при гомозиготному варіанті (OR=3,275; 95% CI: 1,300–19,969).

Ключові слова: пролапс тазових органів, поліморфізм rs1800012 COL1A1, стигми недиференційованої дисплазії сполучної тканини.

Evaluation of COL1A1 gene rs1800012 polymorphism and non-differentiated connective tissue dysplasia as predictors of pelvic organ prolapse

O.M. Proshchenko, D.O. Govseev

The article presents data on the association of the rs1800012 polymorphism of the procollagen type I alpha (α) 1 COL1A1 gene and the stigma of non-differentiated connective tissue dysplasia with the development of vaginal prolapse in the Ukrainian population.

The objective: to determine the prognostic significance of the rs1800012 polymorphism of the procollagen type I alpha (α) 1 COL1A1 gene and the clinical and anamnestic stigmata of non-differentiated connective tissue dysplasia as factors associated with the development of vaginal prolapse in the Ukrainian population.

Materials and methods. In order to achieve the research aim, polymorphism in the rs1800012 locus of the COL1A1 gene was studied by polymerase chain reaction in venous blood samples of 120 women. The main group included 60 patients with vaginal prolapse III, IV, who had indications for surgical correction; to the comparison group – 60 women without pelvic floor dysfunction.

The diagnostic algorithm included a physical examination, taking the general and gynecological history, evaluation of the state of the pelvic floor and urogenital dysfunction. The severity of pelvic floor prolapse was assessed based on the Pelvic Organ Prolapse Quantification (POP-Q) classification.

Results. During the analysis of clinical and anamnestic data in women of both research groups, concomitant pathology with a possible connection with signs of non-differentiated connective tissue dysplasia was identified as risk factors for the

development of pelvic floor dysfunction: 37 people in the main group versus 21 patients in the comparison group ($\chi^2=8.5428$; $p=.003469$).

The prevalence of rs1800012 polymorphism of the gene procollagen type I alpha (α) 1 COL1A1 in the homozygous variant (TT) in this study was found in the main group in 8 samples (13.33%) and only in 2 (3.33%) – in the comparison group. The presented polymorphism in the heterozygous variant (GT) in the main group was determined in 19 samples (31.67%) and only in 12 (20.00%) – in the comparison group ($\chi^2=7.3199$; $p=.025734$).

Conclusions. The association of the rs1800012 polymorphism in the COL1A1 gene ($p=.025734$) and clinical and anamnestic stigmata of non-differentiated connective tissue dysplasia (NDST) ($p=.003469$) with the development of pelvic organ prolapse was established, which is evidence of the importance of genetic changes and connective tissue remodeling in the etiology of genital prolapse.

The presence of NDST stigma increases the risk of pelvic organ prolapse by 3 times (OR=3.788; 95% CI: 1.664–8.624), polymorphism rs1800012 in the COL1A1 gene – by 2 times with the heterozygous variant (OR=2.400; 95% CI: 1.230–6.633) and 3 times with the homozygous variant (OR=3.275; 95% CI: 1.300–19.969).

Keywords: pelvic organ prolapse, rs1800012 COL1A1 polymorphism, stigmas of non-differentiated connective tissue dysplasia.

Найбільш частою гінекологічною операцією, що виконують у світі з приводу генітального пролапсу та лейоміоми, є гістеректомія. Близько 11% черезпіхвових гістеректомій виконують з приводу десценції тазового дна, у жінок у менопаузі цей показник зростає до 33% [1, 2], близько 30% пацієток після хірургічної корекції вимагають повторного втручання [3].

Для практикуючого лікаря важливим залишається визначення факторів ризику та розроблення програми прогнозування і реабілітації даного ускладнення. Потенційно модифіковані визначені фактори дозволяють уже на передопераційному етапі прогнозувати та визначати персоналізований ризик для пацієнтки і також оптимізувати лікувальну тактику, обґрунтувати вибір методу оперативного втручання та програму превентивних заходів.

Сучасні дані свідчать про те, що на формування піхвового пролапсу впливають як генетичні (расова/етнічна приналежність, сімейний анамнез, синдром Марфана або Елерса–Данло), так і набуті фактори (вік, індекс маси тіла, паритет, пологові травми). Уперше про існування спадкових факторів ризику пролапсу тазового дна було сповіщено більше ніж 150 років тому [4], і з часом численні дослідження підтверджують сімейну асоціацію даної патології. Три великі мета-аналізи продемонстрували вплив сімейної історії на розвиток або рецидив піхвового пролапсу із співвідношенням шансів у діапазоні від 1,84 до 2,64 у родичів першої лінії споріднення [5–7].

Система підтримки тазового дна має важливе значення для нормального анатомічного положення тазових органів. Певні фактори ризику можуть впливати на структуру та функцію сполучної тканини, м'язів і нервів тазового дна і, як наслідок, бути предикторами пролапсу. Колагенові волокна є основними компонентами сполучної тканини.

Було аналітично опрацьовано дослідження, які присвячені вивченню ролі поліморфізму генів, що контролюють синтез та деградацію сполучної тканини: COL1A1, COL3A1, COL18A1, COL14A1, COL5A1, COL4A2 [8–13], ламінін (LAMC1) [14, 15], матриксні металопротеїнази (MMP1, MMP3, MMP9) [16], виявляли також окремі наукові пошуки щодо місця мутації ESR1, FBLN5, PGR [17].

COL1A1 утворює колаген типу 1, найбільш поширений у людини, і саме тому його вибрали у даному дослідженні; rs1800012 було ідентифіковано як реплікований

локус. Ген розташовується на довгому плечі хромосоми 17 (17q21.33), правіше на +1245 пар нуклеотидів Sp1-зв'язувального сайту. Sp1-поліморфізм (міжнародний код rs1800012) впливає на зміну нормального співвідношення альфа1- і альфа2-ланцюгів колагену 1-го типу внаслідок посилення транскрипційної активності і синтезу альфа1-ланцюга. Цей поліморфізм зумовлений заміною залишку гуанідину (G) на залишок тимідину (T) у першому інтроні гена COL1A1 (G→T). Отже, утворюються три різні генотипи: гомозиготи G/G, гетерозиготи G/T і гомозиготи T/T. Така мутація є важливою, оскільки вона впливає на розпізнавання їхнього сайту зв'язування фактора транскрипції Sp1, таким чином впливаючи на експресію гена COL1A1. Цей поліморфізм детально досліджували у зв'язку з остеопорозом і визначили, що мінорний алель T помірно пов'язаний зі зниженою мінеральною щільністю кісткової тканини та підвищеним ризиком переломів [18].

Мета дослідження: визначення прогностичної значущості поліморфізму rs1800012 гена проколагену 1-го типу альфа (α) 1 COL1A1 і клініко-анамнестичних стигм неспецифічної дисплазії сполучної тканини як факторів, пов'язаних з розвитком піхвового пролапсу в українській популяції.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Для реалізації поставленої мети було проведено дослідження поліморфізму у локусі rs1800012 гена COL1A1 у 120 пацієток. Середній вік жінок на час обстеження становив $52,2 \pm 2,4$ року.

До основної групи увійшли 60 пацієток із піхвовим пролапсом III, IV ступенів, який потребував оперативної корекції, з них: 22 пацієнтки з неспроможністю тазового дна та гістеректомією з приводу міоми матки в анамнезі (у 9 пацієток верифіковано апікальний пролапс, у 5 – урогенітальні розлади та стресове нетримання сечі та у 8 – поєднання симптоматики) і 28 жінок без гістеректомії, 17 із них – із безсимптомною міомою.

До групи порівняння увійшли 60 жінок, із них 13 жінок з гістеректомією без дисфункції тазового дна.

До діагностичного алгоритму включали фізикальний огляд, збір загального й гінекологічного анамнезу, оцінювання стану тазового дна та урогенітальної дисфункції. Ступінь вираженості пролапсу тазового дна оцінювали за класифікацією POP-Q (Pelvic Organ Prolapse Quantification), запропонованою Міжнародним товариством з нетримання сечі – ICS.

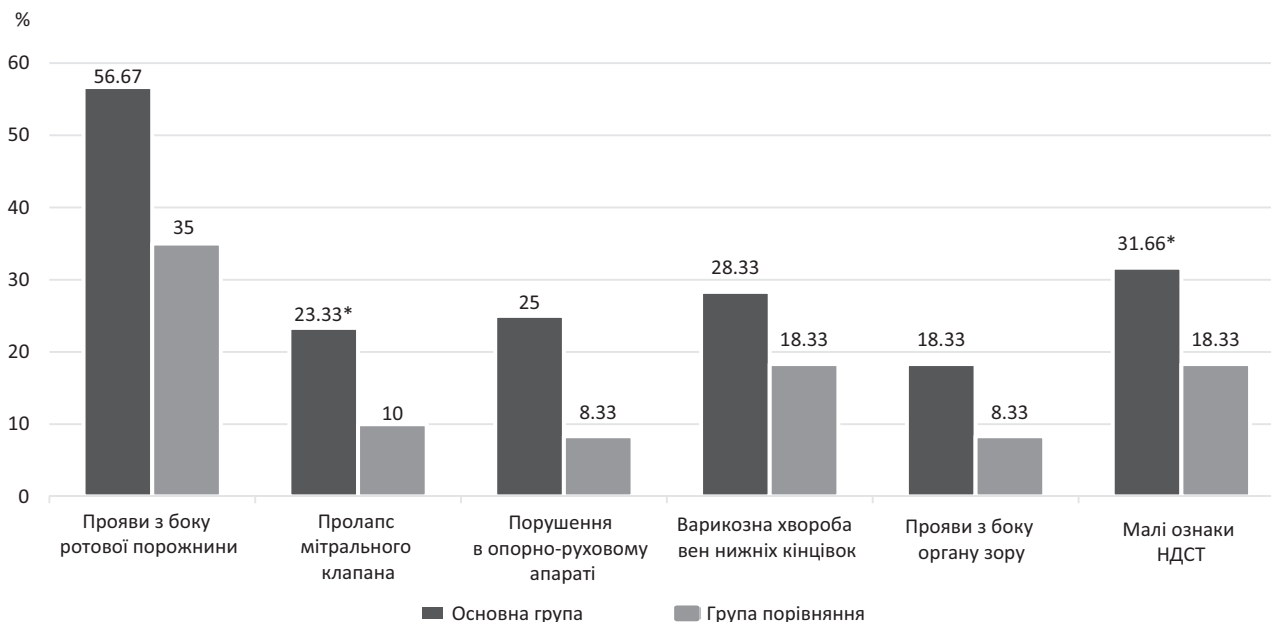


Рис. 1. Екстрагенітальна патологія, пов'язана із ознаками НДСТ (n=120), %

Примітка. * – Різниця статистично значуща щодо даних групи порівняння, $p < 0,05$.

Критеріями включення до дослідження були: вік пацієнок від 45 до 55 років, піхвовий пролапс, згода пацієнтки на участь у дослідженні. Критерії виключення: тяжкі соматичні захворювання, які формували преморбідний фон пацієнтки до операції, відмова пацієнок від участі у дослідженні.

Аналіз поліморфного ДНК-локусу rs1800012 гена COL1A1 проводили методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) у зразках венозної крові обстежених жінок. Дослідження виконували у лабораторії імунології та молекулярної біології Науково-дослідного інституту експериментальної та клінічної медицини Національного медичного університету імені О. О. Богомольця.

Для визначення поліморфізму досліджуваного гена виконували ПЛР з використанням TaqMan® Assays rs1800012 фірми Thermo Scientific. Дослідження проводили у 20 мкл реакційної суміші, що містила 10 мкл TaqMan® Universal PCR Master Mix, 0,5 мкл 40 TaqMan® Assays, 7,5 мкл вільної від нуклеаз води та 2 мкл ДНК (10 нг).

ПЛР проводили в ампліфікаторі Applied Biosystems™ 7500 Real-Time PCR Systems із додержанням відповідного до протоколу температурного режиму реакції. Алелі, наявні у зразку, ідентифікували шляхом вимірювання флуоресценції на каналах дослідження FAM та VIC.

Статистичний аналіз було проведено у середовищі статистичного програмування R (r-project.org, ver. 4.0). Для оцінювання можливого впливу клінічних факторів, а також поліморфізму rs1800012 гена COL1A1, був застосований метод однофакторного аналізу хі-квадрат. Багатофакторний аналіз був проведений з використанням бінарної логістичної регресії для розрахунку відношення шансів. Статистично значущими вважали результати за $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Під час аналізу клініко-анамнестичних даних у жінок обох досліджуваних груп виділено низку факторів екстрагенітальної патології із урахуванням можливого зв'язку з недиференційованою дисплазією сполучної тканини – НДСТ (рис. 1) й імовірного ризику розвитку дисфункції тазового дна, серед яких:

- прояви з боку ротової порожнини: високе і «го-тичне» піднебіння, порушення прикусу, розщеплення язичка, скошеність підборіддя, пародонтоз, які верифіковано в основній групі у 34 (56,67%) спостереженнях проти 21 (35,00%) у групі порівняння, причому у 3 (5,00%) жінок пародонтоз поєднувався із глосоднією,
- пролапс мітрального клапана – у 14 (23,33%) проти 6 (10,00%) відповідно,
- варикозна хвороба вен нижніх кінцівок – у 17 (28,33%) проти 11 (18,33%) відповідно,
- порушення в опорно-руховому апараті (деформація грудної клітки, сколіоз, кіфоз, плоскостопість, син-, полі-, арахнодактилія, гіпермобільність суглобів) – у 15 (25,00%) проти 5 (8,33%) відповідно,
- міопія у поєднанні із астигматизмом чи без нього, епікант, нетипово широко або близько розташовані очі – в 11 (18,33%) проти 5 (8,33%) відповідно,
- фенотипові «малі» ознаки НДСТ (доліхоцефалія, коротка шия, викривлення носової перегородки, високий зріст, астенична тілобудова, знижена еластичність шкіри, стрії, гемангіоми, ластовиння, рудий колір волосся тощо) – у 19 (31,66%) проти 11 (18,33%) відповідно.

Слід підкреслити, що в 11 жінок виявлено поєднання щонайменше трьох із перерахованих вище ознак. І що цікаво: у 7 із них відзначено виконання гістеректомії в анамнезі.

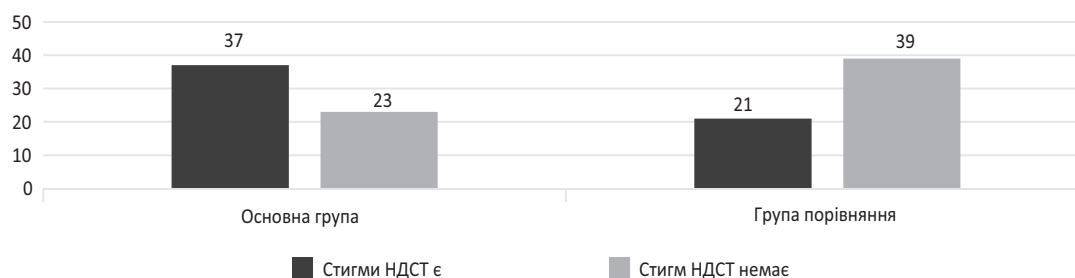


Рис. 2. Поширеність фенотипових ознак НДСТ серед пацієнток досліджуваних груп (n=120), %

Примітки: $\chi^2 = 8,5428$, $p = ,003469$ (результат вважається статистично значущим при $p < ,05$).

Розподіл пацієнток у досліджуваних групах з урахуванням наявності хоча б однієї із зазначених вище ознак у поєднанні із «малими» фенотиповими ознаками НДСТ представлено на рис. 2.

Отримані результати демонструють, що наявність клініко-анамнестичних стигм НДСТ збільшує ризик пролапсу тазових органів у 3 рази (OR (Odds ratio) = 3,788; 95% CI (Confidence Interval): 1,664–8,624, статистична значущість – 0,002, коефіцієнт регресії – 1,332).

Розподіл пацієнток у досліджуваних групах з урахуванням генотипу поліморфного варіанта rs1800012 гена COL1A1 представлено у таблиці.

Поширеність поліморфізму rs1800012 гена проколагену 1-го типу альфа (α) 1 COL1A1 представлено на рис. 3: у варіанті гомозиготи (ТТ) у даному дослідженні його виявлено в основній групі у 8 (13,33%) зразках і тільки у 2 (3,33%) – в групі порівняння. Поліморфізм у варіанті гетерозиготи (GT) в основній групі представлений у 19 (31,67%) зразках, і тільки у 12 (20,00%) – у групі порівняння.

Був проведений багатофакторний аналіз з використанням бінарної логістичної регресії для розрахунку відношення шансів: наявність гетерозиготного поліморфізму збільшує ризик пролапсу удвічі (OR=2,400; 95% CI: 1,230–6,633, статистична значущість – 0,040, коефіцієнт регресії – 0,875), наявність гомозиготного поліморфізму – утричі (OR=3,275; 95% CI: 1,300–19,969, статистична значущість – 0,030, коефіцієнт регресії – 1,186).

Еволюція уявлень щодо генезу матково-піхвового пролапсу демонструє розвиток наукових положень від поняття про фактори, що сприяють зростанню вну-

трішньочеревного тиску, до більш глибоких неврогенних та гормональних і метаболічних механізмів [19]. В останні роки наукові публікації визначають гіпоестрогенемію, зростання індексу маси тіла, вагінальні пологи як незалежні предиктори, проте зберігаються суперечності щодо вірогідності розвитку пролапсу статевих органів у жінок, які не народжували, за відсутності пошкодження м'язово-фасціальних структур тазового дна за адекватного гормонального фону.

На сьогодні у літературних джерелах доведено є роль НДСТ у розвитку та прогресуванні пролапсу тазових органів й патологічних станів у післяопераційний період у пацієнток із постгістеректомічним пролапсом статевих органів [19, 20]. Представлено дані щодо ролі морфофункціональних розладів сполучної тканини, які у тих чи інших умовах реалізуються різноманітними клінічними варіантами ускладнень та супроводжуються порушенням регенерації тканин, фіброзом, хронізацією атрофічних процесів та імунopatологічними станами [19, 21].

У даному дослідженні підтверджено асоціацію клініко-анамнестичних ознак НДСТ із розвитком пролапсу тазових органів ($p = ,003469$). Їхня наявність є предиктором розвитку цього стану, адже збільшує ризик пролапсу тазових органів більше ніж утричі (OR= 3,788; 95% CI: 1,664–8,624), ймовірно, за умови дії супутніх факторів (вік менопаузального переходу, вагінальні пологи з високим паритетом, гістеректомія, високий індекс маси тіла тощо).

Водночас існуючі на сьогодні генетико-епідеміологічні дослідження чітко демонструють наукові по-

Поширеність генотипів поліморфного варіанта rs1800012 гена COL1A1 серед пацієнток з дисфункцією тазового дна (n=120), абс. число (%)

Генотип	Основна група, жінки із фенотиповими ознаками НДСТ, n=37	Основна група, жінки без фенотипових ознак НДСТ, n=23	Основна група, n=60	Група порівняння, жінки із фенотиповими ознаками НДСТ, n=21	Група порівняння, жінки без фенотипових ознак НДСТ, n=39	Група порівняння, n=60
GG	20 (54,05)	13 (56,52)	33 (55,00)*	14 (66,67)	32 (82,05)	46 (76,67)
GT	12 (32,43)	7 (30,43)	19 (31,67)*	6 (28,57)	6 (15,38)	12 (20,00)
TT	5 (13,51)	3 (13,04)	8 (13,33)*	1 (4,76)	1 (2,56)	2 (3,33)
Алелі						
G	52 (70,27)	33 (71,73)	85 (70,83)*	24 (75,00)	70 (89,74)	94 (85,45)
T	22 (29,73)	13 (28,26)	35 (29,17)*	8 (25,00)	8 (10,26)	16 (14,54)

Примітка. * – Різниця статистично значуща щодо даних групи порівняння, $p < 0,05$.

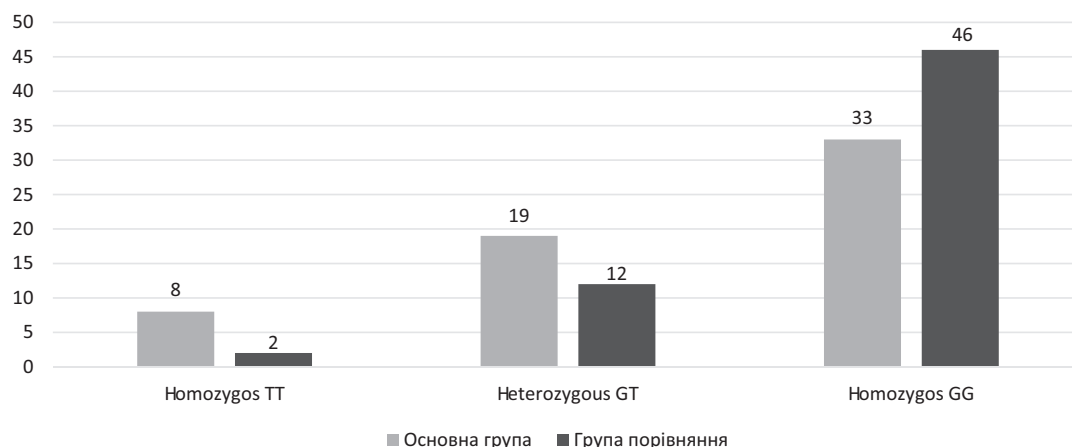


Рис. 3. Частота генотипів rs1800012 гена проколагену 1-го типу альфа (α) 1 COL1A1 серед пацієнток досліджуваних груп, n=120, %

Примітки: $\chi^2 = 7,3199$; $p = ,025734$ (результат вважається статистично значущим при $p < ,05$)

ложення взаємодії генетичних предикторів (мутацій або поліморфних алелів) та факторів внутрішнього середовища у генезі пролапсу статевих органів. Зв'язок поліморфізму rs1800012 гена проколагену 1-го типу альфа (α) 1 COL1A1 із піхвовим пролапсом встановлено у кількох великих дослідженнях [22–24].

У мета-аналізі даних: п'ять досліджень повідомили про зв'язок rs1800012 з анатомічним пролапсом тазових органів (OR=1,33; 95% CI: 1,02–1,73) у бразильській, ізраїльській, польській, італійській та корейській популяціях [25]. Ще одне дослідження повідомило про зв'язок того самого поліморфізму зі стресовим нетриманням (OR=2,09; 95% CI: 1,35–3,22) [26, 27]. Але генетична варіація є фактором ризику і може сприяти фенотиповій мінливості популяції лише у приблизно половині випадків [28].

Зазначені вище дані узгоджуються із результатами цього дослідження в українській популяції, де різниця у частоті цього поліморфізму між основною групою, куди увійшли пацієнтки з пролапсом, у тому числі після гістеректомії з приводу міоми, та групою порівняння, куди увійшли жінки без ознак неспроможності тазового дна, є статистично значущою ($p = ,025734$) і демонструє зростання ризику розвитку даного ускладнення у 2,4 раза при гетерозиготному поліморфізмі (OR=2,400; 95% CI: 1,230–6,633) та у 3,3 раза – при гомозиготному поліморфізмі (OR=3,275; 95% CI: 1,300–19,969).

Отримані дані продемонстрували роль мінорного алеля T у ризику розвитку пролапсу тазових органів. При цьому при співставленні аналізу клініко-анамнестичних даних і генетичних досліджень встановлено, що частота виявлення гетерозиготного варіанта поліморфізму rs1800012 гена COL1A1 у жінок із ознаками НДСТ домінує і в основній групі (31,67%), і у групі порівняння (20,00%). Результати цього дослідження співпадають із проведеними раніше генетичними дослідженнями, де у популяції Західної Європи частота алеля T становить 18–21%, Центральної та Східної Європи – 13–15%.

Ці дані дають можливість припустити, що визначені ознаки НДСТ на передопераційному етапі під

час планування гістеректомії можуть бути оцінені як додатковий фактор ризику післяопераційного пролапсу. Це дасть можливість обґрунтовано застосовувати превентивні інтраопераційні і післяопераційні заходи. Окрім того, визначення цих ознак не потребує додаткових економічних витрат, що робить можливим його рутинне використання на етапі передопераційного планування гістеректомії.

Проте дане дослідження мало обмеження, яке слід урахувати під час інтерпретації результату, позаяк учасників у ньому відносно мало для епідеміологічного дослідження. Для подальшого спостереження потрібна більша вибірка. Ще однією перспективою є підтвердження гіпотези щодо ролі морфофункціональних порушень структури сполучної тканини при визначенні рецептів мРНК кодуючих структурних і регуляторних генів волокон позаклітинного матриксу у фібробластах зразків піхви, взятих інтраопераційно під час оперативної корекції пролапсу.

ВИСНОВКИ

Установлено асоціацію поліморфізму rs1800012 у гені COL1A1 ($p = ,025734$) і клініко-анамнестичних стигм недиференційованої дисплазії сполучної тканини ($p = ,003469$) із розвитком пролапсу тазових органів, що є свідченням значущості генетичних змін й ремодуляції сполучної тканини в етіології генітального пролапсу.

Наявність стигм недиференційованої дисплазії сполучної тканини збільшує ризик пролапсу тазових органів у 3 рази (OR = 3,788; 95% CI: 1,664–8,624), поліморфізму rs1800012 у гені COL1A1 – у 2 рази при гетерозиготному варіанті (OR=2,400; 95% CI: 1,230–6,633) і у 3 рази – при гомозиготному варіанті (OR=3,275; 95% CI: 1,300–19,969). Це визначає доцільність використання даних маркерів як предикторів пролапсу тазових органів у передопераційному діагностичному алгоритмі при матково-піхвовому пролапсі й гістеректомії для обґрунтування превентивних інтраопераційних і післяопераційних заходів.

Відомості про авторів

Проценко Ольга Миколаївна – канд. мед. наук, доц., кафедра акушерства та гінекології № 1, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м Київ. *E-mail: proshchenko777@gmail.com*
ORCID: 0000-0002-2187-4562

Говсєєв Дмитро Олександрович – д-р мед. наук, проф., завідувач, кафедра акушерства та гінекології № 1, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ. *E-mail: nm.proffkom@gmail.com*
ORCID: 0000-0001-9669-0218

Information about the authors

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

ORCID: 0000-0002-2187-4562

Govseev Dmytro O. – MD, PhD, DSc, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology N1, Bogomolets National Medical University, Kyiv. *E-mail: nm.proffkom@gmail.com*

ORCID: 0000-0001-9669-0218

ПОСИЛАННЯ

- Islam RM, Oldroyd J, Rana J, Romero L, Karim MN. Prevalence of symptomatic pelvic floor disorders in community-dwelling women in low and middle-income countries: a systematic review and meta-analysis. *Int Urogynecol J.* 2019;30(12):2001-11. doi: 10.1007/s00192-019-03992-z.
- Banakhovich RM, Akimova KB, Parienko KO, Vdovichenko OA. Analysis of extragenital factors in the development of recurrence of genital prolapse. *Zaporizhzhya Med Zhurn.* 2014;86(5):82-4.
- González Palanca SJ, González Veiga EJ, Palmeiro Fernández G, Domínguez Salgado JC, Mariño Méndez H, Varela Ponte C. Long-term results of genital prolapse surgery with polypropylene mesh. *Actas Urol Esp (Engl Ed).* 2019;43(5):254-61. doi: 10.1016/j.acuro.2018.12.002.
- Thompson H. On irritability of the bladder. *Lancet.* 1854;63:637-8.
- Friedman T, Eslick GD, Dietz HP. Risk factors for prolapse recurrence: systematic review and meta-analysis. *Int Urogynecol J.* 2018;29(1):13-21. doi: 10.1007/s00192-017-3475-4.
- Lince SL, van Kempen LC, Vierhout ME, Kluivers KB. A systematic review of clinical studies on hereditary factors in pelvic organ prolapse. *Int Urogynecol J.* 2012;23(10):1327-36. doi: 10.1007/s00192-012-1704-4.
- Samimi P, Jones SH, Giri A. Family history and pelvic organ prolapse: a systematic review and meta-analysis. *Int Urogynecol J.* 2021;32(4):759-74. doi: 10.1007/s00192-020-04559-z.
- Li L, Sun Z, Chen J, Zhang Y, Shi H, Zhu L. Genetic polymorphisms in collagen-related genes are associated with pelvic organ prolapse. *Menopause.* 2020;27(2):223-9. doi: 10.1097/GME.0000000000001448.
- Abulaizi A, Abula A, Ababaikeli G, Wan X, Du R, Zhakeer A. Identification of pelvic organ prolapse risk susceptibility gene SNP locus in Xinjiang women. *Int Urogynecol J.* 2020;31(1):123-30. doi: 10.1007/s00192-019-04039-z.
- Ashikari A, Miyazato M, Kimura R, Oshiro T, Saito S. Is collagen type III α -1 polymorphism a risk factor for pelvic organ prolapse in Japanese women? (E-Poster presentation). In: Conference Paper International Continence Society, Gothenburg, 2019. p. 136.
- Batista NC, Bortolini MAT, Silva RSP, Teixeira JB, Melo NC, Santos RGM, et al. Collagen I and collagen III polymorphisms in women with pelvic organ prolapse. *Neurourol Urodyn.* 2020;39(7):1977-84. doi: 10.1002/nau.24447.
- Niu K, Chen X, Lu Y. COL3A1 rs1800255 polymorphism is associated with pelvic organ prolapse susceptibility in Caucasian individuals: Evidence from a meta-analysis. *PLoS One.* 2021;16(4):e0250943. doi: 10.1371/journal.pone.0250943.
- Teixeira FH, Fernandes CE, do Souto RP, de Oliveira E. Polymorphisms rs1800255 from COL3A1 gene and the risk for pelvic organ prolapse. *Int Urogynecol J.* 2020;31(1):73-8. doi: 10.1007/s00192-019-03965-2.
- Chen C, Hill LD, Schubert CM, Strauss JF, 3rd, Matthews CA. Is laminin gamma-1 a candidate gene for advanced pelvic organ prolapse? *Am J Obstet Gynecol.* 2010;202(5):505. doi: 10.1016/j.ajog.2010.01.014.
- Chen J, Li L, Lang J, Zhu L. Common variants in LAMC1 confer risk for pelvic organ prolapse in Chinese population. *Hereditas.* 2020;157(1):26. doi: 10.1186/s41065-020-00140-2.
- Campeau L, Gorbachinsky I, Stancill J, Rohazinski J, Andersson KE. Characterization of SNPs within the MMP-1 promoter region in women with and without POP [Internet]. In: Conference paper 8th International Continences Society Annual Meeting. 2011 Aug 31, Glasgow. Glasgow; 2011. Available from: https://www.researchgate.net/publication/296407605_characterization_of_snps_within_the_mmp-1_promotor_region_in_women_with_and_without_pop.
- Paula MVB, Lira Júnior MAF, Monteiro VCESC, Souto RP, Fernandes CE, Oliveira E. Evaluation of the fibulin 5 gene polymorphism as a factor related to the occurrence of pelvic organ prolapse. *Rev Assoc Med Bras (1992).* 2020;66(5):680-6. doi: 10.1590/1806-9282.66.5.680.
- Jin H, Evangelou E, Ioannidis JP, Ralston SH. Polymorphisms in the 5' flank of COL1A1 gene and osteoporosis: meta-analysis of published studies. *Osteoporos Int.* 2011 Mar;22(3):911-21. doi: 10.1007/s00198-010-1364-5.
- Akter F, Gartoulla P, Oldroyd J, Islam RM. Prevalence of, and risk factors for, symptomatic pelvic organ prolapse in Rural Bangladesh: a cross-sectional survey study. *Int Urogynecol J.* 2016;27(11):1753-9. doi: 10.1007/s00192-016-3038-0.
- Potapov VO, Banakhovich RM, Zolotar'ov DL, Akimova KB, Echin AV. The role of dysplasia of healthy tissue in the development of recurrence of genital prolapse. *Tauride Med-Biol Bulletin.* 2012;15(2):166-9.
- Fang G, Hong L, Liu C, Yang Q, Zhang Q, Li Y, et al. Oxidative status of cardinal ligament in pelvic organ prolapse. *Exp Ther Med.* 2018;16(4):3293-302. doi: 10.3892/etm.2018.6633.
- Feiner B, Fares F, Azam N, Auslender R, David M, Abramov Y. Does COL1A1 SP1-binding site polymorphism predispose women to pelvic organ prolapse? *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct.* 2009;20(9):1061-5. doi: 10.1007/s00192-009-0895-9.
- Rodrigues AM, Girão MJ, da Silva ID, Sartori MG, Martins Kde F, Castro Rde A. COL1A1 Sp1-binding site polymorphism as a risk factor for genital prolapse. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct.* 2008;19(11):1471-5. doi: 10.1007/s00192-008-0662-3.
- Ferrari MM, Rossi G, Biondi ML, Viganò P, Dell'utri C, Meschia M. Type I collagen and matrix metalloproteinase 1, 3 and 9 gene polymorphisms in the predisposition to pelvic organ prolapse. *Arch Gynecol Obstet.* 2012;285(6):1581-6. doi: 10.1007/s00404-011-2199-9.
- Cartwright R, Kirby AC, Tikkinen KA, Magera A, Thiagamoorthy G, Rajan P, et al. Systematic review and metaanalysis of genetic association studies of urinary symptoms and prolapse in women. *Am J Obstet Gynecol.* 2015;212(2):199.e1-24. doi: 10.1016/j.ajog.2014.08.005.
- Skorupski P, Król J, Starega J, Adamiak A, Jankiewicz K, Rechberger T. An alpha-1 chain of type I collagen Sp1-binding site polymorphism in women suffering from stress urinary incontinence. *Am J Obstet Gynecol.* 2006;194(2):346-50. doi: 10.1016/j.ajog.2005.07.034.
- Sioutis D, Economou E, Lambrinou-daki I, Tsamadias V, Creatsa M, Liapis A. Sp1 collagen I A1 polymorphism in women with stress urinary incontinence. *Int Urogynecol J.* 2011;22(7):835-9. doi: 10.1007/s00192-011-1372-9.
- Norton P, Milsom I. Genetics and the lower urinary tract. *Neurourol Urodyn.* 2010;29(4):609-11. doi: 10.1002/nau.20908.
- Hisata K, Nishizawa K, Unno A, Tokit AA. Type I collagen gene polymorphism. *Nihon Rinsho.* 2004;62(2):186-9.

Стаття надійшла до редакції 30.05.2023. – Дата першого рішення 05.06.2023. – Стаття подана до друку 03.07.2023

Біоценоз піхви та сучасні підходи до корекції вагінальних дисбіозів (Огляд літератури)

О. В. Горбунова, Х. В. Зарічанська, О. С. Щербінська, І. П. Нецкар, І. В. Ярова

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

У сучасному світі важливо розуміння взаємодії макро- та мікроорганізмів у нормі та під час хвороби. Саме біотоп піхви відіграє надважливу роль в організмі жінки та є відзеркаленням загального стану її здоров'я. Урогенітальна ендогенна мікрофлора не статична, вона є макропопуляцією, яка постійно змінюється. У цій популяції кількість визначених типів мікроорганізмів коливається у межах змін умов середовища їхнього перебування.

Мікрофлора піхви змінюється протягом різних періодів життя жінки, а саме – перинатального, пізнього неонатального, препубертатного, пубертатного, репродуктивного та постменопаузального, а також менструального циклу, щодоби і щогодини. Здатність коменсальних мікроорганізмів охороняти регіон від вторгнення власної мікрофлори з інших порожнин і мікрофлори статевого партнера є унікальною. Ураховуючи загальну світову тенденцію до зростання поширеності, вірулентності та резистентності мікроорганізмів до традиційних методів антисептичної терапії, а також появу нових видів мікроорганізмів, відзначається стійка тенденція до зростання інфекційної захворюваності, у тому числі на інфекції, що передаються статевим шляхом.

Дисбіозом вважають якісні та кількісні порушення відповідного біотопу нормофлори. Поширеність бактеріального вагінозу згідно з даними офіційної статистики становить 10–35% серед всіх пацієнток з патологічними вагінальними виділеннями. Мінливість вагінального мікробіому широко вивчають у світі, вона залежить від багатьох факторів, а саме – гормонального фону організму жінки, її дієти, особливостей сечовипускання та дефекації, менструацій, гігієнічних процедур та інфекцій.

Однією з ключових ланок патогенезу вагінальних інфекційних захворювань є здатність бактерій утворювати біоплівки, що являють собою мікробні асоціації. Для інфекцій, зумовлених плівкоутворюючими штамами патогенних та умовно-патогенних мікроорганізмів, характерні атиповий перебіг, недостатня ефективність антибіотикотерапії та нерідко – перехід у хронічну форму або носійство. Тому розуміння механізмів утворення, структури та регуляції життєдіяльності біоплівок допомагають у вирішенні проблем, які пов'язані зі здоров'ям людини.

Всесвітня організація охорони здоров'я рекомендує оцінювати вагінальний мікробіом за критеріями *Hay–Ison*. Визначення рН секрету піхви також допомагає встановити вид вагінального дисбіозу. Клінічна терапія включає два основних етапи лікування: антисептичні заходи та відновлення власного вагінального мікробіому. Часто ці два етапи терапії проводять одночасно. Також важливе значення має корекція рН вагінального секрету.

Ключові слова: мікрофлора піхви, вагінальні дисбіози, типи вагінальних біоценозів, біоплівки, діагностика вагінальних дисбіозів, критерії *Hay–Ison*, лікування вагінальних інфекцій.

Biocenosis of the vagina and modern approaches to the correction of vaginal dysbiosis (Literature review)

O. V. Gorbunova, Kh. V. Zarichanska, O. S. Shcherbinska, I. P. Netskar, I. V. Iarova

In the modern world it is important to understand the interaction of macro- and microorganisms in normal conditions and during illness. It is the biotope of the vagina that plays an extremely important role in a woman's organism and it reflects the general state of woman's health. Urogenital endogenous microflora is not static, it is a constantly changing macropopulation. In this population the number of specific types of microorganisms fluctuates within the limits of changes in the conditions of their environment.

The microflora of the vagina changes during different periods of a woman's life, namely during perinatal, late neonatal, prepupal, pubertal, reproductive and postmenopausal periods, as well as the menstrual cycle, daily and hourly. The ability of commensal microorganisms to protect the region from the invasion of their own microflora from other cavities and the microflora of the sexual partner is unique. Considering the general global trend towards the increase in prevalence, virulence and resistance of microorganisms to traditional methods of antiseptic therapy, as well as the appearance of new types of microorganisms, a steady trend towards an increase in infectious diseases, including sexually transmitted infections, is determined.

Dysbiosis is considered qualitative and quantitative violations of the corresponding biotope of the normal flora. According to official statistics, the prevalence of bacterial vaginosis is 10-35% among all patients with pathological vaginal discharge. The variability of the vaginal microbiome is widely studied in the world and depends on many factors, namely the hormonal background of a woman's organism, her diet, the characteristics of urination and defecation, menstruation, hygienic procedures and infections. One of the key links in the pathogenesis of vaginal infectious diseases is the ability of bacteria to form biofilms, which are microbial associations. Infections caused by film-forming strains of pathogenic and opportunistic microorganisms are characterized by an atypical course, insufficient effectiveness of antibiotic therapy, and often transition to a chronic form or carriage. Therefore, understanding the mechanisms of formation, structure and regulation of vital activities of biofilms helps in solving problems related to human health.

The World Health Organization recommends evaluating the vaginal microbiome according to the Hay – Ison criteria. Determining the pH of vaginal secretions also helps to establish the type of vaginal dysbiosis. Clinical therapy includes two main stages of treatment: antiseptic measures and restoration of one's own vaginal microbiome. Often, these two stages of therapy are carried out simultaneously. Correcting the pH of the vaginal secretion is also important.

Keywords: *vaginal microflora, vaginal dysbiosis, types of vaginal biocenoses, biofilms, diagnosis of vaginal dysbiosis, Hay – Ison criteria, treatment of vaginal infections.*

Сьогодні важливо розуміння взаємодії макро- та мікроорганізмів у нормі та під час хвороби. Саме біотоп піхви відіграє надважливу роль в організмі жінки та є віддзеркаленням загального стану її здоров'я. Ураховуючи загальну світову тенденцію до зростання поширеності, вірулентності та резистентності мікроорганізмів до традиційних методів антисептичної терапії, а також появу нових видів мікроорганізмів, відзначається стійке зростання інфекційної захворюваності, у тому числі на інфекції, що передаються статевим шляхом.

Безліч факторів негативно впливають на здоров'я людини у сучасному світі: зміни способу життя, екологічні чинники, генетичні, епігенетичні фактори тощо. Це своєю чергою знижує загальний та місцевий імунітет, що дає шанси для розвитку неспецифічних вагінальних мікст-інфекцій. Тому виникають нові виклики для медиків-науковців та практикуючих лікарів щодо ведення жінок із вагінальними інфекціями у різні вікові періоди життя.

Основні визначення

На сьогодні вже добре відомо, що мікрофлора піхви є унікальною та індивідуальною і знаходиться у балансі з мікрофлорою кишечника. Пасаж лактофлори починається у ротовій порожнині, та найбільше лактобацил накопичується у фекаліях людини. Заселення піхви лактобацилами відбувається з дистального відділу кишечника. Урогенітальна ендогенна мікрофлора не є статичною. Вона є макропопуляцією, яка постійно змінюється. У цій популяції кількість визначених типів мікроорганізмів коливається у межах змін умов середовища їхнього перебування. Урогенітальна ендогенна мікрофлора, або урогенітальна ендогенна мікробіота, існує на певній ділянці і є певним біотопом.

Біотоп – це ділянка середовища локалізації ендогенної мікрофлори, що характеризується однорідними умовами існування [1].

Ендогенна мікрофлора даного конкретного біотопу становить його *мікробіоценоз*, або *мікробіоту*. У сечостатевої системі є *вагінальний* і *уретральний* біотопи [1].

Ендогенну мікрофлору можна поділити на *облігатну* (резидентну, постійну, автохтонну) і *факультативну* (транзиторну, непостійну, алохтонну).

Облігатна, або резидентна, флора є постійною і претендує на назву нормальної. Її взаємини з макроорганізмом формуються на одному з різновидів симбіозу – *мутуалізмі* (від лат. *mutuus* – взаємний), який передбачає взаємну вигоду зі спільного співіснування макро- і мікроорганізмів. При цьому мікроорганізми живуть у певному біотопі, не завдаючи шкоди макроорганізму (відсутність факторів патогенності), і забезпечують колонізаційну резистентність у даному біотопі [1].

Основними критеріями, за якими мікроорганізм відносять до облігатної (резидентної) мікрофлори, є наявність майже у 100% популяції здорових жінок і від-

сутність патогенності, навіть умовної. При цьому властивості слизових оболонок зазнають постійних змін, які зумовлені гормонами, дієтою, сечовипусканням, дефекацією, менструацією, гігієнічними процедурами та інфекціями. Варіабельність і поліморфність мікрофлори піхви змушують багатьох дослідників у всьому світі переглядати основну термінологію та відходити від традиційної назви «нормальна мікрофлора» [1].

Колонізаційна резистентність визначається як сукупність механізмів, які надають індивідуальну та анатомічну стабільність нормальній мікрофлорі і запобігають заселенню організму сторонніми мікроорганізмами, тобто реалізують мікробіцидні та фунгіцидні властивості [1].

Основні механізми колонізаційної резистентності:

- блокування рецепторів адгезії для сторонніх мікроорганізмів;
- конкуренція з останніми за харчові субстанції;
- стимуляція рухливості епітелію слизових оболонок і процесів їхнього оновлення;
- продукування коротколанцюгових жирних кислот, перекисів, бактеріоцинів, лізоциму та інших антимікробних субстанцій;
- детоксикація ксенобіотиків (у тому числі мікробного походження) за рахунок їхньої адсорбції або біологічної трансформації;
- індукування імунної відповіді на вторгнення патогенних мікроорганізмів;
- продукування стимуляторів імуногенезу і активаторів фагоцитарної і ферментативної активності;
- непрямий (зовнішній) антагонізм або пригнічення персистентних характеристик алохтонних мікроорганізмів [1].

Мікрофлора піхви змінюється протягом усього життя (*препубертатний період, репродуктивні роки і постменопауза*), менструального циклу, а також щодоби і щогодини [2, 3].

Здатність коменсальних мікроорганізмів унеможливити потрапляння власної мікрофлори з інших порожнин і мікрофлори статевого партнера є унікальною [1].

Дисбіозом вважають якісні та кількісні порушення відповідного біотопу нормофлори.

Основні етапи формування біоценозу піхви Перинатальний період

У дівчаток до народження й у перші години життя слизова оболонка піхви складається в основному з 3–4 шарів плоского епітелію проміжного типу. Разом з тим із плацентарного кровотоку або з молоком матері епітеліальні клітини отримують дози естрогенів і прогестерону, під дією яких можуть синтезувати глікоген, а отже, підтримувати життєдіяльність молочнокислих бактерій.

Через 3–4 год неонатального періоду у піхві виявляють лактобацили, біфідобактерії і коринебактерії, а також поодинокі кокові елементи. У цей період посилюється десквамація епітелію і відбувається помутнін-

ня слизу піхви. З плином часу лактофлора виробляє і накопичує молочну кислоту, кислотно-лужний баланс піхви дівчинки стає кислим (рН = 4,0–4,5).

Разом з лактобактеріями слизову оболонку піхви захищають біфідобактерії. Вони перешкоджають впливу патогенних і умовно-патогенних мікроорганізмів та їхніх токсинів на слизову оболонку піхви, стимулюють утворення інтерферону й вироблення лізоциму. Доза імуноглобулінів класу G (IgG), отриманих дівчатками від матері через плаценту, сприяє їхній високій резистентності до запальних захворювань будь-якої локалізації [4].

Пізній неонатальний період

Рівень естрогенів в організмі дівчинки знижується протягом 10 днів після народження. У цей період відбувається так званий статевий криз і можуть з'явитися менструальноподібні виділення з піхви приблизно у 10% новонароджених дівчаток. Епітеліальні клітини втрачають здатність до проліферації та синтезу глікогену. До кінця першого місяця життя вагінальний епітелій становлять базальні й парабазальні клітини. Реакція вагінального вмісту стає лужною, рН зростає до 7,0–8,0. Зникають лактобактерії та біфідобактерії, епітелій стає тонким і уразливим, у піхві починає переважати кокова й бацилярна мікрофлора [4].

Препубертатний період

З двох місяців життя і до настання менархе у нормі у піхві виявляють:

- епідермальний стафілокок (84%);
- дифтероїди (80%);
- бактероїди й пептококи (76%);
- пептострептококи (56%);
- еубактерії (32%);
- гарднерели (32%, у дівчаток шкільного віку);
- мікоплазми (9%, головним чином у пацієток до 9 років) [4].

Слід звернути увагу, що виявлення лактобацил у біотопі піхви у препубертатний період життя жінки не характерно.

Пубертатний період

Нові зміни у структурі вагінального епітелію відбуваються після 9 років: посилення проліферації; дозрівання; накопичення глікогену. З 10 років у зв'язку із заселенням піхви лактобацилами рН-показники середовища знову зміщуються до кислих. У 12 років лактофлора переважає у мазках у здорових дівчаток. У 13–14 років рН вмісту піхви остаточно стає кислим у зв'язку з розмноженням лактобацил і дозріванням епітелію піхви під впливом естрогенів. Після 14 років кількісний і якісний склад нормальної мікрофлори піхви відповідає параметрам жінок репродуктивного віку.

Тому у здорової дівчинки мікроекологія піхви – це складна багатокомпонентна гормонально залежна система, стан якої взаємопов'язаний з імуниними особливостями організму й визначається функціональним станом яєчників, концентрацією лактофлори, рівнем рН вагінального вмісту і станом місцевого імунітету [4].

Репродуктивний період

У нормі у біоценозі піхви переважають лактобацили (*Lactobacillus spp.*), кількість яких становить 10^6 – 10^9 КУО/мл (колонієутворювальних одиниць на 1 мілілітр) та відповідає 95–98% усієї мікрофлори піхви. *Lactobacillus spp.* метаболізують молочну кислоту й перекис водню, перешкоджаючи розмноженню умовно-патогенних мікроорганізмів. У здорових жінок рН вагінального вмісту становить 3,8–4,5, що зумовлено продукуванням лактобацилами молочної кислоти.

До складу нормальної мікрофлори піхви у невеликій кількості (не більше 10^5 КУО/мл, тобто 5–10%) можуть входити *Gardnerella vaginalis*, *Mycoplasma hominis*, анаеробні бактерії роду *Mobiluncus* та інші. За умов наявності у піхві нормальної загальної бактеріальної маси на рівні 10^6 – 10^9 КУО/мл співвідношення анаеробної флори до аеробної становить 10:1 (табл. 1). Фізіологічні рівні естрогенів регулюють функціональний стан епітелію піхви, в тому числі забезпечують накопичення глікогену, і таким чином реалізують його протекторну дію [5].

Таблиця 1

Кількісний і якісний склад нормальної мікрофлори піхви у жінок репродуктивного віку (Л. В. Кудрявцева, 2001)

Мікроорганізми	Кількість, КУО/мл (колонієутворювальних одиниць в 1 мл)	Мікроорганізми	Кількість, КУО/мл (колонієутворювальних одиниць в 1 мл)
Мікроаерофільні бактерії: <i>Lactobacillus spp.</i> <i>Gardnerella vaginalis</i>	10^7 – 10^9 10^6	Облігатно-анаеробні грамнегативні бактерії: <i>Bacteroides spp.</i> <i>Porphyromonas spp.</i> <i>Fusobacterium spp.</i>	10^3 – 10^4 До 10^3 До 10^3
Облігатно-анаеробні грамположитивні бактерії: <i>Lactobacillus spp.</i> <i>Bifidobacterium spp.</i> <i>Clostridium spp.</i> <i>Mobiluncus spp.</i> <i>Peptostreptococcus spp.</i>	10^7 – 10^9 10^3 – 10^7 До 10^4 До 10^4 10^3 – 10^4	Факультативно-анаеробні грамположитивні бактерії: <i>Corynebacterium spp.</i> <i>Staphylococcus spp.</i> <i>Streptococcus spp.</i> Enterobacteriaceae <i>Mycoplasma hominis</i> <i>Ureaplasma urealyticum</i> <i>Mycoplasma fermentas</i> Дріжджоподібні гриби роду <i>Candida</i>	10^4 – 10^5 10^3 – 10^4 10^4 – 10^5 10^4 – 10^5 10^3 10^3 До 10^3 10^4
Загальна бактеріальна маса			10^6 – 10^9

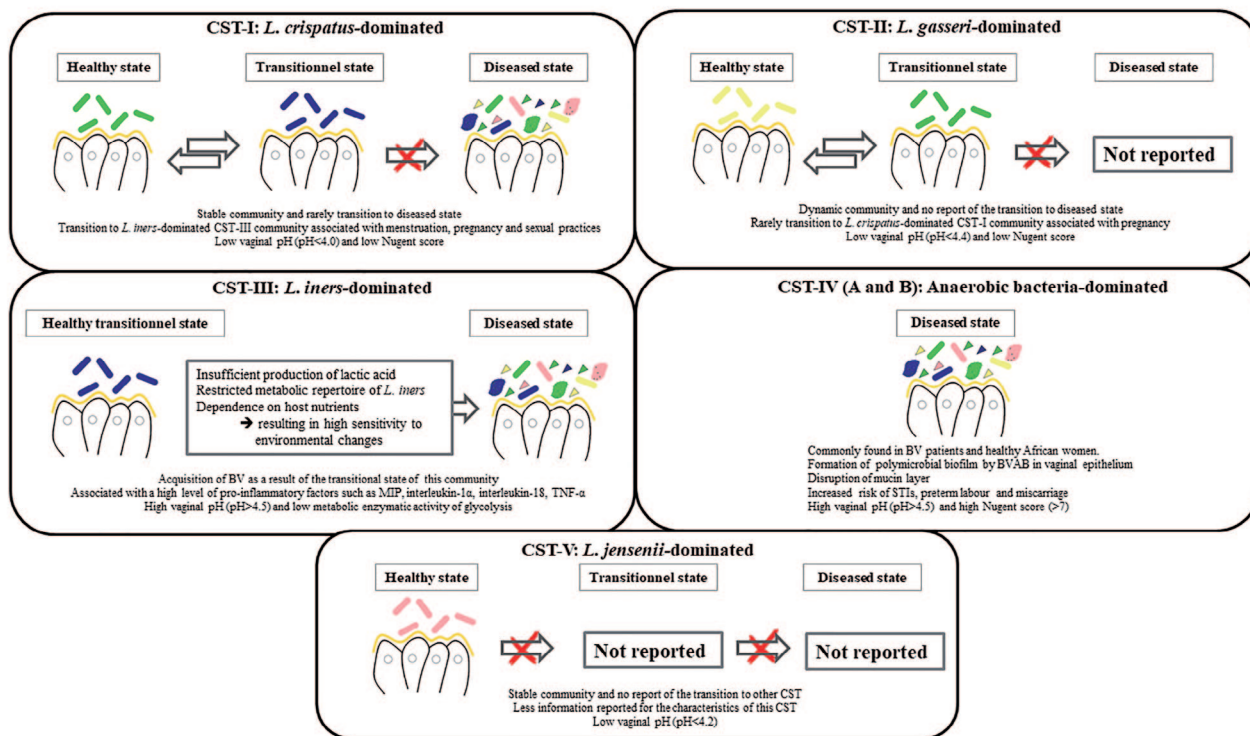


Рис. 1. Вагінальний мікробіом жінок репродуктивного віку: 5 основних типів [8]

У піхві можуть існувати 20 видів лактобактерій. Найчастіше виявляють 4 види: *L. crispatus*; *L. jensenii*; *L. gasseri*; *L. iners*. При цьому активніше продукують перекис водню *L. crispatus* і *L. jensenii* порівняно з *L. iners* (95% проти 5–15%). Тому мікробіологічними передумовами розвитку бактеріального вагінозу (БВ) є домінування *Lactobacillus iners* [6].

Основні типи вагінальних мікробіомів [5]

За сучасними уявленнями виділяють 5 основних типів вагінального мікробіому залежно від домінування різних видів мікроорганізмів (рис.1.)

Якщо переважає *L. crispatus*, *L. gasseri*, *L. jensenii* (типи I, II, V відповідно) – ймовірність розвитку вагінальних дисбіозів набагато нижча, ніж за домінування *L. iners* або Anaerobic bacteria (типи III, IV).

Особливості біоценозу піхви у постменопаузі

Гіпоестрогенний стан призводить до стоншення багат шарового плоского епітелію піхви, його сухості, диспареунії, рецидивних запальних процесів. Мікрофлора піхви характеризується значним зменшенням кількості лактобактерій і збільшенням – патологічних мікроорганізмів. Як наслідок, у перименопаузальний період урогенітальні розлади реєструють у 30% жінок; у віковій групі 55–60 років – у 50%; до 65 років уже 2/3 жінок відчувають урогенітальний дискомфорт; після 70 років майже у кожній жінки спостерігались окремі симптоми урогенітальних розладів [4].

Тому протягом життя жінки мікробіоценоз піхви змінюється. Для пренубертатного періоду та постменопаузи більш характерна змішана вагінальна мікро-

флора, на відміну від репродуктивного періоду жінки, коли домінують лактобацили, як схематично представлено на рис. 2.

Мінливість вагінальної флори відповідно до етнічної приналежності

Сучасні дослідження доводять, що вагінальні мікробіоми різняться у жінок різних регіонів, а також між жінками різних етнічних груп, які проживають в одній географічній зоні [7].

За допомогою піросеквенування мікробіоти безсимптомних північноамериканських жінок було встановлено, що у вагінальному біотопі американок монголоїдної та європеїдної рас переважали лактобактерії, на відміну від латиноамериканок і афроамериканок, у яких домінування лактобактерій відзначали лише у 60% жінок [8].

Крім того, кавказькі та азіатські жінки, як правило, мають високий рівень *L. crispatus* і більш низький рівень *L. iners* порівняно з африканськими жінками [8].

У вагінальній мікробіоті жінок європейського походження переважають лактобацили, на відміну від афроамериканських жінок, у яких частіше виявляють змішану вагінальну мікрофлору, що містить *Mycoplasma hominis*, *Aerococcus*, *L. iners* і численні анаероби, включаючи грам-позитивні анаеробні коки та бактерії, асоційовані з БВ, або БВ-асоційовані бактерії: *Gardnerella vaginalis*, *Atopobium vaginae*, *Prevotella amnii*, *Sneathia*, *Megasphaera* [9].

Рівень рН піхви також відрізняється між расовими групами. Афроамериканки та латиноамериканки мали рН піхви вищий (4,7 і 5,0 відповідно), ніж вважається нормою (<4,5) [9].

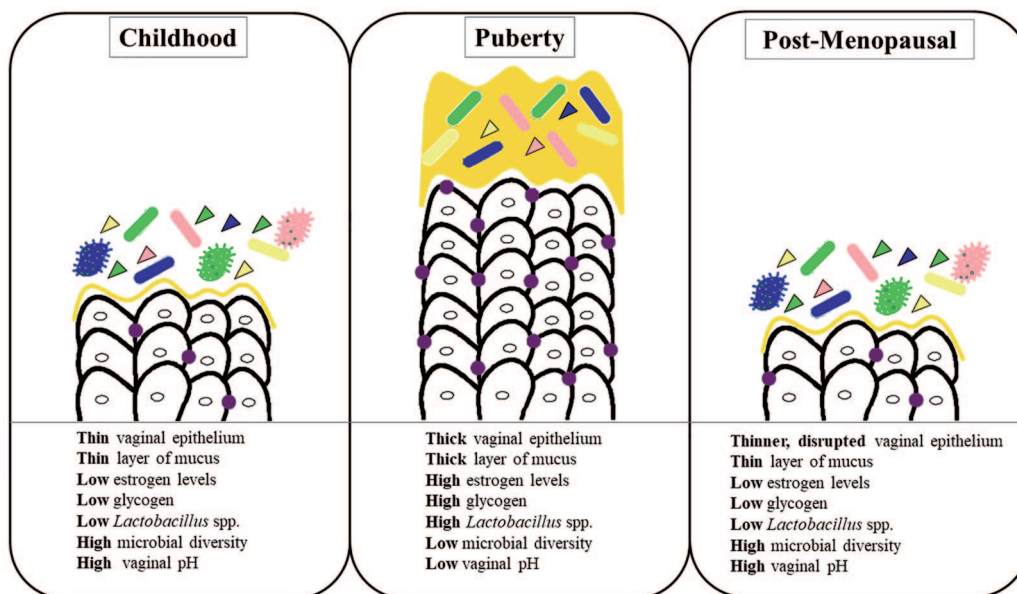


Рис. 2. Мінливість вагінальної флори протягом життя [8]

Зміни біоценозу піхви протягом менструального циклу

Дослідження 2012 р. встановили, що деякі мікробні співтовариства іноді змінюються за короткий період часу, а інші були відносно стабільними, у тому числі спільноти, у яких відсутня значна кількість *Lactobacillus*

spp. (рис. 3). У рамках дослідження було змодельовано залежність біоценозу піхви від різних факторів, проби брали двічі на тиждень протягом 16 тиж. У результаті було з'ясовано, що менструації мають найбільш негативний вплив на стабільність мікробних популяцій, а сексуальна активність – меншою мірою, на відміну від

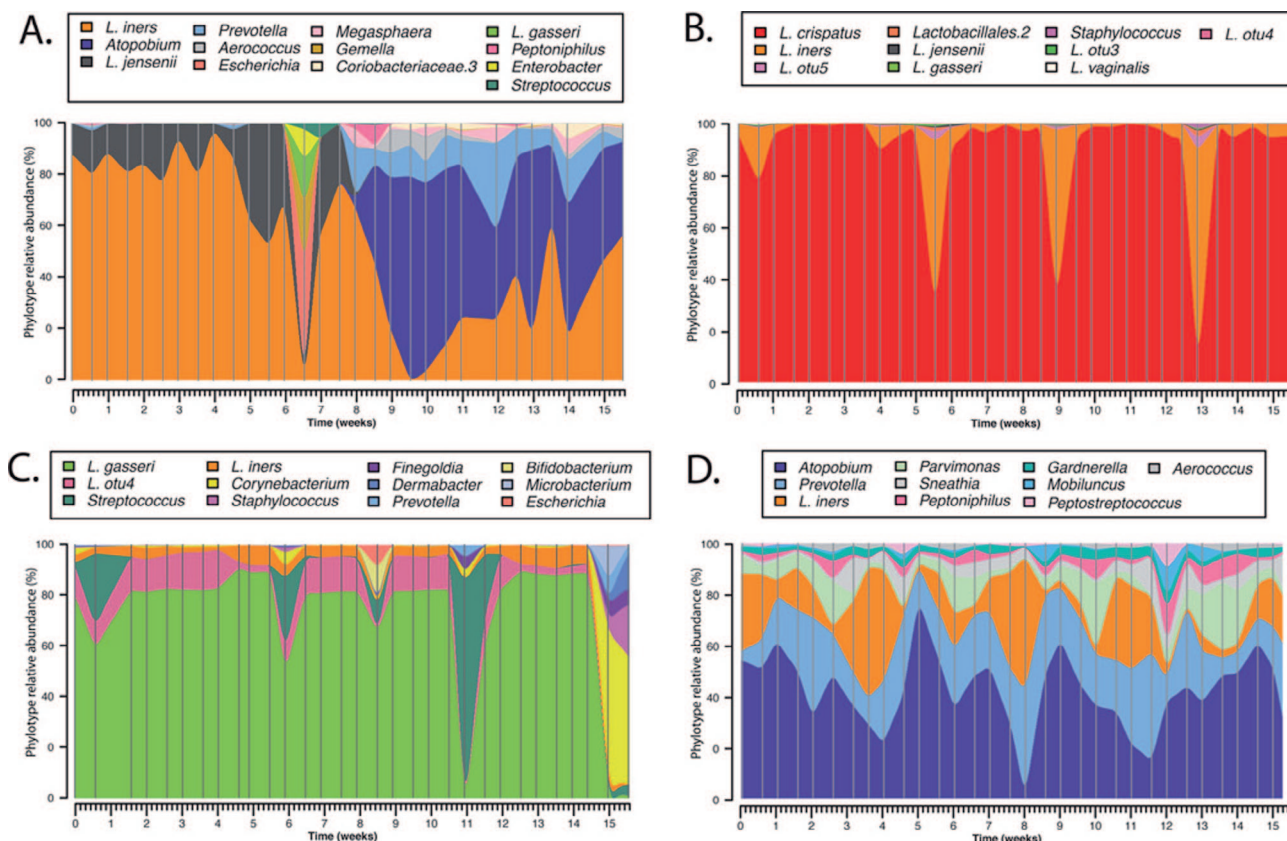


Рис. 3. Періодичні зміни біоценозу піхви [7]

типових повідомлень. З іншого боку, періоди менструального циклу з високим рівнем естрогенів або естрогенів та прогестерону були пов'язані з більш високою стабільністю мікробних асоціацій [7].

Залізо є важливим фактором росту для більшості бактерій, а збільшення його надходження посилює реплікацію багатьох патогенів (рис. 4). Зростання рівня *G. vaginalis* може бути пов'язано з доступністю заліза під час менструації. В організмі людини велика частина заліза міститься ізольовано у гемоглобін еритроцитів і лактоферині, наявних у слизових оболонках.

Один з механізмів насичення залізом мікроорганізмів є лізис клітин, наприклад еритроцитів. *G. vaginalis* продукує токсин – вагінолізин. Експерименти з вивчення розвитку *G. vaginalis* продемонстрували, що ця бактерія не може існувати в умовах, що обмежують надходження заліза, але вона може використовувати джерела заліза, а саме – гемоглобін, і може продукувати сидерофори, що свідчить про її добре адаптовану здатність накопичувати залізо з навколишнього середовища. Тому сплески розмноження *G. vaginalis* збігаються з менструаціями [7].

Біоплівки

Однією з ключових ланок патогенезу вагінальних інфекційних захворювань є здатність бактерій утворювати біоплівки (*biofilm*), що являють собою мікробні асоціації. У них бактерії знаходяться у внутрішньоклітинному матриці, що складається з муцину та інших сполук. Концентрація деяких мікроорганізмів у цьому конгломераті може досягати 10^{11} КУО/мл [10].

Бактерії всередині біоплівок менш уразливі. Частина мікробного пулу, розташована у поверхневих шарах біоплівки, відрізняється зниженою метаболічною активністю, що дає мікроорганізмам більше шансів вижити під час дії антисептичних засобів. Мікроорганізми у біоплівках стійкіші порівняно з планктонними культурами до впливу різних стресових факторів: лімітації субстратів, зміни рН, окиснення активними формами кисню.

Під час формування біоплівки, що складається з екзополімерних речовин, бактерії отримують додатковий захист від біоцидів, антибіотиків, антитіл, поверхнево активних речовин, бактеріофагів, фагоцитів, ультрафіолетового випромінювання, висушування. Мікроорганізми, які здатні до плівкоутворення, мають додаткові гени та є носіями *плазмід*, які роблять їх стійкими до більшості антибіотиків.

Плазмиди – це ДНК-молекули (ДНК – дезоксирибонуклеїнова кислота) маленьких розмірів, які відокремлюються від клітинних хромосом геномного типу. Вони мають здатність до автономного процесу реплікації. Часто спостерігається процес передачі плазмід від бактерії до бактерії. Плазмиди – це структурні елементи, які є засобом дієвого перенесення генетичної інформації *горизонтальним способом*. В основному плазмиди виявляють у бактеріальних організмах (рис. 5) [10].

Для інфекцій, зумовлених плівкоутворювальними штамами патогенних та умовно-патогенних мікроорганізмів, характерні атиповий перебіг, недостатня ефективність антибіотикотерапії та, нерідко, перехід у хронічну форму або носійство. Тому розуміння механізмів утворення, структу-

ри та регуляції життєдіяльності біоплівок допоможуть у вирішенні проблем, які пов'язані зі здоров'ям людини.

Фактори захисту мікробіоценозу піхви [5]:

- зімкнена статева щілина та волосяний покрив у ділянці лобка та промежини;
- домінування лактобактерій з вираженими протекторними властивостями;
- анатомічна цілісність шийки матки, що дозволяє зберігати високі концентрації факторів місцевого імунітету у густому цервікальному слизі;
- щомісячне «очищення» порожнини матки у результаті менструації.

Фактори ризику розвитку БВ [5]:

- ранній початок статевого життя;
- вільна статева поведінка;
- характер статевого життя;
- особливості особистої гігієни;
- порушення архітекτονіки зовнішніх статевих органів;
- гострий та хронічний стрес;
- порушення у системі загального та/або місцевого імунітетів;
- гормональні зміни у період статевого дозрівання, під час вагітності, після пологів, абортів;
- нейроендокринні захворювання, гіпотиреоз, цукровий діабет, захворювання травного тракту;
- терапія антибіотиками, цитостатиками, кортикостероїдами, противірусними препаратами, променева терапія і т. п.;
- застосування внутрішньоматкових спіралей, особливо у жінок, які не народжували;
- неправильне застосування вагінальних таблеток, сперміцидів, діафрагм і тампонів, які адсорбують кров і створюють оптимальні умови для швидкого розмноження патогенних мікроорганізмів і пригнічення захисних механізмів піхви;
- тісна білізна тощо.

Вплив деяких з них, за бажанням жінки, можна зменшити або зовсім усунути.

Провокувальні фактори [11]:

- переривання вагітності;
- внутрішньоматкові процедури;
- пологові травми;
- механічні, хімічні, термічні чинники, які пошкоджують епітелій слизової оболонки піхви (порушення гігієни, часті спринцювання, введення хімічних протизапальних засобів у піхву).

У багатьох країнах світу зростання запальних захворювань є наслідком міграції населення, урбанізації, зміни статевої поведінки, погіршення екологічної ситуації.

Класифікація вагінального біоценозу (за Є. Ф. Кірюю, 2012) [12]

Відповідно до мікроскопічної картини вагінального мазка розрізняють такі стани мікробіоценозу піхви.

1. Нормоценоз – характеризується домінуванням лактобактерій, відсутністю грамнегативної мікрофло-

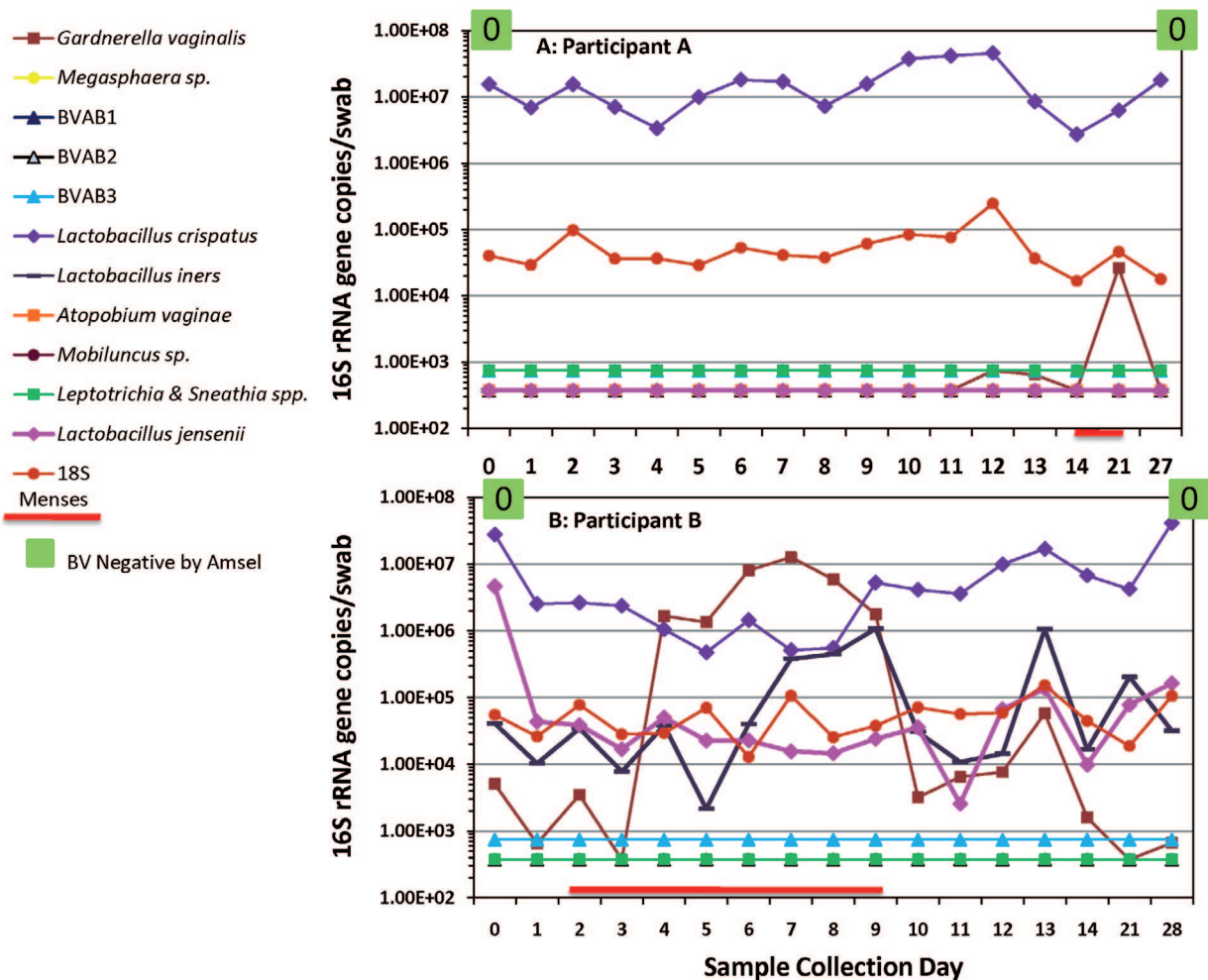


Рис. 4. Зміни біоценозу піхви протягом менструального циклу [18]

ри, спор і міцелію дріжджоподібних грибів, наявності одиничних лейкоцитів і «чистих» епітеліальних клітин. Подібна картина відображає типовий стан нормального біотопу піхви.

2. Проміжний тип – помірна або зменшена кількість лактобактерій, наявність грамположитивних коків, грамнегативних паличок. Виявляють лейкоцити, моноцити, макрофаги, епітеліальні клітини. Є пороговим типом, часто спостерігається у здорових жінок, рідко супроводжується скаргами та клінічними проявами.

3. Дисбіоз піхви, що виражається у незначній кількості або повній відсутності лактобактерій, рясній поліморфній грамнегативній і грамположитивній паличкової та кокової мікрофлорі, наявності «ключових клітин». Кількість лейкоцитів варіабельна, відзначається відсутність або незавершеність фагоцитозу. Відповідає мікробіологічній картині БВ.

4. Вагініт (запальний тип мазка) – полімікробна картина мазка з великою кількістю лейкоцитів, макрофагів, епітеліальних клітин, відзначають виражений фагоцитоз.

Діагноз неспецифічного вагініту встановлюють тільки після виключення найбільш поширених інфекцій, які передаються статевим шляхом.

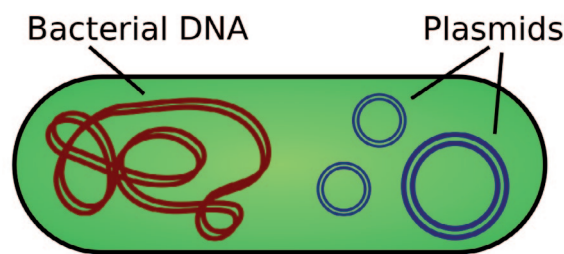


Рис. 5. Будова бактерії, здатної до утворення біоплівки (Адаптовано: <https://www.wikiwand.com/simple/Plasmid>)

Діагностика неспецифічних вульвовагінітів включає чотири основні етапи:

- ✓ **Анамнез:** наявність соматичних захворювань, вживання медикаментозних засобів, особливості статевої поведінки, особистої гігієни, чи не відвідувала пацієнтка екзотичні ендемічні країни, застосовує чи ні контрацептиви, наявність травм та хірургічних втручань тощо.
- ✓ Вимірювання *pH секрету піхви*.
- ✓ Виявлення специфічного неприємного запаху.
- ✓ Дослідження мазків з піхви.

Диференціальна діагностика неспецифічних вагінітів та БВ

Критерій діагностики	Неспецифічний вагініт	Бактеріальний вагіноз
Ідентифікація мікроорганізмів	Corynebacterium spp. Escherichia Enterococcus faecalis Staphylococcus epidermidis Staphylococcus saprophyticus Klebsiella pneumoniae Streptococcus agalactiae Гриби роду Candida	Дисбаланс мікрофлори піхви: загальна кількість бактерій значно зростає, а частка лактобацил значно скорочується Маркери БВ: Atopobium vaginae і Gardnerella vaginalis
Дані цитологічного дослідження	Наявність незрілих базальних та парабазальних клітин свідчить про наявність швидкого оновлення клітин епітелію, що характерне для запального процесу	У цитологічному мазку відсутні незрілі базальні та парабазальні клітини
pH піхви	Зсув у кислий бік	Зсув у лужний бік

На реакцію секрету піхви впливають такі фактори: загальний обмін речовин; характер харчування; запальні захворювання сечостатевої системи; патологічні процеси, що супроводжуються ацидозом або алкалозом крові; кислотність шлунка; функціональна активність каналців нирок.

Відхилення рН піхви у кислий бік свідчить про наявність неспецифічних вагінітів:

- цитолітичного вагініту;
- піхвового лактобациллозу;
- стрептококового вульвовагініту;
- колі-вагініту;
- шигельозного вагініту.

Дуже рідко: туберкульозний вагініт, конділоматозний вагініт, леготрикс-вагініт, амебiaz, стафілококовий вагініт, шистосомоз, емфізематозний вагініт, психосоматичний вагініт [5].

Відхилення рН піхви у лужний бік може свідчити про наявність:

- трихомонозу,
- бактеріального вагінозу,
- десквамативного атрофічного вагініту,
- кишково-піхвових свищів,
- а відсутність лактобацил у мазку також дає змогу у цьому пересвідчитись [5].

У табл. 2 представлено диференціальну діагностику неспецифічних вагінітів та БВ. Очевидно, що реакція вагінального секрету є досить важливим показником, який у сукупності з іншими показниками дозволяє встановити правильний діагноз.

Вплив рН на активність антибіотиків

Установлено, що існує безліч факторів, що впливають на ефективність антибіотиків при різноманітних інфекціях, і рН є одним з таких факторів.

У ході дослідження *in vitro* була вивчена активність 24 антимікробних препаратів проти 6 основних видів патогенів за різних значень рН (від 5 до 8):

- *Escherichia coli* (80–85%),
- *Klebsiella pneumoniae*,
- *Proteus mirabilis*,
- *Enterococcus faecalis*,

- *Staphylococcus saprophyticus* (5–10%),
- *Staphylococcus epidermidis*.

Для оцінювання активності антибіотиків використовували стандартний диско-дифузійний метод і метод серійних мікророзведень [13].

У результаті для 18 з 24 вивчених антибіотиків показник рН відігравав значну роль у загальній активності препарату. Хоча у більшості тестованих препаратів відзначали подібну активність щодо більшості або майже всіх патогенів, кілька антибіотиків мали рН-залежну активність проти певних збудників (табл. 3).

Бактеріальні вагінози

Особливе місце серед вагінальних інфекцій посідають БВ – незапальні ураження піхви, які виникають внаслідок дисбалансу мікрофлори цього біотопу та спричинені посиленням росту переважно облігатно-анаеробних бактерій. Збільшення кількості аеробних і анаеробних бактерій із переважанням останніх пояснює назву «бактеріальний», а відсутність лейкоцитів – «вагіноз» [14].

Частка БВ серед усіх вульвовагінальних інфекцій, за даними різних авторів, становить від 4% до 80% [14–16]. Наприклад, у США поширеність БВ становить 29%, що вважають проміжним рівнем захворюваності на БВ, а в Європі відзначають низький рівень захворюваності на БВ – < 20% [17].

Таблиця 3

Активність антибіотиків залежно від рН середовища (*in vitro*)

Кисла реакція (рН < 7)	Лужна реакція (рН > 7)	Не залежали від рН
Тетрацикліни, нітрофурантоїн та більшість бета-лактамів: пеніциліни, цефалоспорини, карбапенеми і монобактами	Фторхінолони, ко-тримоксазол, аміноглікозиди і макроліди	Сульфаметоксазол, оксацилін, амоксицилін, клавуланова кислота, ванкоміцин, іміпенем і кліндаміцин

Питома вага даного захворювання залежить від етнічних особливостей, екологічних факторів, а також контингенту жінок:

- 10–30% – серед вагітних;
- 17–19% – у групах планування сім'ї;
- 24–40% – серед хворих на ЗПСШ;
- 61–87% – у пацієнок з патологічними виділеннями зі статевих шляхів;
- 62% – у мешканок територій з підвищеним радіаційним фоном [14].

У половини жінок перебіг БВ безсимптомний, у зв'язку з чим визначити його справжню частоту практично неможливо. Але загалом в амбулаторній гінекологічній практиці частота його виявлення коливається у межах 15–19% за даними різних авторів [8, 14, 18].

Поширеність БВ дійсно висока: згідно з даними офіційної статистики її оцінюють у 10–35% серед всіх пацієнок з патологічними вагінальними виділеннями. Більш того, у популяції під час повноцінного обстеження за критеріями Amsel це захворювання можна виявити у кожній четвертій жінки [14, 19].

Мета-аналіз показав підвищення в 1,5 рази відносного ризику реалізації ВПЛ-інфекції (ВПЛ – вірус папіломи людини) у жінок з БВ, а отже, розвитку неоплазії шийки матки [20].

БВ пов'язаний зі значно підвищеними показниками інфікування вірусом простого герпесу, вірусом імунодефіциту людини, папіломавірусом та передачею патогенів, що викликають сифіліс, шанкрод, гонорея, трихомоніаз і хламідіоз [16, 21–24]. Найбільш часто ураження шийки матки спостерігаються у жінок з поєднаною інфекцією нижнього відділу генітального тракту.

Так, у 2018 р. на кафедрі акушерства, гінекології та перинатології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика МОЗ України (нині – Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика МОЗ України) було проведено клінічне дослідження з метою порівняльного аналізу ефективності місцевих та системних антимікотичних препаратів у схемах лікування кандидозного вульвовагініту у поєднанні з дисплазією шийки матки, спричиненою папіломавірусною інфекцією, у жінок на етапах прегравідарної підготовки [25]. У результаті проведеного дослідження було з'ясовано таке:

- симптоми кандидозного вульвовагініту практично зникають через 72 год після початку лікування як місцевими, так і системними антимікотичними препаратами;
- місцева терапія приводить до більш швидкого зникнення симптомів захворювання порівняно з системною терапією;
- рецидиви захворювання через 3 та 6 міс після терапії препаратом системної дії виникають достовірно рідше, ніж після місцевого лікування;
- повна елімінація ВПЛ підтверджена клінічно та лабораторно через 6 міс після лікування препаратом системної дії у 58,0 % пацієнок [25].

Дисбаланс лактобактерій та надмірне зростання рівня представників умовно-патогенної мікрофлори спостерігається у всіх жінок з інтраепітеліальними ураженнями шийки матки.

Бактеріальний вагіноз підвищує сприйнятливість до інфекцій, що передаються статевим шляхом, і негативно впливає на репродуктивне здоров'я жінок.

Наслідки БВ, пов'язані з вагітністю

Стан вагінального мікробіому впливає на перебіг вагітності, пологів, післяпологового періоду та на здоров'я матері та дитини [3, 26].

Порушення біоценозу піхви виявляють у 37–42,4% вагітних [26].

При цьому важливо, що БВ і бактеріальний вагініт можуть бути причиною різних порушень перебігу вагітності:

- передчасного переривання вагітності;
- передчасного розриву плодових оболонок;
- плацентарної дисфункції;
- значного підвищення ризику травм промежини під час пологів [27].

Основні наслідки БВ під час вагітності [28]:

- БВ збільшує ризик передчасного переривання вагітності *більш ніж у 2 рази*;
- на термінах до 20 тиж – *більш ніж у 4 рази*;
- на термінах 20–37 тиж – *на 53%*.

Під час вагітності БВ підвищує ризик передчасних пологів, пізнього викидня, внутрішньоутробної смерті плода, передчасного розриву плодових оболонок, інфекцій амніотичної рідини, хоріоамніоніту, післяабортних і післяпологових інфекцій у цих жінок [27–30].

Ймовірність післяпологових інфекційно-запальних ускладнень вдвічі зростає після агресивної антибіотикотерапії. Без медикаментозних втручань даний показник не перевищує середній для популяції [29, 30].

Сучасні уявлення про патогенез БВ

За однією із сучасних теорій патогенезу БВ на основі проспективного дослідження було з'ясовано наступне. Існує потенційний синергетичний зв'язок між *G. vaginalis*, *P. bivia*, *A. vaginae* [31–34]. Після статевого контакту з наявністю вірулентних штамів *G. vaginalis* ці штами витісняють вагінальні лактобактерії та починають утворювати біоплівку на вагінальному епітелії [35, 36].

Згодом відбувається протеоліз *G. vaginalis*, який сприяє росту *P. bivia*. Ця бактерія виробляє продукт аміаку, який своєю чергою сприяє зростанню *G. vaginalis* і розвитку біоплівки [33, 34]. Потім ці дві бактерії виробляють сіалідазу, яка руйнує біоплівку, і *P. bivia* може, отже, руйнувати шар муцину вагінального епітелію [34, 37]. Після втрати захисного шару слизу відбувається посилення адгезії інших бактерій, асоційованих з БВ, включаючи *A. vaginae*, до полімікробної біоплівки [38]. Роль інших бактерій залишається невідомою [33].

Діагностика БВ

Довгий час основним методом клінічної діагностики БВ залишався метод Амселя (Amsel), який включав вивчення чотирьох критеріїв, а саме:

- 1) біло-сірі вагінальні виділення з неприємним запахом («тухлої риби»);
- 2) рН піхви більше 4,5;

- 3) поява специфічного запаху аміаку при додаванні у пробірку з 10% розчином калію гідроксиду виділень з піхви;
- 4) виявлення «ключових клітин» при мікроскопії мазка виділень із піхви.

Наявність трьох із чотирьох критеріїв дозволяє встановити діагноз БВ.

Недоліками методу є суб'єктивність та відсутність можливості мікроскопії нативного препарату.

Крім того, до клінічних методів належать швидкі експрес-тести, а саме – вимірювання рН та визначення триметиламіну (FemExam), гумова рукавичка для вимірювання рН, дослідження на триметиламін («електронний ніс»), вимірювання сіалідазної активності (BVBlue) та пролін-амінопептидазної активності (Pip Activity TestCard). На практиці експрес-тести широко не використовують через недостатньо високу чутливість та/або специфічність [19].

Хоча сьогодні **метод Ньюджента** вважається «золотим стандартом» у діагностиці БВ, поряд з суттєвими перевагами (висока чутливість, специфічність та ступінь стандартизації) він має низку недоліків: трудомісткість та наявність «проміжного» стану мікробіоценозу; ідентифікація морфотипів є суб'єктивною і залежить від технічного оснащення та кваліфікації спеціаліста [39, 40].

Бали Ньюджента засновані на результатах мікроскопії мазка, забарвленого за Грамом, з оцінкою співвідношення різних морфотипів. Метод включає виявлення трьох бактеріальних морфотипів: грампозитивні палички (морфотип *Lactobacillus*), невеликі грамнегативні та грамваріабельні коки та коккобацили (морфотип *Gardnerella*) та грамнегативні чи грамваріабельні зігнуті палички (морфотип *Mobiluncus*) (табл. 4).

На сьогодні Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) рекомендує оцінювати вагінальний мікробіом за **критеріями Hay-Ison** [41, 42].

Значення критеріїв Hay-Ison також засновані на результатах мікроскопії мазка, забарвленого за Грамом, але дозволяють повніше відобразити стан вагінальної флори, ніж бали Ньюджента, оскільки описують не тільки морфотипи бактерій, асоційованих з БВ, але й інші можливі варіанти порушень мікрофлори піхви [41,43].

Відповідь визначають як ступінь порушення мікрофлори від 0 до 4.

Рівень 0 – епітеліальні клітини, бактерії відсутні.

Таблиця 4

Система підрахунку балів за Ньюджентом

Бали	Морфотип <i>Lactobacillus</i>	Морфотип <i>Gardnerella</i>	Морфотип <i>Mobiluncus</i>
0	Більше 30	0	0
1	5-30	Менше 1	1-5
2	1-4	1-4	Більше 5
3	Менше 1	5-30	
4	0	Більше 30	

Примітка. Відповідь у балах від 0 до 10; 0-3 бали – нормальний стан біоценозу піхви; 4-6 балів – проміжний стан; понад 6 балів – БВ.

Свідчить про нещодавно проведений курс антибіотикотерапії.

Рівень I (Норма) – нормальна вагінальна мікрофлора (домінує морфотип *Lactobacillus*).

Рівень II (Проміжний стан) – змішана бактеріальна флора; наявність лактобацил спільно з морфотипом *Gardnerella vaginalis* та/або *Mobiluncus*.

Рівень III (Бактеріальний вагіноз) – домінує морфотип *Gardnerella vaginalis* та/або *Mobiluncus*; мала кількість чи повна відсутність лактобацил.

Рівень IV – грампозитивні коки; лактобацили не визначено.

Рівень 0, I, IV виявляють у жінок без БВ. Рівень II – проміжний, відсутній у критеріях Амсея. Рівень III відповідає діагнозу БВ за критеріями Амсея [19].

Культуральний метод практично не використовують через складність культивування анаеробних мікроорганізмів, оскільки асоційовані з БВ мікроорганізми – це компоненти нормальної мікрофлори піхви.

Метод аналізу нуклеїнових кислот (метод полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) у реальному часі якісний та кількісний) для діагностики БВ, а саме *Atopobium vaginae*, BVAB2, *Gardnerella vaginalis*, *Leptotrichia/Sneathia* spp., *Megasphaera* spp., і *Mobiluncus* spp., широко використовують у сучасній медичній практиці [37, 42].

Сучасні нанотехнології дозволяють застосовувати для діагностики БВ новий тест, заснований на імунодетекції, який спрямований на сіалідазу [44].

Лікування вагінальних інфекцій

Ураховуючи, що клінічне одужання відповідає зникненню всіх симптомів захворювання, лікування вагінальних інфекцій має бути комплексним, індивідуальним та зосередженим у першу чергу на припиненні проліферації патогенних мікроорганізмів та відновленні нормальної вагінальної мікрофлори. Тому клінічне лікування включає два основних етапи:

- перший – антисептична терапія (використання антибіотиків широкого спектра дії місцево та/або системно),
- другий – відновлення власного вагінального мікробіому.

Часто ці два етапи терапії проводять одночасно. Також важливе значення має корекція рН вагінального секрету.

Можливі шляхи корекції дисбіозів піхви:

- усунення екзогенних і ендогенних причин дисбіозу;
- створення оптимального рН-середовища;
- корекція ендогенної мікробіоти;
- антибактеріальні засоби, за необхідності, а також антимікотичні препарати, антипротозойні засоби, бактеріофаги;
- пре- і пробіотики.

Основні принципи лікування вагінальних інфекцій

- У медичній практиці існує три основних підходи ведення жінок із патологічними вагінальними виділеннями: клінічний, лабораторний, синдромний. *Синдромний підхід* передбачає встановлення діагнозу та призначення лікування з одночасним забором матеріалу для лабораторних досліджень

з метою підтвердження та/або уточнення діагнозу та подальшого контролю лікування

- Лікування має бути етіопатогенетичним
- Застосування препаратів місцевої та системної дії
- Усунення факторів, які знижують імунітет організму
- Одночасне лікування статевого партнера жінки необхідне за наявності рецидивів вагінальних інфекцій
- Утримання від статевого життя на період лікування
- Урахування індивідуальних особливостей (вік, ступінь тяжкості процесу, супутня патологія, алергологічний анамнез тощо)
- Відновлення власної мікрофлори організму.

Доцільно обговорення переваг для лікування вагінальних інфекцій препаратами місцевої та системної дії.

Якщо препарати місцевої дії мають переважне значення для терапії мікст-інфекцій піхви або у разі, коли діагноз невідомий чи не встановлений, то препарати системної дії використовують для лікування специфічних інфекцій, а також як антибіотики широкого спектра дії. Місцеві препарати сприяють досягненню максимальної концентрації антибіотика (у 10–30 разів вище, ніж при пероральному вживанні) саме у місці найбільшого накопичення патогенів з можливістю впливати на біоплівки. З іншого боку, препарати системної дії мають переважне значення для терапії всіх уражених біотопів в організмі [10].

Якщо низька ймовірність розвитку резистентності мікроорганізмів за використання місцевої терапії досягається за рахунок створення максимальної концентрації антисептичного препарату у піхві, то системна терапія зберігає низьку ймовірність розвитку резистентності мікроорганізмів за рахунок мінімальних доз препарату і тривалості лікування, особливо за наявності гострих форм захворювання. Крім того, місцеві препарати застосовують, коли протипоказана або має обмеження системна антибактеріальна терапія. А системні препарати мають переважне значення для лікування рекурентних форм вагінальних інфекцій.

Вимоги до антисептичних препаратів:

- висока протимікробна активність;
- широкий спектр дії стосовно різних форм мікроорганізмів;

- нетоксичність для людини;
- достатні швидкість настання ефекту і тривалість антимікробної дії;
- оптимальні розчинність і поверхнева активність;
- ефективність за наявності органічних речовин;
- доступна ціна;
- можливість впливати на біоплівки.

Щоб знищити біоплівки, асоційовані з БВ, проводять дослідження для вивчення ролі нових агентів, таких, як ДНК-ази, ретроцикліни, антисептики та сполуки рослинного походження для лікування БВ [45]. У клінічних дослідженнях було продемонстровано, що застосування підкислювачів, таких, як вітамін С, або буферних агентів (полікарбофіл або борна кислота) у поєднанні з нітроїмідазолним антибіотиком зменшує виникнення рецидиву БВ потенційно шляхом руйнування вагінальної біоплівки [45].

Препаратами першої лінії для лікування вагінальних дисбіозів є місцеві комплексні препарати широкого спектра дії. Але слід пам'ятати, що тривале безконтрольне вживання антибіотиків, кортикостероїдів, гормональних контрацептивів призводить до виникнення імунodefіциту, збільшення поширеності грибів роду *Candida non-Albicans* та підвищення частоти рецидивів.

Другий етап лікування вагінальних дисбіозів – це відновлення власного мікробіоценозу піхви, основою якого може стати модифікація дієти (мінімум жирів та легкозасвоюваних вуглеводів, багато клітковини та кисломолочних продуктів), а також використання сучасних ефективних пробіотиків, пребіотиків, синбіотиків тощо.

Новий терапевтичний підхід, який модулює вагінальну мікробіоту, включає трансплантацію фекальної мікробіоти у лікуванні різних кишкових розладів і захворювань, а саме – рецидивна інфекція *Clostridium difficile*, псевдомембранозний коліт, запальне захворювання кишечника і синдром подразненого кишечника [46].

Отже, усвідомлення сучасних концепцій щодо мікробіому піхви, процесів його розвитку, мінливості у часі та відповідно до різних факторів, розуміння та широке практичне запровадження ефективних методів діагностики, лікування і профілактики вагінальних дисбіозів допоможуть широкому колу лікарів у вирішенні проблем, пов'язаних зі здоров'ям жінок.

Інформація про авторів

Горбунова Ольга Володимирівна – д-р мед. наук, проф., кафедра акушерства гінекології та перинатології, Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика МОЗ України; тел.: (050) 352-93-98. *E-mail: olga2202@ukr.net, gorbunova.olga2202@gmail.com*

ORCID: 0000-0001-7323-5546

Зарічанська Христина Володимирівна – канд. мед. наук, доц., кафедра акушерства, гінекології та перинатології, Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика МОЗ України; м. Київ

ORCID: 0000-0003-0357-3261

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

ORCID: 0000-0003-4162-7179

Ярова Ірина Валеріївна – аспірантка, кафедра акушерства, гінекології та перинатології, Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ; тел.: (050) 352-93-98. *E-mail: olga2202@ukr.net*

ORCID: 0000-0002-9164-2935

Information about the authors

Gorbunova Olga V. – MD, PhD, DSc, Professor, Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Shupyk National Healthcare University of Ukraine of the Ministry of Health of Ukraine, Kyiv; tel: (050) 352-93-98. E-mail: olga2202@ukr.net, gorbunova.olga2202@gmail.com

ORCID: 0000-0001-7323-5546

Zarichanska Khrystyna V. – MD, PhD, Associate Professor, Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Shupyk National Healthcare University of Ukraine of the Ministry of Health of Ukraine

ORCID: 0000-0003-0357-3261

Shcherbinska Olena S. – MD, PhD, DSc, Associate Professor, Professor, Department of Obstetrics, Gynecology and Fetal Medicine, Shupyk National Healthcare University of Ukraine of the Ministry of Health 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, Shupyk National Healthcare University of Ukraine of the Ministry of Health of Ukraine, Kyiv

ORCID: 0000-0003-4162-7179

Iarova Iryna V. – MD, PhD-student, Shupyk National Healthcare University of Ukraine of the Ministry of Health of Ukraine, Kyiv; tel.: (050) 352-93-98. E-mail: olga2202@ukr.net

ORCID: 0000-0002-9164-2935

ПОСИЛАННЯ

- Bardova KO. Possible ways of correcting disorders in non-specific vulvovaginitis. *Clin Immunol. Allergol. Infectol.* 2016;7(96):23-6.
- Muhleisen AL, Herbst-Kralovetz MM. Menopause and the vaginal microbiome. *Maturitas.* 2016;91:42-50. doi: 10.1016/j.maturitas.2016.05.015.
- Nuriel-Ohayon M, Neuman H, Koren O. Microbial Changes during Pregnancy, Birth and Infancy. *Front Microbiol.* 2016;7:1031. doi: 10.3389/fmicb.2016.01031.
- Gorbunova OV, Voronenko YuV, Shekera OG. Current issues of gynecology in the practice of a family doctor. Study guide for intern doctors and doctors – trainees of institutions (faculties) of post-graduate education. Kyiv; 2020. 256 p.
- Vdovichenko YP, Gorbunova OV, Shkiryak-Nyzhnyk ZA, Zhilka NYa, Zarichanska HV, Ishchenko IV, et al. Modern approaches to the management of patients with bacterial vaginosis. *Methodological recommendations.* Kyiv; 2018. 30 p.
- McMillan A, Dell M, Zellar MP, Cribby S, Martz S, Hong E, et al. Disruption of urogenital biofilms by lactobacilli. *Colloids Surf B Biointerfaces.* 2011;86(1):58-64. doi: 10.1016/j.colsurfb.2011.03.016.
- Ma B, Fomey LJ, Ravel J. Vaginal microbiome: rethinking health and disease. *Annu Rev Microbiol.* 2012;66:371-89. doi: 10.1146/annurev-micro-092611-150157.
- Abou Chacra L, Fenollar F, Diop K. Bacterial Vaginosis: What Do We Currently Know? *Front Cell Infect Microbiol.* 2022;11:672429. doi: 10.3389/fcimb.2021.672429.
- Fettweis JM, Brooks JP, Serrano MG, Sheth NU, Girerd PH, Edwards DJ, et al. Differences in vaginal microbiome in African American women versus women of European ancestry. *Microbiology (Reading).* 2014;160(Pt 10):2272-82. doi: 10.1099/mic.0.081034-0.
- Belousov YuB, Shatunov SM. Resistance of clinical strains of coagulase negative staphylococci. *Klin Pharmacol Therap.* 1994;(3):58-61.
- Harwich MD, Harwich MD Jr, Alves JM, Buck GA, Strauss JF 3rd, Patterson JL, et al. Drawing the line between commensal and pathogenic *Gardnerella vaginalis* through genome analysis and virulence studies. *BMC Genomics.* 2010;11:375. doi: 10.1186/1471-2164-11-375.
- Kumar N, Behera B, Sagiri SS, Pal K, Ray SS, Roy S. Bacterial vaginosis: Etiology and modalities of treatment – A brief note. *J Pharm Bioallied Sci.* 2011;3(4):496-503. doi: 10.4103/0975-7406.90102.
- Castro J, França A, Bradwell KR, Serrano MG, Jefferson KK, Cerca N. Comparative transcriptomic analysis of *Gardnerella vaginalis* biofilms vs. planktonic cultures using RNA-seq. *NPJ Biofilms Microbiomes.* 2017;3:3. doi: 10.1038/s41522-017-0012-7.
- Boyko GB. Bacterial vaginosis: a modern view of the problem. *Ukr Med J.* 2012;5(91):91-3.
- Onderdonk AB, Delaney ML, Fichorova RN. The Human Microbiome during Bacterial Vaginosis. *Clin Microbiol Rev.* 2016;29(2):223-38. doi: 10.1128/CMR.00075-15.
- Bitew A, Abebaw Y, Bekele D, Mihret A. Prevalence of Bacterial Vaginosis and Associated Risk Factors among Women Complaining of Genital Tract Infection. *Int J Microbiol.* 2017;2017:4919404. doi: 10.1155/2017/4919404.
- Kenyon CR, Osbak K. Recent progress in understanding the epidemiology of bacterial vaginosis. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2014;26(6):448-54. doi: 10.1097/GCO.0000000000000112.
- Srinivasan S, Liu C, Mitchell CM, Fiedler TL, Thomas KK, Agnew KJ, et al. Temporal variability of human vaginal bacteria and relationship with bacterial vaginosis. *PLoS One.* 2010;5(4):e10197. doi: 10.1371/journal.pone.0010197.
- Amsel R, Totten PA, Spiegel CA, Chen KCS, Eschenbach D, Holmes KK. Nonspecific Vaginitis: Diagnostic Criteria and Microbial and Epidemiologic Associations. *Am J Med.* 1983;74(1):14-225. doi: 10.1016/0002-9343(83)91112-9.
- Gillet E, Meys JF, Verstraelen H, Boreire C, De Sutter P, Temmerman M, et al. Bacterial vaginosis is associated with uterine cervical human papillomavirus infection: a meta-analysis. *BMC Infect Dis.* 2011; 11:10. doi: 10.1186/1471-2334-11-10.
- Nardis C, Mosca L, Mastromarino P. Vaginal Microbiota and Viral Sexually Transmitted Diseases. *Ann Ig.* 2013;25(5):443-56. doi: 10.7416/ai.2013.1946.
- McClelland RS, Lingappa JR, Srinivasan S, Kinuthia J, John-Stewart GC, Jaoko W, et al. Evaluation of the association between the concentrations of key vaginal bacteria and the increased risk of HIV acquisition in African women from five cohorts: a nested case-control study. *Lancet Infect Dis.* 2018;18(5):554-64. doi: 10.1016/S1473-3099(18)30058-6.
- Kero K, Rautava J, Syrjänen K, Grenman S, Syrjänen S. Association of asymptomatic bacterial vaginosis with persistence of female genital human papillomavirus infection. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2017;36(11):2215-19. doi: 10.1007/s10096-017-3048-y.
- Brotman RM, Shardell MD, Gajer P, Tracy JK, Zenilman JM, Ravel J, et al. Interplay between the temporal dynamics of the vaginal microbiota and human papillomavirus detection. *J Infect Dis.* 2014;210(11):1723-33. doi: 10.1093/infdis/jiu330.
- Gorbunova OV, Zarichanska KhV, et al. Treatment of women with vaginal candidiasis on the background of human papillomavirus infection: comparative aspects. *East Eur Scie J.* 2019;5(45):4-11.
- Liu G-J, Wang B, Zhang Y, Xing G-W, Yang X, Wang S. A Tetraivalent Sialic Acid-Coated Tetraphenylethene Luminescence with Aggregation-Induced Emission Characteristics: Design, Synthesis and Application for Sialidase Activity Assay, High-Throughput Screening of Sialidase Inhibitors and Diagnosis of Bacterial Vaginitis. *Chem Commun.* 2018;54(76):10691-945. doi: 10.1039/C8CC06300A.
- Wilson BA, Thomas SM, Ho M. The Human Vaginal Microbiome, in *Metagenomics of the Human Body.* New York: Springer; 2011, p. 91-115.
- Nelson TM, Borgogna JC, Michalek RD, Roberts DW, Rath JM, Glover ED, et al. Cigarette smoking is associated with an altered vaginal tract metabolomic profile. *Sci Rep.* 2018;8(1):852. doi: 10.1038/s41598-017-14943-3.
- Kairys N, Garg M. Bacterial Vaginosis [Internet]. In: *StatPearls.* Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3945216/>.
- Brown RG, Marchesi JR, Lee YS, Smith A, Lehne B, Kindinger LM, et al. Vaginal dysbiosis increases risk of preterm fetal membrane rupture, neonatal sepsis and is exacerbated by erythromycin. *BMC Med.* 2018;16(1):9. doi: 10.1186/s12916-017-0999-x.
- Alves P, Castro J, Sousa C, Cereija TB, Cerca N. *Gardnerella vaginalis* outcompetes 29 other bacterial species isolated from patients with bacterial vaginosis, using an in vitro biofilm formation model. *J Infect Dis.* 2014;210(4):593-6. doi: 10.1093/infdis/jiu131.
- Schellenberg JJ, Paramel Jayaprakash T, Withana Gamage N, Patterson MH, Vaneechoutte M, Hill JE. *Gardnerella vaginalis* Subgroups Defined by cpn60 Sequencing and Sialidase Activity in Isolates from Canada, Belgium and Kenya. *PLoS One.* 2016;11(1):e0146510. doi: 10.1371/journal.pone.0146510.
- Muzny CA, Blanchard E, Taylor CM, Aaron KJ, Talluri R, Griswold ME, et al. Identification of Key Bacteria Involved in the Induction of Incident Bacterial Vaginosis: A Prospective Study. *J Infect Dis.* 2018;218(6):966-78. doi: 10.1093/infdis/jiy243.

34. Gilbert NM, Lewis WG, Li G, Sojka DK, Lubin JB, Lewis AL. Gardnerella vaginalis and Prevotella bivia Trigger Distinct and Overlapping Phenotypes in a Mouse Model of Bacterial Vaginosis. *J Infect Dis.* 2019;220(7):1099-108. doi: 10.1093/infdis/jiy704.
35. Machado A, Cerca N. Influence of Biofilm Formation by Gardnerella vaginalis and Other Anaerobes on Bacterial Vaginosis. *J Infect Dis.* 2015;212(12):1856-61. doi: 10.1093/infdis/jiv338.
36. Beebout CJ, Eberly AR, Werby SH, Reasoner SA, Brannon JR, De S, et al. Respiratory Heterogeneity Shapes Biofilm Formation and Host Colonization in Uropathogenic Escherichia coli. *mBio.* 2019;10(2):e02400-18. doi: 10.1128/mBio.02400-18.
37. Briselden AM, Moncla BJ, Stevens CE, Hillier SL. Sialidases (neuraminidases) in bacterial vaginosis and bacterial vaginosis-associated microflora. *J Clin Microbiol.* 1992;30(3):663-6. doi: 10.1128/jcm.30.3.663-666.1992.
38. Hardy L, Jespers V, Abdellati S, De Baetselier I, Mwambarangwe L, Musengamana V, et al. A fruitful alliance: the synergy between Atopobium vaginae and Gardnerella vaginalis in bacterial vaginosis-associated biofilm. *Sex Transm Infect.* 2016;92(7):487-91. doi: 10.1136/sextrans-2015-052475.
39. Antonucci F, Mirandola W, Fontana C, Fontana C. Comparison Between Nugent's and Hay/Ison Scoring Criteria for the Diagnosis of Bacterial Vaginosis in WASP Prepared Vaginal Samples. *Clin. Investig. (Lond.).* 2017;7:89-93. doi: 10.4172/Clinical-Investigation.1000116.
40. Nugent RP, Krohn MA, Hillier SL. Reliability of diagnosing bacterial vaginosis is improved by a standardized method of gram stain interpretation. *J Clin Microbiol.* 1991;29(2):297-301. doi: 10.1128/jcm.29.2.297-301.1991.
41. Sherrard J, Wilson J, Donders G, Mendling W, Jensen JS. 2018 European (IUSTI/WHO) International Union against sexually transmitted infections (IUSTI) World Health Organisation (WHO) guideline on the management of vaginal discharge. *Int J STD AIDS.* 2018;29(13):1258-72. doi: 10.1177/0956462418785451.
42. World Health Organization. Guidelines for the Management of Symptomatic Sexually Transmitted Infections. Geneva: WHO; 2021. 216 p.
43. Ison CA, Hay PE. Validation of a simplified grading of Gram stained vaginal smears for use in genitourinary medicine clinics. *Sex Transm Infect.* 2002;78(6):413-5. doi: 10.1136/sti.78.6.413.
44. Rodríguez-Nava C, Cortés-Sarabia K, Avila-Huerta MD, Ortiz-Riaño EJ, Estrada-Moreno AK, Alarcón-Romero LDC, et al. Nanophotonic Sialidase Immunoassay for Bacterial Vaginosis Diagnosis. *ACS Pharmacol Transl Sci.* 2021;4(1):365-71. doi: 10.1021/acspstsci.0c00211.
45. Machado D, Castro J, Palmeira-de-Oliveira A, Martínez-de-Oliveira J, Cerca N. Bacterial Vaginosis Biofilms: Challenges to Current Therapies and Emerging Solutions. *Front Microbiol.* 2016;6:1528. doi: 10.3389/fmicb.2015.01528.
46. DeLong K, Bensouda S, Zulficar F, Zierden HC, Hoang TM, Abraham AG, et al. Conceptual Design of a Universal Donor Screening Approach for Vaginal Microbiota Transplant. *Front Cell Infect Microbiol.* 2019;9:306. doi: 10.3389/fcimb.2019.00306.

Стаття надійшла до редакції 19.06.2023. – Дата першого рішення 29.06.2023. – Стаття подана до друку 21.07.2023

Вагінальний гель PAPILOCARE® – запитання та відповіді

(Продовження. Початок у попередньому номері журналу
«РЕПРОДУКТИВНЕ ЗДОРОВ'Я ЖІНКИ» №4 (67)/2023)

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, що сприяє реалізації захисної функції продукту.
- Гіалуронова кислота і ніосоми кемферолу зі зволожувальною дією для забезпечення еластичності тканин.
- Ніосоми β -глюкану та магнололу, антиоксидантні властивості яких підтримують структуру та природну функціональність шкіри та слизових оболонок.
- Фітосоми *Centella asiatica*, що усувають ураження слизової оболонки.
- Екстракт *Coriolus versicolor* з ефектом реепітелізації та відновлення стосовно 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 стосовно цервіковагінальної зони.

Посилання

1. Instructions for use of Papilocare® [Internet]. 2022. Available from: <https://pharmedio.pl/wp-content/uploads/2022/04/Ulotka-zbiorcza.pdf>.

ЩО ТАКЕ НІСОМА?

Ніосоми – це сферична система доставки ліків, що передбачає інкапсуляцію ліків у везикулі пластинчастої структури, утвореній двома шарами неіонних сурфактантів та холестерину, що забезпечує більш високі можливості щодо проникнення та більш тривалу біодоступність, ніж в інших емульсії, що використовувались раніше [1].

Структурно ніосоми подібні до ліпосом, оскільки і ті і інші утворюються двома шарами ліпідів, однак ні-

осоми більш стабільні за рахунок матеріалів, що використовуються під час їхнього виробництва [1].

Тому ніосоми краще проникають у тканини та забезпечують більш тривалий час вивільнення для різних ліків та інгредієнтів. Їх можна поділити на мономіцелярні та мультиміцелярні. Вони відрізняються за розміром, кількістю подвійних шарів та методами приготування [1].

Посилання

1. Rajera R, Nagpal K, Singh SK, Mishra DN. Niosomes: a controlled and novel drug delivery system. *Biol Pharm Bull.* 2011;34(7):945-53. doi: 10.1248/bpb.34.945.

ЩО ТАКЕ ФІТОСОМИ?

Як і ніосоми, фітосоми – це сферична система доставки речовин, з тією різницею, що вони створені для доставки рослинних екстрактів з терапевтичним ефектом [1].

Стандартизовані рослинні екстракти, їхні фракції та компоненти зв'язуються з фосfolіпідами (переважно з фосфатидилхоліном, основним фосfolіпідом

у живих тканинах) для отримання молекулярноліпідного комплексу, який виглядає як фосфатидилхолін, що огортає рослинний екстракт або компонент. Цей комплекс демонструє краще проникнення у слизову оболонку та профіль біодоступності у випадках, коли його створено для введення у кров [1].

Посилання

1. Kidd PM. Bioavailability and activity of phytosome complexes from botanical polyphenols: the silymarin, curcumin, green tea, and grape seed extracts. *Altern Med Rev.* 2009;14(3):226-46.

ЯКІ ІНГРЕДІЄНТИ ВАГІНАЛЬНОГО ГЕЛЮ PAPILOCARE® МАЮТЬ НІОСОМНУ ТА ФІТОСОМНУ РЕЦЕПТУРУ?

Інгредієнти з ніосомною рецептурою – гіалуронова кислота, кемферол, бета-глюкан та магнолол. Інгредієнт з фітосомною рецептурою – *Centella asiatica* [1]. Інноваційні технології покращують біодоступність зазначених

інгредієнтів на слизовій оболонці шийки матки за рахунок більш глибокого проникнення на базальному рівні та більш повільного вивільнення, що у цілому забезпечує більш тривалий ефект вагінального гелю Papilocare® [2].

Посилання

1. Instructions for use of Papilocare® [Internet]. 2022. Available from: <https://pharmedio.pl/wp-content/uploads/2022/04/Ulotka-zbiorcza.pdf>.
2. Papilocare® vaginal gel. Niosomes and phytosomes. [Internet] 2022. Available from: <https://www.papilocare.com/copia-de-neem>.

У ЧОМУ РІЗНИЦЯ МІЖ ЛІПОСОМОЮ, ФІТОСОМОЮ ТА НІОСОМОЮ?

Принципова відмінність між цими трьома везикулярними системами доставки полягає у тому, що ніосомі та фітосомі зазвичай набагато більш стабільні (оскільки фосфоліпиди у складі ліпосом схильні до окиснювальної деградації), їх простіше готувати та зберігати. Вони також можуть глибше доставляти речовини та мають більш тривалий час вивільнення [1].

Ліпосомі та фітосомі відрізняються за структурою. Активний інгредієнт ліпосом розчиняється у середовищі, що міститься у порожнині везикули, тоді як у фітосомах він є важливою частиною мембрани, при

цьому молекули активного інгредієнта прикріплюються до полярної голови фосфоліпідів за допомогою хімічних зв'язків [1, 2].

Відмінність між ніосомами та ліпосомами полягає в тому, що ніосомі виготовляються з неіонних сурфактантів та холестерину. Більшість сурфактантів мають один гідрофобний хвіст (наприклад додецилсульфат натрію). Ліпосомі складаються з фосфоліпідів, що можуть містити холестерин. Фосфоліпиди мають два гідрофобні хвости [1, 3]. У цілому ніосомі менші, більш стабільні та простіші у приготуванні та зберіганні [3].

Посилання

1. Santos AC, Rodrigues D, Sequeira JAD, Pereira I, Sim es A, Costa D, et al. Nanotechnological breakthroughs in the development of topical phytocompounds-based formulations. *Int J Pharm.* 2019;15(572):118787. doi: 10.1016/j.ijpharm.2019.118787.
2. Deshpande PK, Anupam P, Gothalwal R. Phytosomes: A Novel Drug Delivery System for Phytoconstituents. *J New Biol Reports.* 2014;3(3):212-20.
3. Rajera R, Nagpal K, Singh SK, Mishra DN. Niosomes: a controlled and novel drug delivery system. *Biol Pharm Bull.* 2011;34(7):945-53. doi: 10.1248/bpb.34.945.

ЧИ МІСТИТЬ ВАГІНАЛЬНИЙ ГЕЛЬ PAPILOCARE® КОНСЕРВАНТИ (ЗОКРЕМА ТІОМЕРСАЛ АБО ЙОГО ПОХІДНІ)?

Вагінальний гель Papilocare® не містить тіомерсалу або його похідних. Він містить сорбат калію та бензоат натрію у якості консервантів. Окрім того, він не містить парабенів або ароматизаторів [1].

Посилання: 1. Data in the file.

ЧИ ВХОДИТЬ ГЛЮТЕН ДО СКЛАДУ ВАГІНАЛЬНОГО ГЕЛЮ PAPILOCARE®?

Відповідно до звітів щодо його компонентів, включених до технічного досьє, та результатів аналізу продукту, проведеного нашою лабораторією, до формули вагінального гелю Papilocare® не входить глютен [1].

Посилання: 1. Data in the file.

ДЕ ПУБЛІКУЮТЬСЯ РЕЗУЛЬТАТИ ВИПРОБУВАННЯ PALOMA?

Результати дослідження PALOMA публікувалися у «Журналі захворювань нижніх статевих шляхів» [1], офіційному журналі Американського товариства кольпоскопії та патології шийки матки (ASCCP). «Журнал захворювань нижніх статевих шляхів» є джерелом останніх наукових даних стосовно доброякісних і злоякісних станів шийки матки, піхви, вульви та ануса.

Завданням журналу є сприяння досконалості у сфері охорони здоров'я людей з аногенітальними захворюваннями та захворюваннями, пов'язаними з HPV, створення можливостей для належного інформування медичних працівників, сприяння обміну ідеями, впровадженню стандартів щодо проведення медичних досліджень та публікації їхніх результатів, а також покращенню здоров'я людей в усьому світі.

Посилання

1. Serrano L, López AC, González SP, Palacios S, Dexeus D, Centeno-Mediavilla et al. Efficacy of a *Corioli* 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.

ЯКІ Є ПЕРСПЕКТИВИ ЩОДО ІНШИХ ВИПРОБУВАНЬ/ДОСЛІДЖЕНЬ, ЩО ТРИВАЮТЬ?

Три випробування/дослідження з найбільшим рівнем прогресу:

1. PAPILOBS (NCT04199260) [1]. Обсерваційне дослідження закінчено. Триває підготовка статті. Публікація очікується у 2022 р.

2. PALOMA 2 (NCT:04199078) [2]. Рандомізоване контрольоване дослідження Фази II, випробування

знаходиться на етапі набору пацієнтів. Закінчення очікується у кінці 2023 р.

3. PAPILOCAN (NCT04210336) [3]. Подвійне сліпе рандомізоване контрольоване дослідження, процес набору закінчено, дослідження триває. Закінчення очікується у кінці 2023 р.

Посилання

1. ClinicalTrials.gov. A study aimed at evaluating the effect of PAPILOCARE® vaginal gel on the normalization of cervical cytological changes caused by HPV. (PAPILOBS) NCT 04199260 [Internet]. 2019. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04199260>.

2. ClinicalTrials.gov. A clinical trial to investigate the efficacy of Papilocare gel in the repair of cervical-vaginal mucosa with high-risk lesions caused by HPV [Internet]. (PALOMA2) NCT NCT04199078. 2019. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT04199078>.

3. ClinicalTrials.gov. Clinical Testing and Evaluation of the Efficacy of Papilocare® Vaginal Gel against Cervical Injury Caused by HPV (PAPILOCAN) NCT04210336 [Internet]. 2019. Available courtesy of: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04210336>.

ДЛЯ ЧОГО ЗАСТОСОВУЄТЬСЯ ВАГІНАЛЬНИЙ ГЕЛЬ PAPILOCARE®?

Вагінальний гель Papilocare® показаний для [1]:

- Контролю та сприяння реепітелізації зони трансформації шийки матки з метою запобігання ризику пошкоджень, пов'язаних з HPV (LSIL).
- Додаткового лікування інтраепітеліальних уражень, спричинених HPV.
- Усунення та сприяння реепітелізації уражень цервіковагінальної слизової оболонки.
- Лікування сухості цервіковагінальної слизової оболонки.

- Перебалансування вагінальної мікробіоти.
- Покращання вагінального здоров'я.
- Створення умов для швидкого загоєння уражень, спричинених розчісуванням, пов'язаним з печінням або свербінням.
- Формування захисної плівки, що швидко зменшує подразнення, створюючи сприятливі умови для природного процесу загоєння.

Посилання: 1. Instructions for use of Papilocare® [Internet]. 2022. Available from: <https://pharmedio.pl/wp-content/uploads/2022/04/Ulotka-zbiorcza.pdf>.

ХТО МОЖЕ ЗАСТОСОВУВАТИ ВАГІНАЛЬНИЙ ГЕЛЬ PAPILOCARE®?

Застосування вагінального гелю Papilocare® рекомендується для жінок (вік понад 18 років), інфікованих вірусом папіломи людини (HPV), незалежно від наявності уражень, спричинених вірусом (ASCUS або LSIL) [1].

Посилання: 1. Instructions for use of Papilocare® [Internet]. 2022. Available from: <https://pharmedio.pl/wp-content/uploads/2022/04/Ulotka-zbiorcza.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 припиняється 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. Instructions for use of Papilocare® [Internet]. 2022. Available from: <https://pharmedio.pl/wp-content/uploads/2022/04/Ulotka-zbiorcza.pdf>.

ЯКЩО ПАЦІЄНТКА НРВ-ПОЗИТИВНА, АЛЕ УРАЖЕННЯ ВІДСУТНІ, СКІЛЬКИ ЦИКЛІВ ЛІКУВАННЯ ВАГІНАЛЬНИМ ГЕЛЕМ PAPILOCARE® СЛІД ПРОВЕСТИ ДЛЯ ПРОФІЛАКТИКИ УРАЖЕНЬ ВІД ІНШИХ ТИПІВ НРВ? ЦЕ РАЗОВИЙ ЦИКЛ ЛІКУВАННЯ ЧИ ЙОГО СЛІД ПЕРІОДИЧНО ПОВТОРЮВАТИ (ЩОРОКУ ТА ІН.)?

Уповноважена організація дозволила використовувати препарат для профілактики уражень шийки матки у НРВ-позитивних пацієнток 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 (clinicaltrials.gov NCT04199260) [2] передбачає другий шестимісячний курс лікування відразу після першого циклу для пацієнток, 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. Clinicaltrials.gov. A study to evaluate the effect of PAPILOCARE® vaginal gel on the normalization of cervical cytological changes caused by HPV (PAPILOBS) NCT04199260 [Internet]. 2019. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04199260>
3. Gaslain Y, Cort s 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. International J Gynecol Cancer. 2021;31:A314.

ЯК СЛІД ЗАСТОСОВУВАТИ ВАГІНАЛЬНИЙ ГЕЛЬ PAPILOCARE® ЖІНКАМ, У ЯКИХ ТРИВАЛІСТЬ МЕНСТРУАЛЬНОГО ЦИКЛУ ПЕРЕВИЩУЄ 28 ДНІВ? СПОЧАТКУ 21 ДЕНЬ, А ЩО ПОТІМ?

Жінкам з тривалим менструальним циклом треба застосовувати вагінальний гель Papilocare® протягом 21 дня поспіль. Слід негайно (без перерви) починати застосування препарату і застосовувати його кожні два

дні до початку менструації, припиняти лікування у дні менструації, продовжувати лікування кожні два дні до наступної менструації і так далі, до закінчення періоду, визначеного лікарем [1].

Посилання

1. Papilocare® vaginal gel. Clinical experience and instructions for using Papilocare® vaginal gel [Internet]. 2022. Available from: <https://papilocare.com/en/papilocare-vaginal-gel/>.

ЯКІ ІНСТРУКЦІЇ ЩОДО ЗАСТОСУВАННЯ РЕКОМЕНДУЮТЬСЯ ДЛЯ ЖІНОК У ПЕРІОД ПОСТМЕНОПАУЗИ (БЕЗ МЕНСТРУАЦІЇ)?

Для жінок без менструації періоди відпочинку не потрібні. Після закінчення двадцятидоденного періоду слід починати застосування за альтернативною схемою (без паузи) та продовжувати (без перерви) до закінчення періоду, визначеного лікарем [1].

Рекомендація щодо призупинення лікування вагінальним гелем Papilocare® під час менструації пов'язана з комфортом пацієнтки, а не з наявністю будь-яких клінічних несумісностей [1].

Посилання

1. Instructions for use of Papilocare® [Internet]. 2022. Available from: <https://pharmedio.pl/wp-content/uploads/2022/04/Ulotka-zbiorcza.pdf>.

ЧИ ЗБЕРІГАЄ ВАГІНАЛЬНИЙ ГЕЛЬ PAPILOCARE® СВОЮ ЕФЕКТИВНІСТЬ, НЕЗВАЖАЮЧИ НА ВИТІКАННЯ, ЩО ІНОДІ СПОСТЕРІГАЄТЬСЯ?

Як правило, гель не витікає надмірно, хоча витікання певної кількості гелю є нормальним. Незважаючи на те що у деяких пацієнток може бути відчуття витікання, необхідна та відповідна кількість вагінального гелю Papilocare®, скоріш за все, досягає потрібного місця завдяки ніосомальній технології [1, 2].

Окрім того, ризик витікання нижчий у разі належного застосування продукту. Пам'ятайте, що слід застосовувати продукт перед сном, вводити канюлю у піхву та стискати її знизу вгору до виходу всього вміс-

ту. Після цього канюлю слід виїняти з піхви, стискаючи її для уникнення висмокування щойно уведеного продукту [2].

Нарешті, переваги вагінального гелю Papilocare® було продемонстровано у процесі клінічних випробувань з використанням канюль, аналогічних тим, що є у продажу, з дотриманням згаданих вище інструкцій із застосування. Отже, можна зробити висновок, що кількість гелю, що залишається усередині піхви, є достатньою для забезпечення активності [2].

Посилання

1. Instructions for use of Papilocare® [Internet]. 2022. Available from: <https://pharmedio.pl/wp-content/uploads/2022/04/Ulotka-zbiorcza.pdf>.
2. Data in the file.

ЧИ МОЖЕ ВАГІНАЛЬНИЙ ГЕЛЬ PAPILOCARE® ЗАМІНИТИ ВАКЦИНАЦІЮ У ЯКОСТІ МЕТОДУ ПРОФІЛАКТИКИ? У ЧОМУ ПЕРЕВАГА ВАГІНАЛЬНОГО ГЕЛЮ PAPILOCARE® ПОРІВНЯНО З ВАКЦИНАЦІЄЮ?

Ні, вагінальний гель Papilocare® не є заміною вакцинації, вони мають різні функції та показання. Вакцинація застосовується для первинної профілактики [1], яка не належить до показань для застосування вагінального гелю Papilocare®. Дійсно, вагінальний гель Papilocare® показаний для застосування у HPV-позитивних пацієнток без уражень та для HPV-позитивних пацієнток з ASCUS або LSIL для запобігання та усунення уражень відповідно. Вагінальний гель Papilocare® рекомендується для вакцинованих та невакцинованих жінок [2]. Вони є ідеально сумісними видами лікування [1], оскільки наявні вакцини проти HPV не є терапевтичними.

енток без уражень та для HPV-позитивних пацієнток з ASCUS або LSIL для запобігання та усунення уражень відповідно. Вагінальний гель Papilocare® рекомендується для вакцинованих та невакцинованих жінок [2]. Вони є ідеально сумісними видами лікування [1], оскільки наявні вакцини проти HPV не є терапевтичними.

Посилання

1. World Health Organization. Human papillomavirus (HPV) and cervical cancer [Internet]. Geneva: WHO; 2022. Available from: [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/human-papillomavirus-\(hpv\)-and-cervical-cancer](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/human-papillomavirus-(hpv)-and-cervical-cancer).
2. Instructions for use of Papilocare® [Internet]. 2022. Available from: <https://pharmedio.pl/wp-content/uploads/2022/04/Ulotka-zbiorcza.pdf>.

ЧИ МОЖНА ЗАСТОСОВУВАТИ ВАГІНАЛЬНИЙ ГЕЛЬ PAPILOCARE® ПІСЛЯ КОНІЗАЦІЇ?

На сьогодні дослідження щодо застосування вагінального гелю Papilocare® після конізації відсутні. Однак ми маємо свідчення щодо позитивних результатів клінічної практики від лікарів, які призначали його на індивідуальній підставі у декількох клінічних випадках. Нам відомо, що вони призначають його безпосередньо після конізації, оскільки, урахувавши властивості його компонентів, вагінальний гель Papilocare® сприяє загоєнню слизової оболонки та відновленню вагінальної мікробіоти, забезпечуючи захист від виникнення нових уражень шляхом створення середовища, не придатного для закріплення HPV [1].

посередньо після конізації, оскільки, урахувавши властивості його компонентів, вагінальний гель Papilocare® сприяє загоєнню слизової оболонки та відновленню вагінальної мікробіоти, забезпечуючи захист від виникнення нових уражень шляхом створення середовища, не придатного для закріплення HPV [1].

Посилання: 1. Data in the file.

КОЛИ РЕКОМЕНДУЄТЬСЯ ПОЧИНАТИ ЗАСТОСУВАННЯ ВАГІНАЛЬНОГО ГЕЛЮ PAPILOCARE® ПІСЛЯ ЛАЗЕРНОЇ ТЕРАПІЇ?

Дослідження щодо застосування вагінального гелю Papilocare® після лазерної терапії відсутні. Однак ми маємо свідчення лікарів щодо можливості його призначення після спинення кровотечі [1].

Посилання: 1. Data in the file.

ЧИ МОЖНА ЗАСТОСОВУВАТИ ВАГІНАЛЬНИЙ ГЕЛЬ PAPILOCARE® ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ГЕНІТАЛЬНИХ КОНДИЛОМ?

Вагінальний гель Papilocare® призначений для інтравагінального застосування та для застосування у разі змін у слизовій оболонці. Для лікування кондилом у чоловіків та жінок у деяких країнах доступний гель для зовнішніх статевих органів Papilocare® [1].

Посилання: 1. Data in the file.

ЧИ МОЖНА ЗАСТОСОВУВАТИ ВАГІНАЛЬНИЙ ГЕЛЬ PAPILOCARE® ПІД ЧАС ВАГІТНОСТІ ТА ГРУДНОГО ВИГОДОВУВАННЯ?

Хоча протипоказання щодо застосування вагінального гелю Papilocare® під час вагітності та грудного вигодовування відсутні, ми не маємо клінічних даних стосовно цієї групи населення [1].

У разі вагітності перед застосуванням вагінального гелю Papilocare® необхідно проконсультуватися з лікарем, а використовувати його слід лише під суворим контролем лікаря [1].

Посилання

1. Instructions for use of Papilocare® [Internet]. 2022. Available from: <https://pharmedio.pl/wp-content/uploads/2022/04/Ulotka-zbiorcza.pdf>.

ЧИ МАЄ ВАГІНАЛЬНИЙ ГЕЛЬ PAPILOCARE® ПОБІЧНІ ЕФЕКТИ, НАПРИКЛАД, НЕПРИЄМНИЙ ЗАПАХ, ПОДРАЗНЕННЯ, АЛЕРГІЯ, НУДОТА, МІГРЕНЬ, БІЛЬ У РАЗІ ЗАСТОСУВАННЯ ГЕЛЮ ПІД ЧАС СТАТЕВИХ СТОСУНКІВ?

На сьогодні єдиним побічним ефектом вагінального гелю Papilocare®, виявленим під час клінічних випробувань та протягом періоду післяреєстраційного нагляду у деяких європейських країнах, є відчуття подразнення після застосування продукту, що проявляється як печіння або свербіння. Більше того, під час випробувань пацієнти заявляли про дуже високий рівень задоволеності у разі застосування продукту [1].

Посилання: 1. Data in the file.

ЧИ МОЖЕ ВАГІНАЛЬНИЙ ГЕЛЬ PAPILOCARE® СПРИЧИНЯТИ ВАГІНАЛЬНИЙ КАНДИДОЗ?

Вагінальний гель Papilocare® – це дуже безпечний продукт, який зазвичай добре переноситься. Однією з переваг вагінального гелю Papilocare® є сприяння балансу вагінальної мікробіоти [1]: У зв'язку з цим важко заперечувати його причинно-наслідковий зв'язок з вагінальним кандидозом.

З іншого боку, після лікування часто виникають рецидиви вагінальних дріжджових інфекцій. Слід перевіряти наявність факторів ризику (застосування антибіотиків широкого спектра дії, недостатній контроль цукрового діабету, тимчасовий імунodefіцит у зв'язку з хворобою, стресом або вживанням ліків, встановлення ВМС, недостатня або надмірна інтимна гігієна

(спринцювання), надмірна вологість у періанальній зоні та ін.) [2].

Приблизно у 5% жінок, що страждають на кандидоз, діагностують «рецидивний кандидозний вульвовагініт» (більше ніж 4 епізоди за 1 рік). Це особливо чутливі жінки, і походження такого захворювання невідоме [3].

Відповідно у першу чергу слід розглядати можливість наявності інтеркурентної інфекції, яка не залежить від застосування вагінального гелю Papilocare®.

У будь-якому разі ми рекомендуємо звернутися до вашого гінеколога. У разі відсутності інших проблем ви можете відновити лікування вагінальним гелем Papilocare® після лікування дріжджової інфекції.

Посилання

1. González SP, Serrano L, Cortés J, Vezza T, Garrido Mesa J, Algieri F et al. Effect of a Coriolus versicolor-based vaginal gel on cervical epithelization and vaginal microbiota in HPV-positive women: EPICERVIX pilot study. Academic J Health Sciences. 2022;37(2):139-45.
2. Data in the file.
3. Tur MC, Delgado RC, Armengol ED, García EM, Escoriza JCM, Gil-Antuñano SP et al. La vulvovaginitis candidiásica recurrente. Progresos de obstetricia y ginecología. 2013;56(2):108-116. doi: 0.1016/j.pog.2012.05.014.

*Інформацію надано компанією Procure Health Iberia S.L. (Іспанія)
Адаптовано Л.В. Пахаренко*

ВИМОГИ ДО ПОДАННЯ НАУКОВИХ СТАТЕЙ

Редакція приймає на розгляд статті за умови, що:

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

Під час подання статті до журналу автори повинні підтвердити її відповідність усім встановленим вимогам, зазначеним нижче. У разі виявлення невідповідності поданої роботи до пунктів цих вимог редакція повертатиме авторам матеріали на доопрацювання.

Стаття подається до редакції українською та англійською мовами як файл у форматі Microsoft Word .docx, доданий до електронного листа. Стаття англійською мовою публікується без перекладу на українську мову. Рукопис має бути набраний у Microsoft Word, формат листа А4, шрифт Times New Roman, кегль 14, міжрядковий інтервал 1,5.

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

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

Титул

1. УДК (Універсальна десятинна класифікація)
2. ПІБ автора
3. Назва статті
- заголовки наукових статей повинні бути інформативними, передавати основний зміст статті (не більше 150 символів),
- у назвах статей можна використовувати тільки загальноприйняті скорочення,
- у перекладі назв статей англійською мовою не повинно бути транслітерації, крім неперекладних назв власних імен, приладів та інших об'єктів, що мають власні назви; також не використовується неперекладний сленг.
4. Місце роботи автора/авторів.

Основний текст

1. Основний текст статті та матеріали до нього за структурою та змістом мають відповідати певному виду наукової публікації (оригінальна стаття, оглядова стаття, опис клінічних випадків, матеріали наукових медичних форумів).
2. У статті не допускається скорочення слів, крім загальноприйнятих в науковій літературі. Усі вимірювання подаються у системі одиниць СІ. Аббревіатури, що наводяться у статті, повинні бути розшифровані при першому згадуванні.
3. Ілюстрації (таблиці, рисунки) повинні розташовуватися після першого згадування у тексті.
4. У тексті слід вказувати бібліографічні посилання у вигляді цифри у квадратних дужках, що відповідає номеру у списку цитованої літератури.

Додатки до основного тексту

До статті повинні бути додані всі використовувані в роботі таблиці, ілюстрації, список літератури.

Ілюстрації мають бути подані у формі фотографії, слайду, рентгенограми, електронного файлу та підготовлені на високому якісному рівні.

- Ілюстрації мають відповідати основному змісту статті.
- Ілюстрація повинна бути максимально вільна від написів, які слід перенести у підпис до неї.
- Підписи до ілюстрацій подаються на окремому аркуші у кінці статті.
- Кожна ілюстрація повинна мати загальну назву.
- Оригінальні ілюстрації слід передавати в окремому конверті із зазначенням назви статті та ПІБ автора.
- У статті слід зазначити місце, де, на думку автора, бажано було б помістити ілюстрацію.
- Ілюстрація, подана в електронному вигляді, повинна мати роздільну здатність не менше 300 dpi (масштаб 1:1).

Таблиці повинні мати заголовок і порядковий номер. На всі таблиці повинні бути посилання в основному тексті. Їх слід пронумерувати послідовно у тому порядку, в якому вони зустрічаються в основному тексті.

- Розміщувати таблиці слід в основному тексті статті одразу після абзацу, де вони згадуються.
- Посилання на таблицю робиться за допомогою арабських цифр.
- Таблиці не повинні дублювати зміст тексту.
- Автори повинні 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

Адреса для листування: 03039, м. Київ, а/с № 4, Видавничий Дім «Професіонал-Івент». <http://repro-health.com.ua/>
Тел.: (044) 257-27-27

Вітамінний комплекс
на всіх етапах вагітності

Сумавіт

матерна

інноАКТИВНИЙ
фолат

 Quatrefolic®
4-те покоління



ОМЕГА-3
вже з етапу
планування



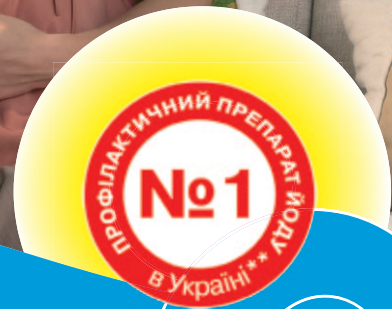
Сумавіт. 30 капсул. Склад: глюкозамінова сіль (6S)-5-метилтетрагідрофолату (Кватрефолік/Quatrefolic®), йод, вітамін В₁, вітамін В₂, вітамін В₆, вітамін В₁₂, вітамін D₃, вітамін Е, кальцій, ДГК, ЕПК. Не є лікарським засобом. Free Sale Certificate – Сумавіт матерна від 12.12.2019 р.
* Quatrefolic® – зареєстрована торговельна марка Gnosis, www.quatrefolic.com.

Виробник: **mibe** GmbH Arzneimittel, Німеччина
Представник в Україні: ТОВ «Мібе Україна», 01021, м. Київ, Кловський узвіз, 13
Тел./факс: (044) 254-39-36(38).

Інформація надається для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ, лікарів та фармацевтичних працівників, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики.

Йодомарин®

калію йодид



ПРОФІЛАКТИКА РОЗВИТКУ ДЕФІЦИТУ ЙОДУ:

- у період вагітності^{1,2}
- у період годування груддю^{1,2}
- у дорослих та дітей^{1,2}

Інформація про безрецептурні лікарські засоби для спеціалістів охорони здоров'я, для медичних і фармацевтичних працівників. Інформація призначена для розповсюдження на конференціях і спеціалізованій пресі для медичних і фармацевтичних працівників.

Скорочена інструкція для медичного застосування лікарських засобів ЙОДОМАРИН® 100 (JODOMARIN® 100), ЙОДОМАРИН® 200 (JODOMARIN® 200)

Склад: 1 таблетка 100 містить калію йодиду 131 мкг, що відповідає йодиду 100 мкг, або 1 таблетка 200 містить калію йодиду 262 мкг, що відповідає 200 мкг йодиду, допоміжні речовини: лактози моногідрат, магнію карбонат основний легкий, желатин, натрію крохмальгліколат (тип А), кремнію діоксид колоїдний безводний, магнію стеарат. **Лікарська форма.** Таблетки. **Фармакотерапевтична група.** Лікарські засоби для лікування захворювань щитоподібної залози. Тиреоїдні лікарські засоби. Лікарські засоби йоду. Код АТХ Н03С А. **Показання.** Профілактика розвитку дефіциту йоду, у тому числі у період вагітності або годування груддю. Профілактика рецидиву йододефіцитного зоба після хірургічного лікування, а також після завершення комплексного лікування лікарськими засобами гормонів щитоподібної залози. Лікування дифузного еутиреоїдного йододефіцитного зоба у дітей, у тому числі у новонароджених і немовлят, та дорослих осіб молодого віку. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якого з допоміжних компонентів лікарського засобу. Виражений гіпертиреоз. У разі латентного гіпертиреозу протипоказано застосовувати лікарський засіб у дозах, що перевищують 150 мкг йоду на добу. У разі автономної аденоми, а також фокальних та дифузних автономних вузликів щитоподібної залози протипоказано застосовувати лікарський засіб у дозі від 300 до 1000 мкг йоду на добу (за винятком передопераційної йодотерапії з метою блокади щитоподібної залози за Пламером). Туберкульоз легенів. Геморагічний діатез. Герпетичний дерматит Дюринга (синдром Дюринга-Брока). **Побічні реакції.** При профілактичному застосуванні йодиду у будь-якому віці, а

також при терапевтичному застосуванні у немовлят та дітей небажаних ефектів, як правило, не спостерігається. Проте при наявності великих вузликів автономії щитоподібної залози і при призначенні йоду у дозових дозах, що перевищують 150 мкг, повністю виключити появу вираженого гіпертиреозу неможливо. З боку імунної системи: реакції гіперчутливості (такі, наприклад, як риніт, спринчений йодом, бульозна або туберозна йододерма, екзофіліативний дерматит, ангіоневротичний набряк, гарячка, акне і припухлість слинних залоз). Повний перелік побічних реакцій з боку імунної, ендокринної системи та інші знаходяться в інструкції для медичного застосування лікарських засобів Йодомарин® 100 і Йодомарин® 200. **Спосіб застосування.** Таблетки приймати після їди та запивати достатньою кількістю рідини, наприклад, склянкою води. Немовлятам та дітям до 3-х років лікарський засіб можна давати у подрібненому вигляді. **Категорія відпуску.** Без рецепта. Виробник: БЕРЛІН-ХЕМІ АГ, Глінікер Вер 125, 12489 Берлін, Німеччина.

Обов'язково уважно ознайомтеся з повною інструкцією для медичного застосування лікарських засобів ЙОДОМАРИН® 100 від 30.11.2018 № 2237, Р.П. № UA/0156/01/01, ЙОДОМАРИН® 200 від 06.03.2018 № 450, Р.П. № UA/0156/01/02, а саме з повним переліком протипоказань, побічних реакцій та особливостей застосування.

** Згідно даних роздрібною аудиту Системи дослідження ринку «Фармакс-плорер» з продажів усіх препаратів групи АТХ код Н03С за 2022 р. UA-Jod-02-2023-V1-Press. Останній перегляд 03.02.2023.

1. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу ЙОДОМАРИН® 100 від 30.11.2018 № 2237, Р.П. № UA/0156/01/01;
2. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу ЙОДОМАРИН® 200 від 06.03.2018 № 450, Р.П. № UA/0156/01/02.



Представництво «БЕРЛІН-ХЕМІ/А. МЕНАРІНІ УКРАЇНА ГмБХ»
Адреса: м. Київ, вул. Березняківська, 29, тел.: +38 (044) 494-33-88.



**BERLIN-CHEMIE
MENARINI**