

**Reproductive
health**
SCIENTIFIC-PRACTICAL JOURNAL



**Репродуктивне
здоров'я
жінки**

НАУКОВО-ПРАКТИЧНИЙ ЖУРНАЛ

№6 (69) '2023

of woman

ISSN 2708-8723 (Print)

ISSN 2708-8731 (Online)

ГІНЕКОЛОГІЧНІ ТА
ДЕРМАТОЛОГІЧНІ АСПЕКТИ
ДІАГНОСТИКИ СИНДРОМУ
ПОЛІКІСТОЗНИХ ЯЄЧНИКІВ
ВІД ПУБЕРТАТУ ДО
МЕНОПАУЗИ 7

КОМПЛЕКСНИЙ ПІДХІД
ДО ПРОФІЛАКТИКИ
І ТЕРАПІЇ МАСИВНИХ
АКУШЕРСЬКИХ КРОВОТЕЧ 29

МІКРОБІОМ ЖІНКИ
ТА АКУШЕРСЬКІ
І ПЕРИНАТАЛЬНІ РИЗИКИ:
ЩО СПІЛЬНОГО? 37

РІВЕНЬ ГЛЮКОЗИ
В АМНІОТИЧНІЙ РІДИНІ
ЯК ДОКЛІНІЧНИЙ МАРКЕР
ХОРИОАМНІОНІТУ 57





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 подрипин, спричинених запаленням або свербежем; • формування захисної плівки, яка швидко зменшує подразнення, створюючи належні умови для сприяння природному процесу загоєння.

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

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

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

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

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

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

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

Не є лікарським засобом. Реклама медичного виробу. Перед застосуванням необхідно проконсультуватися з лікарем. Сертифікат про відповідність вимогам Технічного регламенту щодо медичних виробів № UA_MD_389-21 зареєстрований в Реєстрі 8 липня 2021 року. Чинний до 7 липня 2026 року.

Інформація для спеціалістів в галузі охорони здоров'я.

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



GEDEON RICHTER



◇ Ураження низького ступеня: ASCUS або LSIL.

www.papilocare.com

REPRODUCTIVE HEALTH OF WOMAN

6 (69)/2023

ЗАСНОВНИКИ

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

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

ВСЕУКРАЇНСЬКА ГРОМАДСЬКА ОРГАНІЗАЦІЯ
«АСОЦІАЦІЯ ПЕРИНАТОЛОГІВ УКРАЇНИ»

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

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

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

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

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

РЕКОМЕНДОВАНО

Наказ від 14.09.2023 № 3332 «Про введення в дію рішень
вченої ради НУОЗ України імені П. Л. Шупика від 13.09.2023»

Підписано до друку 29.09.2023.

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 ПРОЄКТУ

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

6 (69)/2023

FOUNDERS

SHUPYK NATIONAL HEALTHCARE UNIVERSITY OF UKRAINE

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

PUBLIC ORGANIZATION «ASSOCIATION OF PERINATOLOGISTS OF UKRAINE»

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

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

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

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

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

RECOMMENDED BY

Order dated September 14, 2023 No. 3332 »On the implementation of the decisions of the Academic Council Shupyk National Healthcare University of Ukraine from September 13, 2023»

Passed for printing 29.09.2023.

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

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

Reprinting material only with the written permission of the publisher. When reprinting reference to the journal «Reproductive Health of Woman» is obligatory.

EDITORIAL OFFICES ADDRESS AND TELEPHONE OF PUBLISHERS

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

Circulation – 5500 copies.
Periodicity – 8 issues per year.
Certificate of registration
KB №24949-14889 IIP from 10.08.2021

Imagesetter and Printing

«OUR PRINTING» FOP Simonenko OI
Kyiv region, Boryspil, street Kyivsky Shliakh, 75, apt. 63.
Tel. +38 (067) 172-86-37

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

SHUPYK NATIONAL HEALTHCARE UNIVERSITY OF UKRAINE

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

ASSOCIATION OF PERINATOLOGISTS OF UKRAINE

ALL-UKRAINIAN ASSOCIATION OF CONTINUING PROFESSIONAL EDUCATION OF DOCTORS AND PHARMACISTS

REPRODUCTIVE HEALTH OF WOMAN

РЕПРОДУКТИВНЕ ЗДОРОВ'Я ЖІНКИ

Ukrainian scientific-practical journal

EDITOR-IN-CHIEF

Yu.P. Vdovychenko,
corresponding member of NAMS of Ukraine, Dr. med. Sciences, professor, First Vice rector of Shupyk National Healthcare University of Ukraine, president of the Association of perinatologists of Ukraine

DEPUTY OF CHIEF EDITOR

N.Yu. Pedachenko,
Dr. med. Sciences, professor, professor of the Department of Obstetrics, Gynaecology and Perinatology, Shupyk National Healthcare University of Ukraine

O.S. Shcherbinska,

Dr. med. Sciences, professor of the Department of Obstetrics, Gynecology and Fetal Medicine of Shupyk National Healthcare University of Ukraine, President All-Ukrainian Association of Continuing Professional Education of Doctors and Pharmacists

SCIENTIFIC EDITOR

V.I. Pyrohova

PROJECT DIRECTOR

O.S. Shcherbinska

ADVERTISING DIRECTOR

I.M. Lukavenko

RESPONSIBLE SECRETARY

O.O. Popilniuk

ADVERTISING

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

LITERARY EDITOR

N.O. Viktorova

CORRECTION

L.V. Sukhikh

DESIGN AND LAYOUT

A.O. Bondarenko

EDITORIAL BOARD

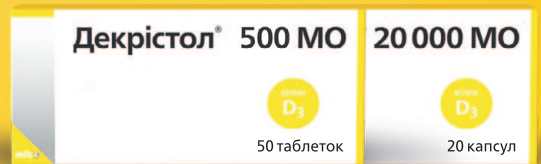
Z. Ben-Rafael (Israel)
V.O. Beniuk
O.O. Berestovyi
G. Bitman (Israel)
V.I. Boiko
R.G. Botchorishvili (France)
G.I. Brekhman (Israel)
O.V. Bulavenko
I.B. Ventskivska
A.D. Vitiuk
I.B. Vovk
N.A. Volodko
I.Z. Hladchuk
N.G. Goyda
V.M. Goncharenko
O.V. Gorbunova
Yu.O. Dubossarska
N.Ya. Zhylyka
S.I. Zhuk
D.H. Konkov
A.H. Kornatska
I.V. Lakhno
N.F. Lygyrda
O.P. Manzhura
M. Paulson (Sweden)
M. Brincat (Malta)
V.I. Medved
L.G. Nazarenko
L.V. Pakharenko
V.O. Potapov
O.V. Romashchenko
V.S. Svintsitskiy
G.O. Slabkiy
O.I. Soloviev
A.A. Suhanova
V.G. Syusyuka
T.F. Tatarchuk
R.O. Tkachenko
V.O. Tovstanovska
K.H. Khazhlyenko
R. Homburg (UK)
O.S. Shapoval
S.O. Shurpyak
O.M. Yuzko
M.Ye. Yarotskiy

НІМЕЦЬКИЙ ВІТАМІН D
ДЛЯ ВСІЄЇ РОДИНИ

D₃ Декрістол®



№1
У 2022 РОЦІ



НАЙБІЛЬШИЙ АСОРТИМЕНТ ДОЗ • ЩОДЕННИЙ / ЩОТИЖНЕВИЙ ПРИЙОМ

Certificate of Free Sale Декрістол® D₃ – 1000 МО, 18 грудня 2017 р.; 2000 МО – 14 серпня 2017 р.; 4000 МО – 4 грудня 2017 р.; 5600 МО – 14 серпня 2017 р.
Інструкція для медичного застосування Декрістол® 500 МО. Круглі, білі таблетки білого або жовтуватого кольору. Будь ласка, зверніть увагу! Більш детальна інформація викладена в інструкції для медичного застосування препарату, також її можна отримати у ТОВ «МІБЕ УКРАЇНА». Склад: 1 таблетка містить колекальциферолу (у вигляді концентрату (порошкова форма)) 12,5 мг, що відповідає 500 МО 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 дистичні добавки (джерела моновітамінів та вітаміноподібних речовин) за підсумками 2022 року.
**Зображення упаковок Декрістол® у даному рекламному матеріалі відзнято від оригінальних упаковок, що представлені в аптечних мережах України.
Виробник: mibe GmbH Arzneimittel, Німеччина www.dekristol.com.ua
Представник в Україні: ТОВ «Мібе Україна» 01021, м. Київ, Кловський узвіз, 13. Тел./факс: (044) 254-39-36

Декрістол® 20000 МО. Круглі прозорі ніжні капсули, по 20 капсул. Будь ласка, зверніть увагу! Більш детальна інформація викладена в інструкції для медичного застосування препарату, також її можна отримати у ТОВ «МІБЕ УКРАЇНА». Склад: 1 капсула містить колекальциферолу 200 мг, що відповідає 0,5 мг, або 20 000 МО, вітаміну D₃. Показання. Лікування клінічно підтвердженого дефіциту вітаміну D у дорослих; профілактика дефіциту вітаміну D у пацієнтів з високим ризиком нестачі вітаміну D. Протипоказання. Підвищена чутливість до активної речовини, арахісу, сої або будь-яких інших допоміжних речовин, що містяться в лікарському засобі. Гіперкальціємія. Гіперкальціємія. Гіпервітаміноз D. Гіпердиплопаратиріоз. Нефролітаз. Ниркова недостатність. Саркоїд. Туберкульоз. Додатковий прийом вітаміну D. Побічні реакції зафіксовані на тлі прийому: Нечасто (від 1/1000 до < 1/100): гіперкальціємія та гіперкальціурія. Детальна інформація про можливі побічні реакції міститься в інструкції для медичного застосування препарату. Реєстраційне посвідчення № UA/17901/01/01. Дата останнього перегляду інструкції – 16.01.21 р. № 60. Категорія відпуску. За рецептом.

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

ЗМІСТ 6 (69)/2023

АКТУАЛЬНІ ТЕМИ

Gynecological and dermatological aspects of diagnostics of polycystic ovary syndrome from puberty to menopause

V. G. Siusiuka, M. Y. Sergienko,
O. I. Makarchuk, A. O. Shevchenko,
O. V. Deinichenko..... 7

НА ДОПОМОГУ ЛІКАРЮ-ПРАКТИКУ

Сучасні пробіотики у лікуванні інфекцій, що передаються статевим шляхом. Від проблеми до її вирішення

Н. Я. Жилка, О. С. Щербінська 15

Аналіз діагностично-лікувальних заходів при хронічному тазовому болю у жінок в рутинній клінічній практиці

С. О. Шурп'як, І. В. Козловський,
В. І. Пирогова, І. І. Охабська 23

АКУШЕРСТВО

Комплексний підхід до профілактики і терапії масивних акушерських кровотеч

О. В. Голяновський, Д. О. Дзюба,
О. В. Ткаченко, А. О. Жежер,
А. О. Огороднік, І. І. Губар,
А. В. Коваленко 29

Мікробіом жінки та акушерські і перинатальні ризики: що спільного?

В. В. Артьоменко, Л. В. Мніх,
Н. В. Домакова..... 37

Особливості профілактики прееклампсії у вагітних з гестаційною ендотеліопатією у I триместрі

Д. Г. Коньков, С. І. Жук, В. В. Рудь,
В. В. Буран..... 46

Рівень глюкози в амніотичній рідині як доклінічний маркер хоріоамніоніту

О. С. Загородня, В. В. Біла, М. І. Антонюк,
К. В. Тимощук..... 57

Значення деяких показників варіабельності серцевого ритму у діагностиці затримки росту плода

І. В. Лахно, О. В. Мартиненко,
Ж. Раймонді, В. І. Шультгін..... 63

ГІНЕКОЛОГІЯ

Ураження шийки матки на тлі інфікування вірусом папіломи людини: аспекти профілактики, діагностики та лікування

В. К. Кондратюк, Н. Є. Горбань,
І. М. Нікітіна, К. О. Кондратюк 68

Дослідження цервіковагінальної мікробіоти жінок з внутрішньоматковою патологією та безпліддям

С. О. Шурп'як, І. М. Ярмола, В. І. Пирогова ... 76

Lactofem®

ДЛЯ ІНТИМНОГО ЗДОРОВ'Я

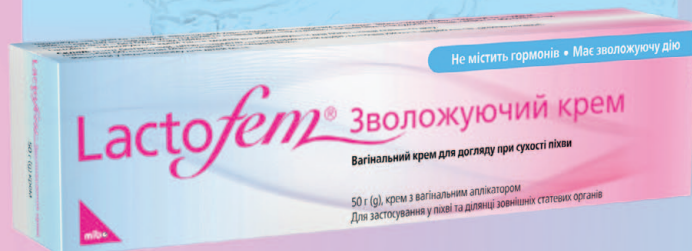
Зволожуючий крем

БЕЗ ГОРМОНІВ

ДЛЯ ДОГЛЯДУ
ТА УСУНЕННЯ
СУХОСТІ ПІХВИ

3-х компонентна основа:
РОСЛИННИЙ СПЕРМАЦЕТ
(АНАЛОГ КИТОВОГО ЖИРУ)

+ високий вміст води + молочна кислота



Супозиторії

ДЛЯ ПІДТРИМКИ
ТА ВІДНОВЛЕННЯ
ПРИРОДНОГО РІВНЯ pH

2-х компонентна основа:
МОЛОЧНА КИСЛОТА
+ натрію лактат



mib

Company of the Dermapharm Group

Згідно сертифікату відповідності № PR.823-19 на медичний виріб Lactofem зволожуючий крем та Lactofem супозиторії вагінальні з молочною кислотою. Дата останнього перегляду інструкції для застосування – квітень 2021. Виробник: Антон Хюбнер ГмБХ & Ко.КГ, Шлосс-трассе, 11-17, 79238 Еренкірхен, Німеччина. Уповноважений представник в Україні: ТОВ «Мібе Україна», 01021, м. Київ, Кловський узвіз, 13. Тел./факс: (044) 254-39-36.

Перед застосуванням ознайомтеся з повним текстом інструкції. Інформація надається для медичних та фармацевтичних працівників виключно з метою ознайомлення. Для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ, лікарів та фармацевтичних працівників, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики.

TABLE OF CONTENTS 6 (69)/2023

TOPICAL ISSUES

Gynecological and dermatological aspects of diagnostics of polycystic ovary syndrome from puberty to menopause

V. G. Siusiuka, M. Y. Sergienko,
O. I. Makarchuk, A. O. Shevchenko,
O. V. Deinichenko..... 7

TO HELP A PRACTICAL DOCTOR

Modern probiotics in the treatment of sexually transmitted infections.

From the problem to its solution
N. Ya. Zhylka, O. S. Shcherbinska..... 15

Analysis of diagnostic and treatment measures for chronic pelvic pain in women in routine clinical practice

S. O. Shurpyak, I. V. Kozlovskiy,
V. I. Pyrohova, I. I. Okhabska 23

OBSTETRICS

A comprehensive approach to the prevention and treatment of massive obstetric hemorrhage

O. V. Golyanovskiy, D. O. Dzyuba,
O. V. Tkachenko, A. O. Zhezher,
A. O. Ogorodnik, I. A. Hubar,
A. V. Kovalenko 29

Woman's microbiome and obstetrical and perinatal risks: what do they have in common?

V. V. Artyomenko, L. V. Mnikh,
N. V. Domakova..... 37

The features of the prevention of preeclampsia in pregnant women with gestational endotheliopathy in the first trimester

D. G. Konkov, S. I. Zhuk, V. V. Rud,
V. V. Buran 46

Glucose level in amniotic fluid as a preclinical marker of chorioamnionitis

O. S. Zahorodnia, V. V. Bila,
M. I. Antoniuk, K. V. Tymoschuk 57

The value of some indices of heart rate variability in the diagnosis of fetal growth retardation

I. V. Lakhno, O. V. Martynenko,
R. Gianfranco, V. I. Shulgin 63

GYNECOLOGY

Injuries of the cervix on the background of human papilloma virus infection: aspects of prevention, diagnostics and treatment

V. K. Kondratiuk, N. E. Horban,
I. M. Nikitina, K. O. Kondratiuk..... 68

Study of the cervical and vaginal microbiota in women with intrauterine pathology and infertility

S. O. Shurpyak, I. M. Yarmola, V. I. Pyrohova 76

Gynecological and dermatological aspects of diagnostics of polycystic ovary syndrome from puberty to menopause

V. G. Siusiuka, M. Y. Sergienko, O. I. Makarchuk, A. O. Shevchenko, O. V. Deinichenko
Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University

The article is devoted to the review of scientific publications on gynecological and dermatological aspects of polycystic ovary syndrome (PCOS) in different age periods of women's life. Analysis of domestic and foreign publications presents that the prevalence of PCOS depends on the age of women and the state of their reproductive function, and is accounted 17% in women 21 to 30 years old and significantly decreased with age. More than half of all cases of endocrine infertility (50-75%) and about 20-22% of the causes of infertile marriage in general are associated with PCOS.

The phenotypic heterogeneity of women with PCOS affects the pregnancy outcomes in different ways, which increases the risk of its pathological course, early pregnancy loss, the development of gestational diabetes mellitus, hypertensive disorders, the birth of small and large for gestational age babies, etc.

"The golden standard" for hyperandrogenism diagnosis in PCOS patients is the determination of the index of free testosterone and androstenedione. Other indicators are important for differential diagnosis and definition of syndrome phenotypes. Different PCOS phenotypes are characterized by different ratios of the contribution of sources of excess androgen synthesis. Depending on the cause, hyperandrogenism in PCOS patients is accompanied by various metabolic risks. Usually, an excess of androgens in women is clinically manifested by hirsutism, seborrheic dermatitis, acne, acanthosis nigricans, and androgenetic alopecia.

The presence of dermatological manifestations of hyperandrogenism has different diagnostic value in puberty, women of reproductive age and in menopause. Acne can be the first sign of pubertal maturation. Additional examinations should be planned in extremely severe cases, which are accompanied by signs of androgen excess, or do not respond to treatment. In women of reproductive age and in perimenopause, the need to assess androgenic status is extremely important. Hair loss according to the female type is associated with manifestations of metabolic syndrome, and it is an independent risk factor for the development of diabetes, atherosclerosis and mortality from cardiovascular diseases.

Therefore it is recommended to use the modified Rotterdam criteria for PCOS diagnosis. Such criteria include clinical or biochemical hyperandrogenism, signs of oligoanovulation, polycystosis (morphology of the ovaries according to ultrasound diagnostics), if other causes of relevant disorders are excluded. At the same time, any two of the specified criteria have diagnostic value, which makes possible to establish not only the diagnosis, but also clinical variant (phenotype) of PCOS, the diagnosis of which is the basis for choosing individual treatment for this contingent of women.

Keywords: polycystic ovary syndrome, pathogenesis, diagnosis, hormones, ultrasound examination, puberty, reproductive age, menopause, age-related changes, skin, hirsutism, acne, alopecia, pregnancy course.

Гінекологічні та дерматологічні аспекти діагностики синдрому полікістозних яєчників від пубертату до менопаузи

V. G. Siusiuka, M. Y. Sergienko, O. I. Makarchuk, A. O. Shevchenko, O. V. Deinichenko

Стаття присвячена огляду наукових публікацій щодо гінекологічних та дерматологічних аспектів синдрому полікістозних яєчників (СПКЯ) у різні вікові періоди життя жінок. Аналіз вітчизняних та закордонних видань свідчить, що поширеність СПКЯ залежить від віку жінок та стану їхньої репродуктивної функції, сягає 17% у жінок від 21 до 30 років і значно зменшується з віком. На СПКЯ припадає більше половини всіх випадків ендокринного безпліддя (50–75%) і близько 20–22% випадків безплідного шлюбу взагалі.

Фенотипічна неоднорідність жінок з СПКЯ по-різному впливає на результати вагітності, що підвищує ризик її патологічного перебігу, ранньої втрати та недоношеності, розвиток гестаційного цукрового діабету, розладів гіпертонічного спектра, народження малих та великих для гестаційного віку немовлят тощо.

«Золотим стандартом» діагностики гіперандрогенії при СПКЯ є визначення індексу вільного тестостерону та андростендіону. Інші показники мають значення для диференціальної діагностики її походження та визначення фенотипів синдрому. Для різних фенотипів СПКЯ характерні різні співвідношення внеску джерел надмірного синтезу андрогенів. Залежно від джерела походження, гіперандрогенія при СПКЯ супроводжується різними метаболічними ризиками. Зазвичай надлишок андрогенів у жінок клінічно проявляється гірсутизмом, себорейним дерматитом, акне, чорним акантозом, андрогенетичною алопецією.

Наявність дерматологічних проявів гіперандрогенії має різну діагностичну цінність у період пубертату, у жінок репродуктивного віку та у період менопаузи. Акне може бути першою ознакою пубертатного дозрівання. Додаткові обстеження слід планувати, якщо його прояви є надзвичайно тяжкими, супроводжуються ознаками надлишку андрогенів або не відповідають на лікування. У жінок репродуктивного віку та у перименопаузі необхідність в оцінюванні андрогенного

статусу є максимально важливою. Втрата волосся за жіночим типом асоціюється з проявами метаболічного синдрому, є незалежним фактором ризику розвитку цукрового діабету, атеросклерозу і смерті від серцево-судинних захворювань. Отже, у діагностиці СПКЯ рекомендовано використовувати модифіковані Роттердамські критерії. До таких критеріїв належать клінічна або біохімічна гіперандрогенія, ознаки олігоановуляції, полікістоз (морфологія яєчників за даними ультразвукової діагностики) за умови виключення інших причин відповідних розладів. При цьому діагностичне значення мають будь-які два із зазначених критеріїв, що дозволяє встановити не лише діагноз, а й клінічний варіант (фенотип) СПКЯ, діагностика якого є основою у виборі індивідуального лікування даного контингенту жінок.

Ключові слова: синдром полікістозних яєчників, патогенез, діагностика, гормони, ультразвукове дослідження, пубертат, репродуктивний вік, менопауза, вікові зміни, шкіра, гірсутизм, акне, алопеція, перебіг вагітності.

Polycystic ovary syndrome (PCOS) is a complex polygenic, multifactorial disorder with high heritability [1]. It is considered one of the most common endocrine diseases that affects many women of reproductive age and is a growing problem that, unfortunately, is accompanied by many unwanted complications [1-8]. The spectrum of PCOS manifestations is multifaceted, it is diagnosed not only in women of childbearing age, but also in teenagers and postmenopausal women [4].

The prevalence of PCOS depends on studied population, as well as the definitions used and is within 5–20% [9, 10, 12–18]. The prevalence of PCOS depends on the age and state of reproductive women's function. According to QiaoWuet al. (2021), it is one in ten women between the ages of 10 and 20, a prevalence rate is 17.23% for women aged 21 to 30 and 9.13% for women aged 31 to 40. The prevalence of PCOS decreases significantly with age and is 2.22% in women aged over 40 years. [19, 20].

PCOS is a multidisciplinary problem that requires determination of the severity of clinical manifestations, source and pathogenesis of androgen hyperproduction, an impact on reproductive function, as well as assessment of metabolic and cardiovascular risks [21]. This contingent of women has a significant risk of developing cardiometabolic disorders during their lifetime [22–24].

The frequency of long-term complications in patients with PCOS is 2–6 times higher than in women without this syndrome. Among them are cardiovascular diseases, arterial hypertension, disorders of lipid metabolism, and endometrial cancer [20].

Also, women suffering from PCOS have numerous metabolic risk factors. It is believed that insulin resistance plays an integral role in the pathogenesis of PCOS [25]. In addition to metabolic aspects of the syndrome and fertility disorders, recently more and more studies indicate an increased risk of psychological disorders in women with PCOS [12, 26–31]. PCOS is associated not only with gynecological and dermatological problems, but has a significant impact on the psychosocial aspects of a woman's life. The disease is accompanied by significant psychological stress, deterioration of well-being, depression, fear about future health and fertility, and accordingly requires a multidisciplinary approach in the management of this contingent of women [32]. PCOS can affect various body systems and be one of the comorbid diseases during a woman's life due to the wide range of symptoms [33].

Since its discovery (Stein I. F & Leventhal M. L., 1935), PCOS remains a syndrome. No single diagnostic criterion is sufficient for clinical diagnosis. Approaches to diagnosis, treatment and improvement of the quality of life of patients with PCOS are constantly refined and supplemented. Thus, the Rotterdam criteria of 2003 remain the basis for

establishing such diagnosis. The relevance of defining syndrome phenotypes was also confirmed [34–36].

PCOS is a heterogeneous condition that has different clinical manifestations and affects health throughout life. Early manifestations occur in childhood and health effects develop throughout adolescence and adulthood [15]. The diagnosis of PCOS is based on clinical, biological and morphological criteria [37]. Because PCOS is a diagnosis of exclusion, standardized criteria have been developed for its diagnosis. The general consensus is that hyperandrogenism is the main feature of PCOS and is associated with a number of physiological dysfunctions [38]. The diagnosis of PCOS is established by two of the three diagnostic criteria in adults (oligo- or anovulation associated with chronic anovulation; clinical and/or biochemical hyperandrogenism; morphology of polycystic ovaries according to ultrasound diagnostics) after exclusion of related disorders of other origins [16, 17, 39–45].

The working group of experts of the US National Institute of Health (NIH), which was based on the methodology of evidence-based medicine data (NIH Evidence-based Methodology Workshop), recommended distinguishing 4 phenotypes of PCOS (clinical variants): phenotype A (classic); phenotype B (incomplete classic); phenotype C (ovulatory); phenotype D (non-androgenic). The diagnosis of PCOS is considered to be «complete» only when its clinical variant is indicated, which is the basis of the choice of individual treatment of a patient [9].

Usually, an excess of androgens in women is clinically manifested by hirsutism, seborrheic dermatitis, acne, acanthosis nigricans, androgenetic alopecia [41, 46, 47].

Acne is one of the common dermatological manifestations of PCOS [48]. Thus, clinical manifestations of acne occur in almost every second patient with PCOS [49].

Acne can be the first sign of puberty. History and physical examination are considered the most important components of the evaluation in this age group. Additional tests are usually not needed if there are no signs of androgen excess. PCOS or other endocrine disorders should be considered if acne is extremely severe, accompanied by signs of androgen excess or unresponsive to treatment. Hyperandrogenic conditions in prepubescent children are evidenced by the early appearance of body odor and hair in the armpits or pubes, accelerated growth and maturation of the genitals, and an increase in bone age. After puberty, common signs and symptoms of virilization include infrequent menses, hirsutism, male or female pattern baldness, infertility, polycystic ovaries, clitoromegaly, acanthosis nigricans, and truncal obesity. According to experts, determination of: free testosterone, dehydroepiandrosterone sulfate, luteinizing hormone, and follicle-stimulating hormone may be useful [50].

Acne affects 80% of people between the ages of 11 and 30, however, in adulthood, this problem is more common in women [51].

The pathogenesis of vulgar acne is based on changes in the quantitative and qualitative composition of sebum. It is important that for the steady progress of this disease, it is not an isolated increase in the production of sebum, but a combination of hyperproduction and changes in the lipid profile (decrease in the concentration of linoleic acid, increase in the formation of squalene and saturated fatty acids); skin dysbiosis with the release of virulent subtypes of *C. acnes*; abnormalities of differentiation and proliferation of keratinocytes in the form of follicular hyperkeratosis; inflammation [52]. Clinically, acne is characterized by the presence of open and closed comedones, papules, pustules, milia and nodules. After the evolution of inflammatory elements (papules, pustules and nodules), post-inflammatory hyperpigmentation, erythema and scars are observed. This, in turn, leads to social maladjustment, depression and anxiety [53].

However, there are no universally accepted visual scores for the assessment of acne, and the Ludwig visual scale is considered better for the assessment of the degree and distribution of alopecia [16, 41]. Androgenetic alopecia is the most common form of alopecia worldwide [54]. Its pathogenesis is a combination of genetic and hormonal factors [55]. According to the recommendations of the AndrogenExcessand PCOS Society, the term «female pattern hair loss» (FPHL) should be used [56].

Numerous studies have demonstrated the relationship between FPHL, especially with early onset, and metabolic syndrome (obesity, insulin resistance, arterial hypertension, dyslipidemia, etc.) [57, 58]. FPHL is an independent risk factor for the development of diabetes, atherosclerosis and mortality from cardiovascular diseases.

The corresponding shedding is mediated by androgens, as women with signs of hyperandrogenism in PCOS or congenital adrenal hyperplasia often develop an early onset of hair loss. Female pattern hair loss manifests as a decrease in hair density and miniaturization of hair follicles on the crown and frontal part of head, usually with preservation of frontal hairline [56, 59].

It is believed that in women the leading importance is the increase in the levels of androstenedione, dehydroepiandrosterone and free testosterone [60]. Androstenedione, which is mostly produced in ovaries and adrenal glands, is converted to testosterone by 17 β -hydroxysteroid dehydrogenase. In this form, it reaches the target tissues. One of the ways of the metabolism of androgens in skin and subcutaneous tissue consists of the transformation into estrogens by aromatization with the help of cytochrome P450 aromatase. Circulating testosterone, or metabolized to dihydrotestosterone (DHT) by the enzyme 5 α -reductase, binds to the intracellular androgen receptor (AR) in dermal papilla and hair follicle and is converted to DHT, which has a fivefold higher affinity for the androgenous receptors (AR) than testosterone, can activate both the receptor and the expression of the corresponding gene [61, 62].

At present, the role of androgens in pathogenesis of the disease in women is not clearly defined, since only one third of women show abnormal levels of androgens.

The report of the Multidisciplinary Committee on Hyperandrogenism and Polycystic Ovary Syndrome on Acne and GA in Adult Women (2022) notes disagreement with the recommendations of dermatological clinical guidelines regarding acne as a predominantly inflammatory process and asserts the need to assess androgen status in all women with acne [63].

In addition, estrogen plays a protective role in hair growth, as evidenced by an increase in prevalence of hair loss during the typical female menopause period, lengthening the anagen phase during pregnancy, etc. [64]. The effect of androgens on hair follicles depends on local bioavailability, but not on blood levels. The skin is a peripheral organ of androgen metabolism. Sebocytes synthesize testosterone from adrenal precursors and are also able to inactivate them together with keratinocytes, thus playing an important role in androgen homeostasis [55]. Although acne and female pattern hair loss are common complaints in patients with PCOS, data do not currently support their use as reliable diagnostic markers of PCOS [41]. When evaluating hirsutism, preference is given to standardized visual scales, such as the modified Ferriman-Gallway (mFG) scale, which remains the gold standard for the assessment of clinical hyperandrogenism [16, 17, 41]. The threshold value used for «abnormal» can vary depending on a patient population from ≥ 4 to ≥ 8 [41].

Acanthosis Nigricans is usually combined with manifestations of hirsutism and insulin resistance in PCOS. It is characterized by the presence of velvety hyperpigmented skin areas in the neck and armpits. It is observed in 5% of women with hyperandrogenism [65, 66].

In turn, postmenopausal hyperandrogenism is a state of relative (physiological) or absolute excess of androgens and is dermatologically manifested by acne, hirsutism and androgenetic alopecia. The most common cause of hyperandrogenism in premenopausal women is PCOS. Both adrenal and ovarian androgen levels continue to be higher in postmenopausal women with PCOS than in women without PCOS [67, 68].

In women, androgens are normally functioning to maintain bone density, muscle mass, and sexual function [41]. Ovaries, adrenal glands and peripheral tissues play a key role in androgen metabolism in women [46]. The classical effect of androgens on target organs is carried out through androgen receptors, which regulates the transcription of the nuclear receptor gene. However, the androgen-androgen receptor complex can also interact directly with membrane proteins or signaling molecules for more rapid effects [69]. Androgenic precursors such as dehydroepiandrosterone (DHEA), its sulfated ester DHEAS and androstenedione (AnD) are secreted by the zona reticularis of adrenal cortex and activated to more potent androgens such as testosterone (T) and dihydrotestosterone (DHT).

However, it is androgenic precursors such as DHEA and AnD that can undergo activation to more potent active androgens such as T and DHT in the periphery,

depending on the expression of androgen-activating enzymes in local tissues [46]. AnD is a weak androgen precursor that circulates in higher nanomolar concentrations than serum T and therefore may have increased diagnostic utility in screening women with androgen excess. Unlike T, AnD is not affected by sex hormone-binding globulin (SHBG) levels, and therefore may be a more reliable marker of androgen excess associated with PCOS [46, 70]. Calculated free testosterone, free androgen index or calculated bioavailable testosterone should be used to assess biochemical hyperandrogenism in the diagnosis of PCOS. AnD and DHEAS may be considered if total or free testosterone is not elevated.

PCOS is traditionally associated with ovarian hyperandrogenism (HA), however, in various phenotypic forms of PCOS, both ovarian and adrenal components are observed: transport (due to low levels of sexsteroid-binding globulin (SBG)) and peripheral (synthesis of active androgens in skin and adipose tissue). Different phenotypes of PCOS are characterized by different ratios of the contribution of sources of excess androgen synthesis. Depending on the source, HA in PCOS is accompanied by different metabolic risks. For example, women with PCOS with a predominance of adrenal HA have lower metabolic risks. The role of tissue-specific androgen metabolism and the impact of adipokines and hepatokines on it [71].

The approach recommended by certain clinical guidelines not to evaluate biochemical HA in severe manifestations of clinical HA is outdated. The question of a clinical significance of biochemical HA in the absence or unexpressed clinical HA is controversial. Almost all modern studies confirm that it is necessary to take into account not only biochemical HA, regardless of the presence of clinical HA, but also which forms of androgens are increased and to what extent, because this can affect the presence and prognosis of reproductive and metabolic risks [71–73].

It should be noted that the interpretation of androgen levels should be based on reference ranges of laboratory used, recognizing that ranges for different methods and laboratories vary widely [16, 17, 41]. It is also recommended to stop taking drugs three months or longer before measurement when evaluating biochemical hyperandrogenism in women using hormonal contraception [16, 17].

Impaired glucose metabolism is one of the links in pathogenesis of PCOS. Hyperinsulinemia (HI) and insulin resistance provoke hyperandrogenemia and even deeper ovulation disorders. Insulin and androgens act as inducers of the early stages of folliculogenesis, so their excess concentration leads to the activation of a large number of antral follicles, which lack the capacity of follicle-stimulating hormone for full maturation [74].

When considering the problems of hyperandrogenism, clinical and biochemical manifestations of PCOS, one should dwell on the issues of insulin resistance (IR), since the disease can develop both on the background of IR and without it.

Compensatory hyperproduction of insulin is formed in the woman's body in the first option. The increased

level of insulin, in turn, leads to an increase in the secretion of androgens. In the second variant, the level of insulin in blood is normal, but there is a violation of sensitivity of ovarian receptors to insulin, which leads to the same consequences [75].

According to Viesich T.L. et al. (2021) hormonal secretion and biochemical indicators of women depend on the presence of metabolic syndrome [75]. The latter have shown moderate hyperprolactinemia, a decrease in the level of somatomedin-C against the background of IR. In women with PCOS without metabolic disorders, moderate HA hyperandrogenism comes to the fore.

Anti-Mullerian hormone (AMH) is not included in the diagnostic criteria for PCOS and should not be used as an alternative to ultrasound evaluation of polycystic ovary morphotype according to current guidelines [76, 77]. However, the assessment of the level of AMH can increase the effectiveness of PCOS diagnosis, especially its C and D (normoandrogenic, ovulatory) phenotypes, provided that clinical data, indicators of gonadotropins, androgens, and sex steroid-binding globulin are taken into account [78, 79].

Mean AMH levels are known to be higher in women of reproductive age with PCOS compared to women without PCOS. Menopause occurs later in PCOS patients, and there are also observations of improvement in fertility with age, which can be explained by the normalization of previously high levels of AMH and the corresponding restoration of folliculogenesis [80, 81]. Today, AMH is considered as one of the key factors of folliculogenesis disorder in PCOS. Chronically high levels of it make it impossible for primary follicles to grow, instead a large number of follicles with a diameter of 2–6 mm persist. It is they who provide chronically high concentrations of AMH, closing a vicious circle [82, 83]. Recently, another hypothesis was proposed regarding the involvement of AMH in the pathogenesis of PCOS: acting on AMH receptors in Gonadotropin-Releasing Hormone (GnRH) neurons, AMH leads to increased activity of the GnRH pulse generator and, accordingly, increased levels of luteinizing hormone [84, 85].

A common feature of PCOS is infertility with 75–80% of these women suffering from infertility due to anovulation [86, 87, 88]. Ovulatory dysfunction is associated not only with infertility, but also with an increased likelihood of endometrial hyperplasia and endometrial cancer [42]. The diagnosis of PCOS should be considered and evaluated according to the recommendations in the presence of irregular menstrual cycles. Oligoamenorrhea (interval between cycles > 35 days or < 8 cycles per year) can be used as a marker of ovulatory dysfunction for the diagnosis of PCOS [41]. Ovulation can be confirmed in individuals with an uncertain menstrual history by serum progesterone or luteinizing hormone [16, 41].

PCOS accounts for more than half of all cases of endocrine infertility (50–75%) and about 20–22% of infertile marriage causes in general [89]. About 80% of all cases of anovulatory infertility are related to PCOS. In addition, 42–73% of women with PCOS have a high probability of spontaneous abortion [19, 90].

Phenotypic heterogeneity of women with PCOS affects pregnancy outcomes differently. Problems with conception can result from obesity, metabolic dysfunction including (IR), inflammation, or endocrine abnormalities. These conditions affect ovulatory function, endometrial sensibility and oocyte quality [91].

Pregnant women with PCOS have an increased risk of a pathological course of pregnancy regardless of infertility presence in anamnesis and the use of assisted reproductive technologies [92]. It includes early pregnancy loss, development of gestational diabetes mellitus (GDM), disorders of the hypertensive spectrum (gestational hypertension and preeclampsia), birth of small and large-for-gestational-age babies, premature pregnancy and cesarean section [93, 94]. Pre-pregnancy body mass index associated with the absolute risk of many important obstetric outcomes, including preeclampsia, gestational diabetes, indicated preterm delivery, macrosomia [95].

The results of a recent meta-analysis showed an association of PCOS with an increased risk of preterm birth [92, 93].

It is important that the period before conception opens a window of opportunity for preventive examination and safe treatment the result of which will be the normalization of menstrual cycle, the improvement of somatic health of a woman, the quality of the oocytes and endometrium, and the potential results of pregnancy.

Ultrasonic scanning of ovaries has one of the decisive values for the evaluation of patients with suspected PCOS. The main ultrasound features are the determination of ovarian volume and the number of antral follicles [96]. In the International evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome, based on actual data, the criteria for diagnosis based on the results of ultrasound diagnostics (USD), using the latest technology of transvaginal ultrasound with a sensor frequency of 8 MHz or more, the number of follicles should be ≥ 20 follicles per ovary and/or the volume of any ovary ≥ 10 cm³, ensuring the absence of corpora lutea or dominant cysts follicles [16, 17, 34]. Studies to assess ovarian morphology should be performed in the early follicular phase. In addition, USD allows to examine the state and thickness of endometrium to exclude hyperplastic processes, endometrial cancer against the background of hyperestrogeny, as well as to determine the indications for hysteroscopy and endometrial biopsy [9].

Women with oligo- or amenorrhea are recommended to perform ultrasound between the 3rd and 5th days after progesterone-induced bleeding [96]. Also, the use of oral contraceptives in the anamnesis should be taken into account, since they lead to a decrease in the size of the ovaries, and in women who take them, the specified criteria are unreliable [9, 96]. A serum level of anti-Müllerian hormone should not be used as an alternative to detect PCOS or as the sole test for its diagnosis [16, 34].

The evaluation for PCOS in adolescent girls and postmenopausal women is of particular note. Diagnosis of PCOS in adolescence still raises many questions. The problem is that the characteristics of normal puberty often coincide with the symptoms of PCOS [44, 97]. The diagnostic criteria for adolescent PCOS were derived from adult criteria, which complicates the diagnosis because the criteria include normal physiological changes that occur during puberty, such as acne, hirsutism, menstrual irregularities, high androgen levels, and polycystic ovary morphology [98].

Therefore, USD is not used as a criterion for the syndrome in the first 8 years after menarche due to the high frequency of multifollicular ovaries in adolescence and, accordingly, low specificity. To clarify the diagnosis in such cases dynamic observation is required, i.e. repeated examination with repeated evaluation of the results. Adolescents who do not fully meet the diagnostic criteria may be identified as «high risk» or «risk group» for the development of PCOS. Such patients should be re-evaluated after the completion of puberty or 8 years after menarche [6, 11, 16, 17, 39, 44, 99].

It is the peculiarities of hormonal homeostasis and metabolism in adolescence that create prerequisites for overdiagnosis of PCOS. In teenage girls, in the presence of a menstrual cycle disorder and hyperandrogenism, it is possible to consider PCOS (Phenotype B), respectively, without taking into account ultrasound signs [100]. Although pelvic ultrasonography is not indicated for the diagnosis of PCOS in adolescents. It can be used to investigate other possible uterine or ovarian abnormalities in adolescent girls, for example, with primary amenorrhea [99].

Persistence of PCOS in postmenopause can be considered probable if there are persistent signs of hyperandrogenism. A diagnosis of postmenopausal PCOS may be supposed if there is a past diagnosis of PCOS, a long history of irregular menstrual cycles and hyperandrogenism, and/or PCOS during reproductive years. Postmenopausal women with new severe hyperandrogenism or worsening hyperandrogenism, including hirsutism, should be evaluated to rule out androgen-secreting tumors and ovarian hyperthecosis [16, 17]. The presence of polycystic ovaries in postmenopausal women correlates with increased concentrations of testosterone and triglycerides in blood serum [96].

Therefore, the analysis of domestic and foreign publications shows that it is recommended to use the modified Rotterdam criteria in the diagnosis of polycystic ovary syndrome. Such criteria include clinical or biochemical hyperandrogenism, signs of oligoanovulation, polycystosis (morphology of the ovaries according to ultrasound diagnostics), provided that other causes of relevant disorders are excluded. At the same time, any two of the specified criteria have diagnostic value, which allows establishing not only the diagnosis, but also the clinical variant (phenotype) of polycystic ovary syndrome, the diagnosis of which is the basis for choosing individual treatment for this contingent of women.

Information about the authors

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

ORCID: 0000-0002-3183-4556

Serhienko Marina Y. – 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

Makarchuk Oleksandr I. – MD, PhD, DSc, Professor, Department of Dermatovenerology and Cosmetology with the Course of Dermatovenerology and Aesthetic Medicine, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University. *E-mail: makarchuk.art@gmail.com*

ORCID: 0000-0002-4031-2207

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

ORCID: 0000-0002-7883-2873

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

ORCID: 0000-0002-8932-230X

Відомості про авторів

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

ORCID: 0000-0002-3183-4556

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

ORCID: 0000-0001-6795-769X

Макарчук Олександр Іванович – д-р мед. наук, проф., кафедра дерматовенерології та косметології з курсом дерматовенерології та естетичної медицини, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет. *E-mail: makarchuk.art@gmail.com*

ORCID: 0000-0002-4031-2207

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

ORCID: 0000-0002-7883-2873

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

ORCID: 0000-0002-8932-230X

REFERENCES

- Azziz R. Polycystic Ovary Syndrome. *Obstet Gynecol.* 2018;132(2):321-36. doi: 10.1097/AOG.0000000000002698.
- Al Wattar BH, Fisher M, Bevington L, Talaulikar V, Davies M, Conway G, Yasmin E. Clinical Practice Guidelines on the Diagnosis and Management of Polycystic Ovary Syndrome: A Systematic Review and Quality Assessment Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2021;13,106(8):2436-46. doi: 10.1210/clinem/dgab232.
- Anagnostis P, Tarlatzis BC, Kauffman RP. Polycystic ovarian syndrome (PCOS): Long-term metabolic consequences. *Metabolism.* 2018;86:33-43. doi: 10.1016/j.metabol.2017.09.016.
- Ganie MA, Vasudevan V, Wani IA, Baba MS, Arif T, Rashid A. Epidemiology, pathogenesis, genetics & management of polycystic ovary syndrome in India. *Indian J Med Res.* 2019;150(4):333-44. doi: 10.4103/ijmr.IJMR_1937_17.
- Krentowska A, Kowalska I. Metabolic syndrome and its components in different phenotypes of polycystic ovary syndrome. *Diabetes Metab Res Rev.* 2022;38(1):e3464. doi: 10.1002/dmrr.3464.
- Meczekalski B, Niwczuk O, Kostrzak A, Maciejewska-Jeske M, Bala G, Szeliga A. PCOS in Adolescents-Ongoing Riddles in Diagnosis and Treatment. *J Clin Med.* 2023;3,12(3):1221. doi: 10.3390/jcm12031221.
- Sadeghi HM, Adeli I, Calina D, Docea AO, Mousavi T, Daniali M, et al. Polycystic Ovary Syndrome: A Comprehensive Review of Pathogenesis, Management, and Drug Repurposing. *Int J Mol Sci.* 2022;6,23(2):583. doi: 10.3390/ijms23020583.
- Zore T, Joshi NV, Lizneva D, Azziz R. Polycystic Ovarian Syndrome: Long-Term Health Consequences. *Semin Reprod Med.* 2017;35(3):271-81. doi: 10.1055/s-0037-1603096.
- Kaminsky W, Tatarchuk TF, Dubossarska YO. National consensus on the management of patients with hyperandrogenism. *Reproductive Endocrinol.* 2016;4(30):19-31. doi: 10.18370/2309-4117.2016.30.19-31.
- Azziz R, Carmina E, Chen Z, Dunaif A, Laven JS, Legro RS, et al. Polycystic ovary syndrome. *Nat Rev Dis Primers.* 2016;11,2:16057. doi: 10.1038/nrdp.2016.57.
- Joham AE, Norman RJ, Stener-Victorin E, Legro RS, Franks S, Moran LJ, et al. Polycystic ovary syndrome. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2022;10(9):668-80. doi: 10.1016/S2213-8587(22)00163-2.
- Karjula S, Arffman RK, Morin-Papunen L, Franks S, Jvelin MR, Tapanainen JS, et al. A population-based follow-up study shows high psychosis risk in women with PCOS. *Arch Womens Ment Health.* 2022;25(2):301-11. doi: 10.1007/s00737-021-01195-4.
- Osibogun O, Ogunmoroti O, Michos ED. Polycystic ovary syndrome and cardiometabolic risk: Opportunities for cardiovascular disease prevention. *Trends Cardiovasc Med.* 2020;30(7):399-404. doi: 10.1016/j.tcm.2019.08.010.
- Siddiqui S, Mateen S, Ahmad R, Moin S. A brief insight into the etiology, genetics, and immunology of polycystic ovarian syndrome (PCOS). *J Assist Reprod Genet.* 2022;39(11):2439-73. doi: 10.1007/s10815-022-02625-7.
- Tay CT, Garrad R, Mousa A, Bahri M, Joham A, Teede H. Polycystic ovary syndrome (PCOS): international collaboration to translate evidence and guide future research. *J Endocrinol.* 2023;257(3):e220232. doi: 10.1530/JOE-22-0232.
- Teede HJ, Misso ML, Costello MF, Dokras A, Laven J, Moran L, et al. International PCOS Network. Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2018;110(3):364-79. doi: 10.1016/j.fertnstert.2018.05.004.
- Teede HJ, Tay CT, Laven JJE, Dokras A, Moran LJ, Piltonen TT, et al. Recommendations From the 2023 International Evidence-based Guideline for the Assessment and Management of Polycystic Ovary Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2023;15:dgad463. doi: 10.1210/clinem/dgad463.
- Witchel SF, Oberfield SE, Peña AS. Polycystic Ovary Syndrome: Pathophysiology, Presentation, and Treatment With Emphasis on Adolescent Girls. *J Endocr Soc.* 2019;14,3(8):1545-73. doi: 10.1210/js.2019-00078.
- Khmil Doswald AS, Khmil MS, Khmil SV. Epidemiology of polycystic ovary syndrome, endometriosis and their comorbid course. *Bulletin of Med Biol Res.* 2021;4(10):135-45. doi: 10.11603/bmbr.2706-6290.2021.4.12662
- Wu Q, Gao J, Bai D, Yang Z, Liao Q. The prevalence of polycystic ovarian syndrome in Chinese women: a meta-analysis. *Ann Palliat Med.* 2021;10(1):74-87. doi: 10.21037/apm-20-1893.
- Syusyuka VG, Sergienko MY, Makurina GI, Yershova OA, Chornenka AS. Polycystic ovary syndrome: clinical and

- pathogenetic aspects of a multidisciplinary problem. *Reprod Health Woman*. 2021;2(47):7-14. doi: 10.30841/2708-8731.2.2021.232513.
22. Anagnostis P, Tarlatzis BC, Kauffman RP. Polycystic ovarian syndrome (PCOS): Long-term metabolic consequences. *Metabol*. 2018;86:33-43. doi: 10.1016/j.metabol.2017.09.016.
23. Osibogun O, Ogunmoroti O, Michos ED. Polycystic ovary syndrome and cardiometabolic risk: Opportunities for cardiovascular disease prevention. *Trends Cardiovasc Med*. 2020;30(7):399-404. doi: 10.1016/j.tcm.2019.08.010.
24. Sangaraju SL, Yezpe D, Grandes XA, Talanki Manjunatha R, Habib S. Cardio-Metabolic Disease and Polycystic Ovarian Syndrome (PCOS): A Narrative Review. *Cureus*. 2022;17,14(5):e25076. doi: 10.7759/cureus.25076.
25. Goodman NF, Cobin RH, Futterweit W, Glueck JS, Legro RS, Carmina E, et al. American association of clinical endocrinologists, American college of endocrinology, and androgen excess and pcos society disease state clinical review: guide to the best practices in the evaluation and treatment of polycystic ovary syndrome – part 2. *Endocr Pract*. 2015;21(12):1415-26. doi: 10.4158/EP15748.DSCPT2.
26. Adamczak A, Plotek W, Głowińska A, Sobol M, Wyszocka E, Polak G, et al. Time Perspective as a Mediator of Depressive Symptoms in Patients with Polycystic Ovary Syndrome. *Healthcare (Basel)*. 2023;30,11(7):993. doi: 10.3390/healthcare11070993.
27. Chen SF, Yang YC, Hsu CY, Shen YC. Risk of bipolar disorder in patients with polycystic ovary syndrome: A nationwide population-based cohort study. *J Affect Disord*. 2020;263:458-62. doi: 10.1016/j.jad.2019.12.007.
28. Cooney LG, Lee I, Sammel MD, Dokras A. High prevalence of moderate and severe depressive and anxiety symptoms in polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod*. 2017;32(5):1075-91. doi: 10.1093/humrep/dex044.
29. Głowińska A, Zielenka-Jenek M, Pawelczyk A, Banaszewska BE. Determinants of emotional problems and mood disorders in women with polycystic ovary syndrome. *Ginekol Pol*. 2016;87(6):405-10. doi: 10.5603/GP.2016.0016.
30. Karjula S, Morin-Papunen L, Auvinen J, Ruokonen A, Puukka K, Franks S, et al. Psychological Distress Is More Prevalent in Fertile Age and Pre-menopausal Women With PCOS Symptoms: 15-Year Follow-Up. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017;1,102(6):1861-9. doi: 10.1210/jc.2016-3863.
31. Pokora K, Kowalczyk K, Wikarek A, Rodak M, Pędrys K, Wójtowicz M, et al. Depressive Symptoms and Control of Emotions among Polish Women with Polycystic Ovary Syndrome. *Int J Environ Res Public Health*. 2022;15;19(24):16871. doi: 10.3390/ijerph192416871.
32. Siusiuka V, Guba N, Serhienko M, Deinichenko O, Onopchenko S. Psychosocial aspects of polycystic ovary syndrome. The 33th International scientific and practical conference «Modern scientific technologies and solutions of scientists to create the latest ideas» (August 22-25, 2023) London: Int Sci Group; 2023, p. 184-7.
33. Artyomenko W, Velychko VI, Lahoda DO, Nastradina NM, Nitochko KO. Polycystic ovary syndrome: the competence of a family doctor. *Reproductive Endocrinology*. 2023;67:63-7. doi: 10.18370/2309-4117.2023.67.63-7.
34. International evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome 2018. Centre for Research Excellence in Polycystic Ovary Syndrome (CREPCOS), European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE), American Society of Reproductive Medicine (ASRM). Monash University; 2018. 198 p.
35. Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2004;81(1):19-25. doi: 10.1016/j.fertnstert.2003.10.004.
36. Stein IF, Leventhal ML. Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries. *Am J Obstet Gynecol*. 1935;29:181-91.
37. Dewailly D, Lujan ME, Carmina E, Cedars MI, Laven J, Norman RJ, et al. Definition and significance of polycystic ovarian morphology: a task force report from the Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome Society. *Hum Reprod Update*. 2014;20(3):334-52. doi: 10.1093/humupd/dmt061.
38. Shabbir S, Khurram E, Moorthi VS, Eissa YTH, Kamal MA, Butler AE. The interplay between androgens and the immune response in polycystic ovary syndrome. *J Transl Med*. 2023;16,21(1):259. doi: 10.1186/s12967-023-04116-4.
39. Avramenko NV, Kabachenko OV, Barkovskiy DYe, Sierykh KV. Modern aspects of management of patients with polycystic ovary syndrome. *Zaporozhye Med J*. 2020;22,6(123):865-73. doi: 10.14739/2310-1210.2020.6.218474.
40. Bjekić-Macut J, Vukašinić T, Veljića-Ašimić Z, Bureković A, Zdravković M, Anđrić Z, et al. Polycystic Ovary Syndrome: A Contemporary Clinical Approach. *Curr Pharm Des*. 2021;27(36):3812-20. doi: 10.2174/1381612827666210119104721.
41. Christ JP, Cedars MI. Current Guidelines for Diagnosing PCOS. *Diagnostics (Basel)*. 2023;15;13(6):1113. doi: 10.3390/diagnostics13061113.
42. Goodman NF, Cobin RH, Futterweit W, Glueck JS, Legro RS, Carmina E, et al. American Association of clinical endocrinologists, American college of endocrinology, and androgen excess and PCOS society disease state clinical review: guide to the best practices in the evaluation and treatment of polycystic ovary syndrome – Part 1. *Endocr Pract*. 2015;21(11):1291-300. doi: 10.4158/EP15748.DSC.
43. Joham AE, Norman RJ, Stener-Victorin E, Legro RS, Franks S, Moran LJ, et al. Polycystic ovary syndrome. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2022;10(9):668-80. doi: 10.1016/S2213-8587(22)00163-2.
44. Sergiyenko MYu, Siusiuka VG, Makurina GI, Deinichenko OV, Kolokot NG, Chornenka AS. Modern approaches to the diagnosis and treatment of polycystic ovary syndrome in adolescence. *Reprod Health Woman*. 2022;2(57):73-8. doi: 10.30841/2708-8731.2.2022.261816.
45. Siddiqui S, Mateen S, Ahmad R, Moin S. A brief insight into the etiology, genetics, and immunology of polycystic ovarian syndrome (PCOS). *J Assist Reprod Genet*. 2022;39(11):2439-73. doi: 10.1007/s10815-022-02625-7.
46. Cussen L, McDonnell T, Bennett G, Thompson CJ, Sherlock M, O'Reilly MW. Approach to androgen excess in women: Clinical and biochemical insights. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2022;97(2):174-86. doi: 10.1111/cen.14710.
47. Makrantonaki E, Zouboulis CC. Hyperandrogenism, adrenal dysfunction, and hirsutism. *Hautarzt*. 2020;71(10):752-61. doi: 10.1007/s00105-020-04677-1.
48. Ramezani TF, Behboudi-Gandevani S, Simbar M, Azizi F. A population-based study of the relationship between idiopathic hirsutism and metabolic disturbances. *J Endocrinol Invest*. 2015;38(2):155-62. doi: 10.1007/s40618-014-0164-8.
49. Syusyuka VG, Sergienko MY, Makurina GI, Yershova OA, Chornenka AS. Characteristics of phenotypes (clinical variants) of polycystic ovary syndrome in women of reproductive age. *Reproductive health of woman*. 2021;2(47):27-31. doi: 10.30841/2708-8731.2.2021.232519.
50. Acne. Evidence-based clinical practice [Internet]. 2017. Available from: https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2019/11/akn_akne.pdf.
51. Mahto A. Acne vulgaris. *Med*. 2017;45(6):386-9. doi: 10.1016/j.mpm.2017.03.003.
52. Carmina E, Dreno B, Lucky WA, Agak WG, Dokras A, Kim JJ, et al. Female Adult Acne and Androgen Excess: A Report From the Multidisciplinary Androgen Excess and PCOS Committee. *J Endocr Soc*. 2022;6(3):bvac003. doi: 10.1210/jendso/bvac003.
53. Heng AHS, Chew FT. Systematic review of the epidemiology of acne vulgaris. *Sci Rep*. 2020;10(1):5754. doi: 10.1038/s41598-020-62715-3.
54. Devjani S, Ezemma O, Kelley KJ, Stratton E, Senna M. Androgenetic Alopecia: Therapy Update. *Drugs*. 2023;83(8):701-15. doi: 10.1007/s40265-023-01880-x.
55. Kidangazhiathmana A, Santhosh P. Pathogenesis of Androgenetic Alopecia. *Clin Dermatol Rev*. 2022;6(2):69-74. doi: 10.4103/cdr.cdr_29_21.
56. Carmina E, Azziz R, Bergfeld W, Escobar-Morreale HF, Futterweit W, Huddleston H, et al. Female Pattern Hair Loss and Androgen Excess: A Report From the Multidisciplinary Androgen Excess and PCOS Committee. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019;104(7):2875-91. doi: 10.1210/je.2018-02548.
57. Qiu Y, Zhou X, Fu S, Luo S, Li Y. Systematic Review and Meta-analysis of the Association Between Metabolic Syndrome and Androgenetic Alopecia. *Acta Derm Venereol*. 2022;8,102:adv00645. doi: 10.2340/actadv.v101.1012.
58. Sheikh FZ, Butt G, Hafeez R, Maqsood A, Altaf F, Hussain I. Association of Early-onset Androgenetic Alopecia and Metabolic Syndrome. *J Coll Physicians Surg Pak*. 2021;31(2):123-7. doi: 10.29271/jcpsp.2021.02.123.
59. Bienenfeld A, Azarchi S, Lo Sicco K, Marchbein S, Shapiro J, et al. Androgens in women: Androgen-mediated skin disease and patient evaluation. *J Am Acad Dermatol*. 2019;80(6):1497-506. doi: 10.1016/j.jaad.2018.08.062.
60. Diba S, Gozali MM, Kurniawati Y. Diagnosis and management of female pattern hair loss. *J Biosci Med*. 2019;4(1):29-47. doi: 10.32539/bsm.v4i1.111.
61. Ceruti JM, Leirós GJ, Balañá ME. Androgens and androgen receptor action in skin and hair follicles. *Mol Cell Endocrinol*. 2018;465(15):122-33. doi: 10.1016/j.mce.2017.09.009.
62. Miranda BH, Charlesworth MR, Tobin DJ, Sharpe DT, Randall VA. Androgens trigger different growth responses in genetically identical human hair follicles in organ culture that reflect their epigenetic diversity in life. *FASEB J*. 2018;32(2):795-806. doi: 10.1096/fj.201700260RR.
63. Carmina E, Dreno B, Lucky WA, Agak WG, Dokras A, Kim JJ, et al. Female Adult Acne and Androgen Excess: A Report From the Multidisciplinary Androgen Excess and PCOS Committee. *J Endocr Soc*. 2022;6,6(3):bvac003. doi: 10.1210/jendso/bvac003.
64. Starace M, Orlando G, Alessandrini A, Piraccini BM. Female Androgenetic Alopecia: An Update on Diagnosis and Management. *Am J Clin Dermatol*. 2020;21(1):69-84. doi: 10.1007/s40257-019-00479-x.
65. Livadas S, Androulakis I, Angelopoulos N, Lytras A, Papagiannopoulos F, Kassi G. Liraglutide administration improves hormonal/metabolic profile and reproductive features in women with HAIR-AN syndrome. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep*. 2020;4:19-150. doi: 10.1530/EDM-19-0150.
66. O'Brien B, Dahiya R, Kimble R. Hyperandrogenism, insulin resistance and acanthosis nigricans (HAIR-AN syn-

- drome): an extreme subphenotype of polycystic ovary syndrome. *BMJ Case Rep.* 2020;13(4):e231749. doi: 10.1136/bcr-2019-231749.
67. Khunger N, Mehrotra K. Menopausal Acne – Challenges And Solutions. *Int J Womens Health.* 2019;29(11):555-67. doi: 10.2147/IJWH.S174292.
68. Zaman A, Rothman MS. Postmenopausal Hyperandrogenism: Evaluation and Treatment Strategies. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2021;50(1):97-111. doi: 10.1016/j.ecl.2020.12.002.
69. Naamneh Elzenaty R, du Toit T, Flück CE. Basics of androgen synthesis and action. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2022;36(4):101665. doi: 10.1016/j.beem.2022.101665.
70. O'Reilly MW, Taylor AE, Crabtree NJ, Hughes BA, Capper F, Crowley RK, et al. Hyperandrogenemia predicts metabolic phenotype in polycystic ovary syndrome: the utility of serum androstenedione. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(3):1027-36. doi: 10.1210/jc.2013-3399.
71. Tutchenko TM, Burka OA, Sidorova IV, Nohovska IH, Marynychyna IM, Shcherbatiei NM. Practical approaches to the use of markers of biochemical hyperandrogenism in women. *Reprod Endocrinol.* 2022;1-2(63-64):25-33. doi: 10.18370/2309-4117.2022.63.25-33.
72. Sanchez-Garrido MA, Tena-Sempere M. Metabolic dysfunction in polycystic ovary syndrome: Pathogenic role of androgen excess and potential therapeutic strategies. *Mol Metab.* 2020;35:100937. doi: 10.1016/j.molmet.2020.01.001.
73. Luque-Ram rez M, Escobar-Morreale HF. Adrenal Hyperandrogenism and Polycystic Ovary Syndrome. *Curr Pharm Des.* 2016;22(36):5588-602. doi: 10.2174/1381612822666160720150625.
74. Ventskiv's'ka IB, Zahorodnia OS. Female factors of infertility in a couple. *Health of man.* 2021;2(77):8-13. doi: 10.30841/2307-5090.2.2021.237516.
75. Viesich TL, Tuchkina IO, Tarawneh DSh. Comparative assessment of biochemical and hormonal profiles of women with polycystic ovary syndrome. *Int Med J.* 2021;2:52-6. doi: 10.37436/2308-5274-2021-2-9.
76. Gilbert EW, Tay CT, Hiam DS, Teede HJ, Moran LJ. Comorbidities and complications of polycystic ovary syndrome: An overview of systematic reviews. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2018;89(6):683-99. doi: 10.1111/cen.13828.
77. Teede H, Misso M, Tassone EC, Dewailly D, Ng EH, Azziz R, et al. Anti-Müllerian Hormone in PCOS: A Review Informing International Guidelines. *Trends Endocrinol Metab.* 2019;30(7):467-78. doi: 10.1016/j.tem.2019.04.006.
78. Capuzzo M, La Marca A. Use of AMH in the Differential Diagnosis of Anovulatory Disorders Including PCOS. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021;3(11):616766. doi: 10.3389/fendo.2020.616766.
79. Li H, He YL, Li R, Wong C, Sy B, Lam CW, et al. Age-specific reference ranges of serum anti-müllerian hormone in healthy women and its application in diagnosis of polycystic ovary syndrome: a population study. *BJOG.* 2020;127(6):720-8. doi: 10.1111/1471-0528.16147.
80. Forslund M, Landin-Wilhelmsen K, Schmidt J, Brännström M, Trimpou P, Dahlgren E. Higher menopausal age but no differences in parity in women with polycystic ovary syndrome compared with controls. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2019;98(3):320-6. doi: 10.1111/aogs.13489.
81. Minoocoe S, Ramezani TF, Rahmati M, Mansournia MA, Azizi F. Prediction of age at menopause in women with polycystic ovary syndrome. *Climacteric.* 2018;21(1):29-34. doi: 10.1080/13697137.2017.1392501.
82. Dewailly D, Robin G, Peigne M, Decanter C, Pigny P, Catteau-Jonard S. Interactions between androgens, FSH, anti-Müllerian hormone and estradiol during folliculogenesis in the human normal and polycystic ovary. *Hum Reprod Update.* 2016;22(6):709-24. doi: 10.1093/humupd/dmw027.
83. Seifer DB, Merhi Z. Is AMH a regulator of follicular atresia? *J Assist Reprod Genet.* 2014;31(11):1403-7. doi: 10.1007/s10815-014-0328-7.
84. Burka OA, Tutchenko TM, Kudlai OM, Shevchuk TV, Protchenko OV, Markovets OM. Application areas of modern automated methods of anti-müllerian hormone evaluation. *Reproductive Endocrinology.* 2021;3(59):85-91. doi: 10.18370/2309-4117.2021.59.85-91
85. Cimino I, Casoni F, Liu X, Messina A, Parkash J, Jamin SP, et al. Novel role for anti-Müllerian hormone in the regulation of GnRH neuron excitability and hormone secretion. *Nat Commun.* 2016;12(7):10055. doi: 10.1038/ncomms10055.
86. Alam Z, Abdalla MA, Alseieri S, Alameemi M, Alzaabi M, Alkhoori R, et al. Polycystic ovarian syndrome among women diagnosed with infertility in the Gulf Cooperation Council countries: A protocol for systematic review and meta-analysis of prevalence studies. *Womens Health (Lond).* 2023;19:17455057231160940. doi: 10.1177/17455057231160940.
87. Balen AH, Morley LC, Misso M, Franks S, Legro RS, Wijayarathne CN, et al. The management of anovulatory infertility in women with polycystic ovary syndrome: an analysis of the evidence to support the development of global WHO guidance. *Hum Reprod Update.* 2016;22(6):687-708. doi: 10.1093/humupd/dmw025.
88. Costello MF, Misso ML, Balen A, Boyle J, Devoto L, Garad RM, et al. A brief update on the evidence supporting the treatment of infertility in polycystic ovary syndrome. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2019;59(6):667-73. doi: 10.1111/ajo.13051.
89. Urbanovych AM. Polycystic ovary syndrome in every day practice. *International journal of endocrinology.* 2018;14(1):40-5. doi: 10.22141/2224-0721.14.1.2018.127090.
90. Melo AS, Ferriani RA, Navarro PA. Treatment of infertility in women with polycystic ovary syndrome: approach to clinical practice. *Clinics (Sao Paulo).* 2015;70(11):765-9. doi: 10.6061/clinics/2015(11)09.
91. Valent AM, Barbour LA. Management of Women with Polycystic Ovary Syndrome During Pregnancy. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2021;50(1):57-69. doi: 10.1016/j.ecl.2020.10.005.
92. Sha T, Wang X, Cheng W, Yan Y. A meta-analysis of pregnancy-related outcomes and complications in women with polycystic ovary syndrome undergoing IVF. *Reprod Biomed Online.* 2019;39(2):281-93. doi: 10.1016/j.rbmo.2019.03.203.
93. Markin LB, Korutko OO, Fartushok TV, Fartushok NV, Fedevych YuM, Dzhalilova EA, et al. Association of polycystic ovary syndrome with multiple health factors and adverse pregnancy outcomes. *International journal of endocrinology (Ukraine).* 2023;19(2):137-42. doi: 10.22141/2224-0721.19.2.2023.1259.
94. Farland LV, Stern JE, Liu CL, Cabral HJ, Coddington CC, Diop H, et al. Polycystic ovary syndrome and risk of adverse pregnancy outcomes: a registry linkage study from Massachusetts. *Hum Reprod.* 2022;37(11):2690-99. doi: 10.1093/humrep/deac210.
95. Schummers L, Hutcheon JA, Bodnar LM, Lieberman E, Himes KP. Risk of adverse pregnancy outcomes by prepregnancy body mass index: a population-based study to inform prepregnancy weight loss counseling. *Obstet Gynecol.* 2015;125(1):133-43. doi: 10.1097/AOG.0000000000000591.
96. Markin LB, Matvienko OO. Polycystic ovary syndrome: the role of ultrasonic diagnostics. *Actual Problems of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology.* 2019;2:43-9. doi: 10.11603/24116-4944.2019.2.10922.
97. Avramenko NV, Kabachenko OV, Barkovskiy DY, Siernyk KV. The role of metabolic syndrome in the development of polycystic ovary syndrome in adolescence. *Zaporozhye Med J.* 2023;25(138):255-61. doi: 10.14739/2310-1210.2023.3.251479.
98. Peña AS, Metz M. What is adolescent polycystic ovary syndrome? *J Paediatr Child Health.* 2018;54(4):351-5. doi: 10.1111/jpc.13821.
99. Peña AS, Witchel SF, Hoeger KM, Oberfield SE, Vogiatzi MG, Misso M, et al. Adolescent polycystic ovary syndrome according to the international evidence-based guideline. *BMC Med.* 2020;18(1):72. doi: 10.1186/s12916-020-01516-x.
100. Serhienko MY, Siusiuka VG, Haidai NV, Kolokot NG, Deinichenko OV. Osoblyvosti diahnozyky syndromu polikystozu yaiechnykyv u divchat-pidlitkyv. In: The XVI International Scientific and Practical Conference «Innovative trends of science and practice, tasks and ways to solve them»; 2022 April 26-29; Athens. Athens; 2022, p. 375-8.

Стаття надійшла до редакції 21.08.2023. – Дата першого рішення 25.08.2023. – Стаття подана до друку 27.09.2023

Сучасні пробіотики у лікуванні інфекцій, що передаються статевим шляхом. Від проблеми до її вирішення

Н. Я. Жилка, О. С. Щербінська

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

Стаття є оглядом сучасних наукових публікацій, які присвячені проблемі інфекцій, що передаються статевим шляхом (ІПСШ), та значенню пробіотиків у їхньому лікуванні. У статті також проведено аналіз даних нормативних документів Всесвітньої організації охорони здоров'я та статистичних даних Центру медичної статистики Міністерства охорони здоров'я України і Державної служби статистики України, які висвітлюють проблему поширеності ІПСШ у світі та в Україні.

Інфекції, що передаються статевим шляхом, негативно впливають на сексуальне та репродуктивне здоров'я у всьому світі. За відсутності лікування вони можуть мати серйозні наслідки, у тому числі неврологічні та серцево-судинні захворювання, безпліддя, позаматкову вагітність, підвищений ризик зараження вірусом імунодефіциту людини. Одним із факторів, що перешкоджають зменшенню тягаря ІПСШ у світі, є лікарська стійкість цих інфекцій. Інфекції, спричинені резистентними штамами мікроорганізмів, характеризуються більш тяжким перебігом, частіше вимагають госпіталізації хворого, збільшують тривалість перебування його у стаціонарі, вимагають застосування комбінованої антибіотикотерапії з використанням резервних препаратів.

Як свідчать результати наукових досліджень, пробіотики *Bacillus* є альтернативою для вирішення проблем, пов'язаних з ІПСШ та їхніми наслідками. Інноваційність поєднання компонентів препаратів, які містять пробіотичну формулу *SirionProbioProtection*, сприяє подоланню такої проблеми, як резистентність збудників ІПСШ до етіотропної терапії антибіотиками. Використання альтернативних методів впливу на ІПСШ та їхні наслідки додають успіху у наданні акушерсько-гінекологічних послуг.

Ключові слова: інфекції, що передаються статевим шляхом, бактеріальний вагіноз, антибіотикорезистентність, пробіотики, *Bacillus spp.*

Modern probiotics in the treatment of sexually transmitted infections. From the problem to its solution

N. Ya. Zhyhka, O. S. Shcherbinska

This article is a review of current scientific publications that are devoted to the problem of sexually transmitted infections (STIs) and the importance of probiotics in their treatment. The article also analyzes the data of regulatory documents of the World Health Organization and statistical data of the Center for Medical Statistics of the Ministry of Health of Ukraine and the State Statistics Service of Ukraine, which highlight the problem of the prevalence of STIs in the world and in Ukraine.

Sexually transmitted infections have a serious negative impact on sexual and reproductive health worldwide. In the absence of treatment, they can have serious outcomes, including neurological and cardiovascular diseases, infertility, ectopic pregnancy, increased risk of infection with the human immunodeficiency virus. One of the serious factors which prevent the reduction of STDs increased rate in the world is the drug resistance for these infections. Infections caused by resistant strains of microorganisms are characterized by a more severe course, more often require hospitalization of the patient, increase the duration of the patient's stay in the hospital, require the use of combined antibiotic therapy with the administration of reserve drugs.

According to the results of scientific studies, *Bacillus* probiotics are an alternative for solving problems related to STIs and their outcomes. The innovative combination of the components of the drugs that contain the *SirionProbioProtection* probiotic formula helps to overcome such a problem as the resistance of STI pathogens to etiotropic antibiotic therapy. The use of alternative methods of exposure to STIs and their consequences add to success in providing obstetric and gynecological services.

Keywords: sexually transmitted infections, bacterial vaginosis, antibiotic resistance, probiotics, *Bacillus spp.*

Мета роботи: висвітлення проблеми лікування інфекцій, що передаються статевим шляхом (ІПСШ), визначення шляхів її вирішення на підставі застосування альтернативних методів.

У ході роботи використані бібліосемантичний, аналітичний, статистичний та концептуальний методи. Період дослідження становить 2018–2022 рр.

Відомо, що статевим шляхом, у тому числі при вагінальному, анальному та оральному сексі, можуть передаватися понад 30 різних видів бактерій, вірусів та паразитів. Деякі ІПСШ можуть також передаватися від матері дитині під час вагітності, пологів та годуван-

ня груддю. Найбільшу захворюваність серед ІПСШ спричиняють вісім патогенів. З них чотири інфекції – сифіліс, гонорея, хламідіоз і трихомоніаз – сьогодні є виділюваними. Інші чотири інфекції – гепатит В, вірус простого герпесу (ВПГ), вірус імунодефіциту людини (ВІЛ) та вірус папіломи людини (ВПЛ) – мають вірусну природу і не піддаються лікуванню [1–3].

ІПСШ негативно впливають на сексуальне та репродуктивне здоров'я у всьому світі. Кількість хворих із генітальною інфекцією ВПГ оцінюють у понад 500 млн осіб (віком 15–49 років) [4]. Щороку внаслідок інфікування ВПЛ відбувається понад 311 000 ви-

падків смерті від раку шийки матки [5]. Згідно з оцінками, у 2016 р. майже 1 млн вагітних було інфіковано сифілісом, що призвело до більш ніж 350 000 випадків несприятливого результату пологів [6]. Про масштабність проблеми також свідчать такі дані: щодня відбувається більше 1 млн випадків зараження ІПСШ.

Так, у 2020 р., за оцінками Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), 374 млн людей заразилися однією з чотирьох ІПСШ – хламідіозом (129 млн), гонореєю (82 млн), сифілісом (7,1 млн) та трихомоніазом (156 млн). У 2016 р. чисельність інфікованих генітальним герпесом оцінювали на рівні понад 490 млн осіб, при цьому 300 млн жінок були інфіковані ВПЛ – основною причиною раку шийки матки, а також раку анального каналу серед чоловіків, які практикують секс із чоловіками. Світова чисельність носіїв хронічного гепатиту В оцінюється на рівні 296 млн осіб [1].

Зараження ІПСШ може мати серйозні наслідки, які зумовлені не лише безпосереднім впливом інфекції. Такі ІПСШ, як герпес, гонорея та сифіліс, можуть підвищувати ризик зараження ВІЛ. Передача ІПСШ від матері дитині може призводити до мертвородження, смерті новонародженого, низької маси тіла при народженні та недоношеності, сепсису, неонатальному кон'юнктивіту та вродженим аномаліям. Інфекція, зумовлена ВПЛ, спричинює рак шийки матки та інші онкологічні захворювання.

Згідно з оцінками, у 2019 р. внаслідок інфікування гепатитом В померли 820 000 осіб: безпосередньою причиною смерті більшості з них стали цироз та гепатоцелюлярна карцинома. Такі ІПСШ, як гонорея та хламідіоз, є провідними причинами запальних захворювань органів малого таза та безпліддя у жінок [1]. За відсутності лікування вони можуть мати серйозні наслідки, у тому числі неврологічні та серцево-судинні захворювання, безпліддя, позаматкову вагітність, підвищений ризик зараження ВІЛ. Вони також пов'язані зі стигматизацією, насильством у сім'ї та негативно впливають на якість життя.

В опублікованій доповіді ВООЗ у 2022 р. представлено перший у світі перелік грибкових патогенів, що потребують першочергової уваги. У каталозі наведено 19 видів грибків, які становлять найбільшу небезпеку для здоров'я населення. Пріоритетний перелік грибкових патогенів (ППП) ВООЗ є результатом вперше зробленого зусилля скласти систематизований список грибкових патогенів, що вимагають пріоритетної уваги з погляду науково-дослідницької роботи та передбачуваного значення.

Грибкові патогени є серйозною загрозою для здоров'я населення, оскільки вони стають все більш поширеними та стійкими до лікування, тоді як на сьогодні існує всього чотири класи протигрибкових лікарських препаратів і всього кілька препаратів-кандидатів у стадії клінічних розробок. Для більшості грибкових патогенів немає методів швидкої чутливої діагностики, а наявні є широко доступними у світі чи доступні за неприйнятно високу ціну. Інвазивні форми цих грибкових інфекцій часто уражують тяжкохворих пацієнтів та людей із серйозними супутніми захворюваннями, пов'язаними з імунною системою [7].

В Україні за даними Державної служби статистики чисельність жінок фертильного віку зменшилася з 9998,5 у 2018 р. до 9550,9 у 2022 р., тобто за 3 роки – близько на 440 тис. [8, 9]. На тлі зменшення кількості жіночого населення проблема ІПСШ набуває стратегічного характеру. Хоча захворюваність на ІПСШ суттєво знижувалась останні роки, фахівці наголошують на недооцінюванні її масштабів. Так, захворюваність жінок на сифіліс зменшилася у 2,2 раза, гонококову інфекцію – у 4,8 раза, хламідійні інфекції – у 4,8 раза, уrogenітальний мікоплазмоз – у 5,1 раза, трихомоніаз – у 3,9 раза [10]. Дані Центру медичної статистики МОЗ України наведені на рис. 1.

Центр громадського здоров'я МОЗ України вважає, що ІПСШ є національною проблемою охорони здоров'я України. За даними МОЗ, в Україні щорічно реєструють близько 400 тис. нових випадків сифілісу, гонореї, хламідіозу, герпесу, сечостатевого мікоплаз-

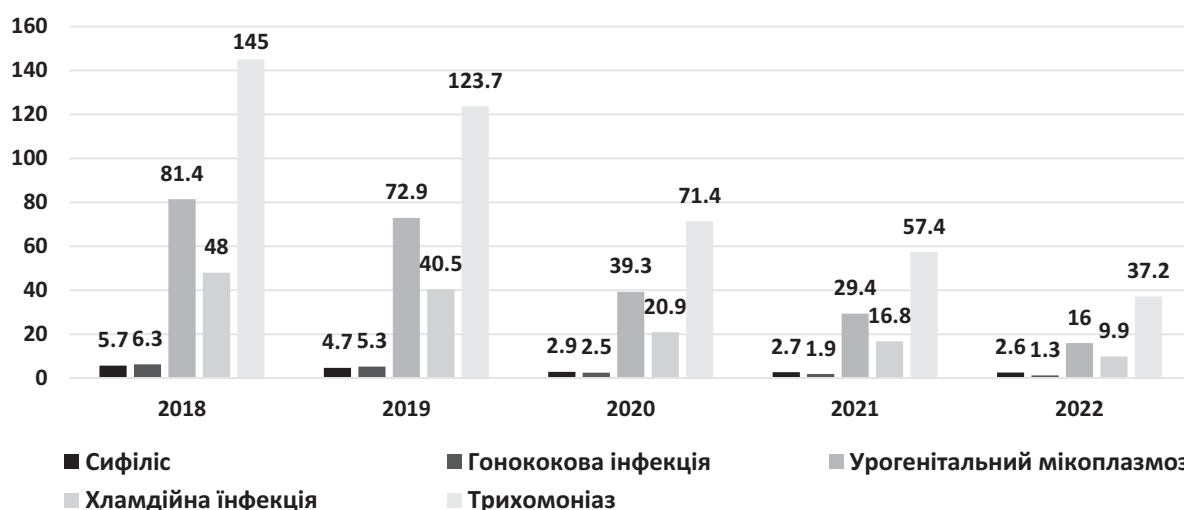


Рис. 1. Динаміка захворюваності жінок на інфекції, що передаються переважно статевим шляхом, в Україні у 2018–2022 рр. (на 100 тис. жіночого населення)

мозу, генітального кандидозу та трихомоніазу. Офіційна статистика відображає, за різними оцінками, від 30% до 40% реальної кількості випадків ІПСШ. Це пов'язано зі збільшенням прихованих форм і тим, що окремі групи населення не отримують належної медичної допомоги [11].

У Глобальній стратегії сектору охорони здоров'я ВООЗ щодо ІПСШ на 2016–2021 рр. заходи боротьби з їхньою епідемією розглядали як важливу умову досягнення загального охоплення послугами охорони здоров'я – однієї з ключових цілей у сфері сталого розвитку, пов'язаних зі здоров'ям, визначених на порядку денному на період до 2030 р. Ухвалення стратегії та її здійснення дозволять різко знизити кількість нових випадків ІПСШ і смертність, зумовлену цими інфекціями (включаючи мертвонародження та рак шийки матки), забезпечуючи при цьому покращення стану здоров'я окремих людей, сексуальне здоров'я чоловіків і жінок та благополуччя всіх людей.

Дана стратегія слугуватиме керівництвом для прискореного вжиття та цілеспрямованого використання комплексних заходів профілактики шляхом розширення масштабів застосування різних поведінкових, біомедичних та структурних підходів, що ґрунтуються на фактичних даних; сприятиме розширенню доступу людей до інформації про свій статус щодо ІПСШ; покращить доступ до лікування та, за необхідності, до комплексного довгострокового догляду; сприятиме подоланню поширеної практики стигматизації та дискримінації. У проекті стратегії пропагується орієнтований на потреби та інтереси людей підхід, що ґрунтується на принципах прав людини, гендерної рівності та справедливості щодо здоров'я [12].

Одним із серйозних факторів, що перешкоджають зменшенню тягаря ІПСШ у світі, є лікарська стійкість цих інфекцій [1, 13].

В останні десятиліття спостерігається катастрофічно швидке зростання стійкості збудників інфекційних захворювань до антибіотиків, за яким просто не встигають вчені та фармацевтичні компанії, зайняті розробленням нових протимікробних засобів. Чи справді людство перебуває на порозі нової серйозної війни з бактеріями? Ще 2000 р. у доповіді експертів ВООЗ з'явилася така фраза: «Наші прадіди жили без антибіотиків, і може статися так, що наші правнуки житимуть без них» [14].

Доведено, що інфекції, спричинені резистентними штамами мікроорганізмів, характеризуються більш тяжким перебігом, частіше вимагають госпіталізації хворого, збільшують тривалість перебування його у стаціонарі, вимагають застосування комбінованої антибіотикотерапії з використанням резервних препаратів. Усе це призводить до збільшення витрат на лікування, погіршує прогноз щодо здоров'я та життя пацієнтів, а також створює сприятливі умови для виникнення епідемій.

За даними Центру з контролю та профілактики захворювань, у США щорічно щонайменше 2 млн осіб інфікуються бактеріями, стійкими до антибіотиків, з яких приблизно 23 тис. помирають внаслідок цих інфекцій.

У Європі, за оцінками експертів, щорічна кількість померлих від інфекцій, спричинених резистентними патогенами, становить приблизно таку саму кількість, як у США, а загальносвітовий показник обчислюється сотнями тисяч. Крім того, антибіотикорезистентні збудники значно збільшують вартість терапії.

Наприклад, за оцінками Європейського центру з профілактики та контролю захворювань, лише у країнах Європейського Союзу додаткові збитки від стійких до антибіотиків бактерій досягають 1,5 млрд євро на рік. Британські експерти зі стійкості до протимікробних препаратів під керівництвом Jim O'Neill (2014 р.) стверджують, що якщо антибіотики продовжать втрачати свою ефективність сьогоdnішніми темпами, стійкі інфекції обійдуться світовій економіці у 100 трлн доларів.

За збереження сьогоdnішніх тенденцій до 2050 року антибіотикорезистентність буде спричиняти загибель 10 млн осіб щорічно. Під загрозу буде поставлено багато інших видів лікування, включаючи хірургічні втручання, хіміотерапію та лікування автоімунних захворювань, адже безпека здоров'я безпосередньо залежить від ефективності протимікробної профілактики [13].

Основні причини антибіотикорезистентності [13]:

- здатність мікроорганізмів виробляти не тільки стійкість до антибіотиків, а й ділитися цією властивістю з іншими бактеріями шляхом горизонтального перенесення генів;
- надзвичайно широке застосування антибіотиків людиною стимулювало мікроорганізми виробляти до них стійкість значно швидшими темпами;
- легка доступність антибіотиків для населення у багатьох країнах світу і висока частота самолікування;
- недостатня обізнаність клініцистів щодо правил раціональної антибіотикотерапії;
- недостатній контроль за використанням протимікробних засобів у ветеринарії та сільському господарстві;
- застосування антибіотиків у тваринництві як добавки у корм для худоби у низьких дозах для стимулювання росту є загальноприйнятою практикою у багатьох промислово розвинених країнах і, як відомо, призводить до підвищення рівня резистентності мікроорганізмів;
- використання бактерицидних речовин у милі та інших косметичних продуктах;
- викид антибіотиків у докiллiя фармацевтичними підприємствами за неналежного очищення стічних вод;
- в Україні: широке використання більш дешевих і не завжди якісних генеричних антибактеріальних препаратів, що зумовлює швидку селекцію резистентних штамів мікроорганізмів.

Проблема стійкості до протимікробних препаратів (СПП) є глобальною загрозою для здоров'я та розвитку. ВООЗ назвала проблему СПП однією з 10 глобальних загроз здоров'ю населення, що стоять перед людством. Проблема СПП породжує значні економічні збитки. Крім смерті та інвалідності, затяжний перебіг хвороб призводить до подовження термінів госпіталі-

зації, вимагає більш дорогих лікарських препаратів та створює фінансові труднощі для осіб, які стикнулися з цією проблемою.

Відсутність ефективних протимікробних препаратів може створити підвищену загрозу успіхам сучасної медицини у лікуванні інфекцій, у тому числі під час виконання складних хірургічних операцій та проведення хіміотерапії онкологічних захворювань [15]. До прикладу, значна поширеність та стійкість форм бактеріального вагінозу є причиною хронічних захворювань репродуктивних органів та передумовою 33% випадків жіночого безпліддя [16–18].

Епідеміологічно на бактеріальний вагіноз страждають близько 30% жінок [19], а у 83% пацієнток бактеріальний вагіноз перебігає безсимптомно [20].

Протимікробні препарати, що включають антибіотики, противірусні, протигрибкові та протипаразитичні засоби, є лікарськими препаратами, що застосовують для профілактики та лікування інфекцій у людей, тварин і рослин. СПП виникає у результаті поступової мутації бактерій, вірусів, грибів та паразитів і втрати ними сприйнятливості до лікарських препаратів, ускладнюючи лікування інфекцій та підвищуючи ризик поширення, тяжкого перебігу і летального результату хвороб. Лікарська стійкість призводить до втрати ефективності антибіотиків та інших протимікробних препаратів і поступово ускладнює або унеможлиблює лікування інфекцій.

Поява та поширення несприйнятливих до ліків патогенів, у яких виробилися нові механізми резистентності до протимікробних препаратів, продовжують обмежувати можливості для лікування поширених інфекцій. Особливо тривожною тенденцією є швидке поширення у світі бактерій з множинною або тотальною стійкістю (так званих супербактерій), які спричиняють інфекції, що не піддаються лікуванню протимікробними препаратами, зокрема антибіотиками [15].

На сучасному етапі вирішення проблеми поширення несприйнятливих до ліків патогенів, у яких виробилися нові механізми резистентності до протимікробних препаратів, лежить у площині пошуку альтернативних способів впливу на бактерії, віруси, гриби та паразити.

Такою альтернативою є пробіотики. За визначенням ВООЗ, пробіотики є «живими мікроорганізмами, які, якщо давати їх у потрібній кількості, приносять користь здоров'ю господаря». Це визначення наголошує на важливості того, що пробіотики є живими клітинами. Пробиотичні організми підтримують корисні захисні бактерії, що містяться у системі травлення. Ці мікроорганізми необхідні для засвоєння поживних речовин і балансу кишкової флори [21].

До основних груп пробіотиків належать [22]:

- Пробиотики на основі живих мікроорганізмів
- Пробиотики на основі метаболітів або структурних компонентів представників нормальної мікрофлори
- Пробиотики на основі сполук мікробного чи іншого походження, які стимулюють ріст і активність біфідобактерій і лактобацил – представників нормальної мікрофлори

- Пробиотики на основі комплексу живих мікроорганізмів, їхніх структурних компонентів, метаболітів у різних поєднаннях і сполуках, які стимулюють ріст представників нормальної мікрофлори
- Пробиотики на основі генно-інженерних штамів мікроорганізмів, їхніх структурних компонентів і метаболітів із заданими характеристиками
- Пробиотичні продукти харчування на основі живих мікроорганізмів, їхніх метаболітів, інших сполук мікробного, рослинного або тваринного походження, здатних підтримувати й відновлювати здоров'я через корекцію мікробної екології організму.

Інноваційну форму пробіотика створено групою вчених Гентського університету, які сконцентрували зусилля на вивченні пробіотичних бактерій роду *Bacillus* та створенні як комбінацій штамів, так і унікального поєднання з хімічними речовинами, такими, як спирти, поверхнево-активні речовини, ензими та ін. Унікальне поєднання результатів досліджень Гентського університету, пробіотичних бактерій *Bacillus* бельгійського виробництва та креатив українського виробника SPP (*SirionProbioProtection*) створили принципово новий продукт для профілактики та комплексного лікування станів, пов'язаних з ІПСШ.

Bacillus subtilis – це поширена грампозитивна бактерія, яку виявляють у воді, ґрунті, повітрі, рослинних залишках, що розкладаються, травному тракті жуйних тварин. Штам *B. subtilis* також наявний у травному тракті людини. Оскільки *B. subtilis* виробляє ендоспору (стійку нестатеву спору, яка розвивається всередині деяких бактеріальних клітин), ця бактерія може виживати в екстремальних умовах тепла та висихання у навколишньому середовищі [23].

Властивості *B. subtilis*:

- грампозитивна, не патогенна для людини;
- бібліотечний вид, не продукує ендотоксини;
- перетравлює органічні забруднення;
- очищає поверхні на мікроскопічному рівні;
- сприяє відновленню мікробіому;
- активна на контактних поверхнях декілька днів;
- не діє антагоністично на нормальну мікрофлору людини;
- антагоністично діє на патогенні бактерії, гриби, що містять віруси (COVID-19, грип).

B. subtilis виробляє [23–25]:

- ферменти, амінокислоти;
- продукує 65 антибіотиків та близько 200 біологічно активних речовин.

B. subtilis також виробляє низку протеаз та інших ферментів. Це дозволяє їй руйнувати різноманітність природних субстратів і сприяти кругообігу поживних речовин. *B. subtilis* є дружньою та корисною бактерією, оскільки вона не має властивостей, які спричиняють захворювання. Ця бактерія є однією з найбільш широко використовуваних бактерій у промислових масштабах біотехнологічними компаніями для виробництва ферментів і спеціальних хімікатів. Наприклад, для виробництва ферментів (таких, як амілаза, протеаза, інозин), рибозидів і амінокислот [26].

Переваги у виборі комбінацій пробіотичних культур *Bacillus spp.*:

- споруотворювальні бактерії є більш живучими;
- антагоністична дія до стійких грампозитивних і грамнегативних штамів (*Pseudomonas*, *Klebsiella*, *Acinetobacter*, *Enterococcus* та ін.);
- швидко розмножуються, клінічний ефект настає у перші 24 год;
- пролонгувальна дія до 72 год за рахунок тривалого часу вегетації кожної спори;
- потужна протеолітична та імуномодулювальна дія;
- є транзиторною мікрофлорою, зникає після закінчення використання.

Основні види впливу *Bacillus spp.* [27]:

1. Доведені антагоністичні ефекти *Bacillus spp.* доповнюються вираженою імунотропною дією.
2. *Bacillus spp.* є продуцентом деяких поліпептидних антибіотиків і потужних протимікробних субстанцій – бактеріоцинів, наприклад субтилізин, кателіцидин.
3. Продукують ферменти (амілазу, протеазу), чим здатні руйнувати патогенні біоплівки; еластазу, що чинить літичну дію на грамнегативні та грампозитивні мікроорганізми.
4. Спори *Bacillus spp.* стимулюють активність лімфоцитів, причому рівень активації можна порівняти з такими відомими мітогенами, як фітогем-аглютинін і Кон-А.
5. Спори *Bacillus spp.* мають високу ад'ювантну активність, індукуючи повноцінну імунну відповідь на слизових оболонках. Разом із вегетативними клітинами *Bacillus spp.* здатні стимулювати проліферацію імунних клітин у межах лімфоїдної тканини, індукуючи адекватну імунну відповідь і фагоцитоз.
6. *Bacillus spp.* мають високу антиоксидантну активність, що стримує пошкодження ДНК оксидант-

ним стресом у результаті надмірної дегрануляції нейтрофільних гранулоцитів при запальному процесі.

7. *Bacillus spp.* можуть продукувати антибіотики, як в аеробних, так і в анаеробних умовах.

Застосування пробіотиків в акушерстві та гінекології

Ураховуючи антибіотикорезистентність як глобальну проблему сучасності у лікуванні ППСШ та їхніх ускладнень, пробіотики виробника Sirion можуть використовуватися як альтернативний та самостійний спосіб боротьби з інфекціями жіночих статевих органів.

Інноваційна пробіотична формула SPP (*Sirion ProbioProtection*), що містить 5 видів *Bacillus* (*B. subtilis*, *B. licheniformis*, *B. amyloliquefaciens*, *B. pumilus*), чинить комплексну дію при уrogenітальних захворюваннях, впливаючи:

- на *Candida* – шляхом стимулювання росту нормальних лактобактерій і знищення та витіснення патогенних грибків [28, 29];
- на *Chlamydia* – шляхом знищення хламідій та інфікованих збудниками клітин через індукування синтезу гамма-інтерферону, інтерлейкінів та налаштування Т-лімфоцитів на ефективну роботу проти інфекції [30, 31];
- на *N. gonorrhoeae* – шляхом знищення гонококів, а також профілактично – на виникнення рецидивів завдяки сприянню синтезу секреторних імуноглобулінів [32, 33];
- на *Trichomonas* – шляхом запобігання персистенції трихомоніазу за рахунок підвищення цитотоксичної активності лімфоцитів і макрофагів [34, 35].

Отже, SPP забезпечує комплексний захист слизової оболонки від найбільш поширених збудників, які складають етіологічну матрицю уrogenітальних інфекцій у гінекології (рис. 2).

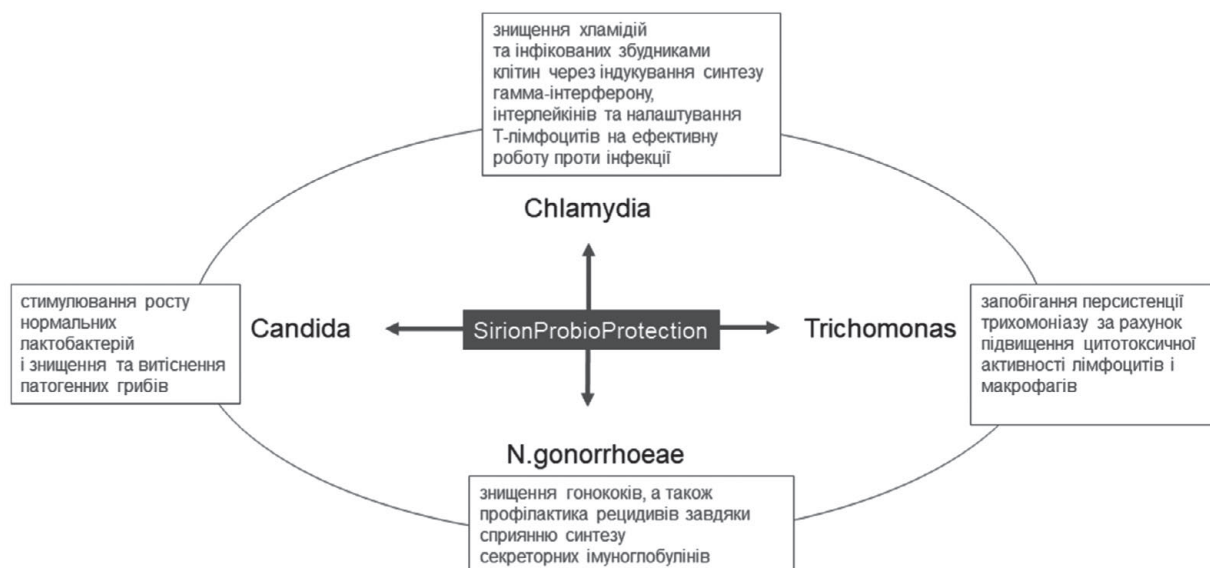


Рис. 2. Комплексна антиінфекційна протидія SPP основним патогенам

Інноваційна пробіотична формула SPP входить до складу трикомпонентної вагінальної рідкої свічки УнікаУРО, лубриканта та гелю для інтимної гігієни, які становлять унікальну лінійку засобів Sirion для відновлення та підтримки здоров'я жінок.

Трикомпонентна вагінальна рідка свічка з пробіотиком Уніка Уро має у складі:

- 1) *Bacillus* spp. – *B. subtilis*, *B. licheniformis*, *B. amyloliquefaciens*, *B. pumilus*, $>5 \times 10^7$ КУО/мл (CFU/ml) – має антибактеріальну, протигрибкову, протівірусну дію. Формує пробіотичну біоплівку, що виконує у піхві захисну функцію, нормалізує рН внутрішнього середовища до 3,8–4,5 та збільшує поновлення нормальної мікрофлори, до складу якої входить переважно *Lactobacillus*;
- 2) бісаболол – зменшує подразнення та швидко відновлює слизову оболонку при механічних пошкодженнях;
- 3) пантенол – стимулює відновлення слизової оболонки, перешкоджає появі ерозій, нормалізує клітинний метаболізм, чинить регенерувальну та протизапальну дію.

Окрім лікувального ефекту, препарати SPP профілактично впливають на підтримання комфортного стану жіночих статевих органів після лікування або при порушенні біоценозу піхви, а також для попередження інфікування [36, 37].

Лубрикант Уніка завдяки комбінації 5 пробіотичних видів *Bacillus* spp. – *B. subtilis*, *B. licheniformis*, *B. pumilus* і *B. amyloliquefaciens*, 5×10^7 КУО/мл, створює сприятливе середовище для захисту та відновлення мікрофлори слизової оболонки інтимної зони, захищає від інфікування збудниками захворювань, запобігає дисбіозу, підвищує місцевий імунітет [38, 39].

Бетаїн та гіалуронова кислота у складі даного лубриканта прискорюють загоєння подразнень. Гель не містить штучних ароматів, гормонів, парабенів. Його рН 4,3

відповідає нормальній кислотності вагінального середовища. Володіє захисними властивостями від інфікування, також чинить профілактичну та регенерувальну дію.

Гель для інтимної гігієни UnicaURO – це комплекс унікальних пробіотичних бактерій *Bacillus* spp. з додатковими компонентами (бетаїн, бісаболол, пантенол, молочна кислота, трегалоза, алантоїн), який чинить потужну антимікробну, протигрибкову, протівірусну та протизапальну дію [40]. *Bacillus* spp. створюють пробіотичну плівку на слизових оболонках, забезпечують пролонгований антимікробний захист на весь день, усувають причину неприємних запахів, сприяють швидкому загоєнню подразнень [41, 42].

Склад UnicaURO SPP ретельно підібраний для кожної вікової категорії жіночого населення: для дівчаток віком до 12 років з рН 5,5, для підлітків 12–18 років з рН 5,0, для жінок 18–45 років з рН 4,5, для жінок віком 45+ з рН 6,0. Гель може використовуватися у складі комплексного догляду та профілактики від сухості піхви, бактеріального вагінозу, а також з метою відновлення кількості лактобактерій після лікування антибіотиками, гігієнічної профілактики бактеріального вульвовагініту та кандидозу.

Отже, пробіотики *Bacillus* spp. є альтернативою для вирішення проблем, пов'язаних з ІПСШ та їхніми наслідками. Інноваційність поєднання компонентів препаратів SPP сприяють подоланню такої глобальної проблеми, як антибіотикорезистентність, що спричиняє зниження або відсутність ефективності лікування запальних процесів жіночих статевих органів, хронізацію гострих інфекційних хвороб, стійкість бактеріального вагінозу, поширення невиліковних форм ІПСШ. Усе це негативно впливає на соціальний статус та психологічний стан жінок і може стати причиною безпліддя або розлучень.

Використання альтернативних методів впливу на ІПСШ та їхні наслідки додають успіху у наданні акушерсько-гінекологічних послуг.

Відомості про авторів

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

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

Information about the authors

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

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

ПОСИЛАННЯ

1. World Health Organization. Sexually transmitted infections (STIs) [Internet]. Geneva: WHO; 2023. Available from: [https://www.who.int/news-room/factsheets/detail/sexually-transmitted-infections-\(stis\)](https://www.who.int/news-room/factsheets/detail/sexually-transmitted-infections-(stis)).

2. World Health Organization. Sexually Transmitted Infections (STIs) [Internet]. Geneva: WHO; 2023. Available from: https://www.who.int/ru/health-topics/sexually-transmitted-infections#tab=tab_1.

3. Zhyhka NY, Pedachenko NY, Shcherbinska OS, Gruzjeva TS, Pakhareno LV. Improvement of the health services for the prevention of hiv transmission from mother to child at the level of primary health care. *Wlad Lek.* 2022;75(10):2507-13.

4. James C, Harfouche M, Welton NJ, Turner KM, Abu-Raddad LJ, Gottlieb SL, et al. Herpes simplex virus: global infection prevalence and incidence estimates, 2016. *Bull World Health Organ.* 2020;98(5):315-29. doi: 10.2471/BLT.19.237149.

Unica^{Uro} | Sirion

В ГАРМОНІЇ З ПРИРОДОЮ

УНІКАЛЬНА КОМПОЗИЦІЯ 5-ТИ ВИДІВ
BACILLUS ДЛЯ ВІДНОВЛЕННЯ
ПРИРОДНОГО МІКРОБІОМУ

ГЕЛЬ ДЛЯ ІНТИМНОЇ
ГІГІЄНИ



Girl
(до 12 років)
pH 5,5

Teenth
(12-18 років)
pH 5,0

Lady
(18-45 років)
pH 4,5

Max
(45+ років)
pH 6,0

ЛУБРИКАНТ

РІДКІ СВІЧКИ



5. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018;68(6):394-424. doi: 10.3322/caac.21492.
6. Unemo M, Lahra MM, Escher M, Ermin S, Cole MJ, Galarza P, et al. WHO global antimicrobial resistance surveillance for *Neisseria gonorrhoeae* 2017-18: a retrospective observational study. *Lancet Microbe.* 2021;2(11):627-36. doi: 10.1016/S2666-5247(21)00171-3.
7. World Health Organization. WHO releases first-ever list of health-threatening fungi [Internet]. Geneva: WHO; 2022. Available from: <https://www.who.int/ru/news/item/25-10-2022-who-releases-first-ever-list-of-health-threatening-fungi>.
8. State Statistics Service of Ukraine. Children, females and family in Ukraine: statistical collection [Internet]. Kyiv: State Statistics Service of Ukraine; 2020. Available from: https://ukrstat.gov.ua/druk/publicat/kat_u/2020/zb/09/DJS_2019_pdf.pdf.
9. State statistics of Ukraine. Demographic and social statistics / Population and migration [Internet]. Kyiv: State Statistics of Ukraine; 2023. Available from: https://www.ukrstat.gov.ua/operativ/menu/menu_u/ds.htm.
10. Center of Medical Statistics. Statistical data 1991-2016. Kyiv: Center of Medical Statistics [Internet]. Available from: <http://medstat.gov.ua>.
11. Center for public health. Treatment and prevention of STDs [Internet]. Kyiv: Center for Public Health; 2009. Available from: <https://phc.org.ua/zakhvoryuvannya-ta-informaciya/infekciyni-zakhvoryuvannya/infekcii-scho-peredayutsya-statevim-shlyakhom-ipssh/likuvannya-i-profilaktika-ipssh#:~:text=according%20to%20data%20moz%20in%20Ukraine,40%25%20of%20the%20real%20number%20of%20cases%20of%20ipssh>.
12. World Health Organization. Global health sector strategy on sexually transmitted infections 2016-2021. [Internet]. Geneva: WHO; 2016. Available from: <https://www.who.int/ru/publications/item/WHO-RHR-16.09>.
13. Mishchenko N. Antibiotic resistance is a problem that every doctor can and should help to solve [Internet]. *Pulmonol, Alergol, Rinolaringol.* 2017;36(4). Available from: <https://health-ua.com/article/25103-antibiotikorezistentnost-problema-v-reshenii-kotoroj-mozhet-idolzhnen-pomo>.
14. Dobretsova TA, Makletsova SA. WHO: the world has entered the post-antibiotic era [Internet]. *StatusPraesens;* 2019, p. 11-21. Available from: https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&ved=2ahUKEwiEk_WD86aAAxXXUXcKHbD_BmsQFnoECCEQAQ&url=https%3A%2F%2Frumedo.ru%2Fmaterial%2Fvoz-mir-vstupil-v-postantibiotikovuyu&usg=AOvWaw3tzl1tYlEm_YB3-HvxS7s9&opi=89978449.
15. World Health Organization. Antibiotic resistance [Internet]. Geneva: WHO; 2020. Available from: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/antibiotic-resistance>.
16. Tsevat DG, Wiesenfeld HC, Parks C, Peipert JF. Sexually transmitted diseases and infertility. *Am J Obstet Gynecol.* 2017;216(1):1-9. doi: 10.1016/j.ajog.2016.08.008.
17. Liu L, Yang G, Ren J, Zhang L, Wu T, Zheng Q. Analysis of Infertility Factors Caused by Gynecological Chronic Pelvic Inflammation Disease Based on Multivariate Regression Analysis of Logistic. *Scanning.* 2022;2022:7531190. doi: 10.1155/2022/7531190.
18. Ravel J, Moreno I, Simón C. Bacterial vaginosis and its association with infertility, endometritis, and pelvic inflammatory disease. *Am J Obstet Gynecol.* 2021;224(3):251-7. doi: 10.1016/j.ajog.2020.10.019.
19. Brusselmans J, De Sutter A, Devleeschauwer B, Verstraelen H, Cools P. Scoping review of the association between bacterial vaginosis and emotional, sexual and social health. *BMC Womens Health.* 2023;23(1):168. doi: 10.1186/s12905-023-02260-z.
20. Zhang M, Liu J, Pan YC, Liu HL, Shu J, Wu XM, Yang Y. Analysis of Pathogenic Bacteria and Drug Resistance Among Girls with Bacterial Vaginitis. *Infect Drug Resist.* 2023;16:1849-63. doi: 10.2147/IDR.S403304.
21. Majeed M, Nagabhushanam K, Mundkur L, Paulose S, Divakar H, Rao S, et al. Probiotic modulation of gut microbiota by *Bacillus coagulans* MTCC 5856 in healthy subjects: A randomized, double-blind, placebo-control study. *Medicine (Baltimore).* 2023;102(20):e33751. doi: 10.1097/MD.00000000000033751.
22. Fijan S. Probiotics and Their Antimicrobial Effect. *Microorganisms.* 2023;11(2):528. doi: 10.3390/microorganisms11020528.
23. Wang X, Hu W, Zhu L, Yang Q. *Bacillus subtilis* and surfactin inhibit the transmissible gastroenteritis virus from entering the intestinal epithelial cells. *Biosci Rep.* 2017;37(2):BSR20170082. doi: 10.1042/BSR20170082.
24. Starosila D, Rybalko S, Varbanetz L, Ivanskaya N, Sorokulova I. Anti-influenza Activity of a *Bacillus subtilis* Probiotic Strain. *Antimicrob Agents Chemother.* 2017;61(7):e00539-17. doi: 10.1128/AAC.00539-17.
25. Khodavirdipour A, Chamanrokh P, Alikhani MY, Alikhani MS. Potential of *Bacillus subtilis* Against SARS-CoV-2 - A Sustainable Drug Development Perspective. *Front Microbiol.* 2022;13:718786. doi: 10.3389/fmicb.2022.718786.
26. Stülke J, Gruppen A, Bramkamp M, Pelzer S. *Bacillus subtilis*, a Swiss Army Knife in Science and Biotechnology. *J Bacteriol.* 2023;205(5):e0010223. doi: 10.1128/jb.00102-23.
27. Ovcharenko LS, Vertegel AA, Slutskaya TV, Andrienko TG, Samokhin IV, Kryazhev AV. Antagonistic bacteria *Bacillus subtilis*: effects on immunity and potential clinical applications [Internet]. *Healthy Child.* 2017;12(2.1). Available from: <http://www.mif-ua.com/archive/article/44636>.
28. Bassi A, Sharma G, Deol PK, Madempudi RS, Kaur IP. Preclinical Potential of Probiotic-Loaded Novel Gelatin-Oil Vaginal Suppositories: Efficacy, Stability, and Safety Studies. *Gels.* 2023;9(3):244. doi: 10.3390/gels9030244.
29. Zhongwen S, Xinnuo Ge, Bo Qiu, Ze Xiang, Chun J, Jian Wu, et al. Vulvovaginal candidiasis and vaginal microflora interaction: Microflora changes and probiotic therapy. *Front Cell Infect Microbiol.* 2023;(13). doi: 10.3389/fcimb.2023.1123026.
30. Hou C, Jin Y, Wu H, Li P, Liu L, Zheng K, Wang C. Alternative strategies for Chlamydia treatment: Promising non-antibiotic approaches. *Front Microbiol.* 2022;13:987662. doi: 10.3389/fmicb.2022.987662.
31. Chen H, Min S, Wang L, Zhao L, Luo F, Lei W, Wen Y, et al. *Lactobacillus* Modulates Chlamydia Infectivity and Genital Tract Pathology in vitro and in vivo. *Front Microbiol.* 2022;13:877223. doi: 10.3389/fmicb.2022.877223.
32. Niode NJ, Adji A, Rimbing J, Tulung M, Alorabi M, El-Shehawi AM, et al. In Silico and In Vitro Evaluation of the Antimicrobial Potential of *Bacillus cereus* Isolated from *Apis dorsata* Gut against *Neisseria gonorrhoeae*. *Antibiotics (Basel).* 2021;10(11):1401. doi: 10.3390/antibiotics10111401.
33. das Neves Selis N, de Oliveira HBM, Leão HF, Dos Anjos YB, Sampaio BA, Correia TML, et al. *Lactiplantibacillus* plantarum strains isolated from spontaneously fermented cocoa exhibit potential probiotic properties against *Gardnerella vaginalis* and *Neisseria gonorrhoeae*. *BMC Microbiol.* 2021;21(1):198. doi: 10.1186/s12866-021-02264-5.
34. Rigo GV, Frank LA, Galego GB, Santos ALSd, Tasca T. Novel Treatment Approaches to Combat Trichomoniasis, a Neglected and Sexually Transmitted Infection Caused by *Trichomonas vaginalis*: Translational Perspectives. *Venerol.* 2022;1(1):47-80. doi: 10.3390/venerology1010005.
35. Sgibnev A, Kremleva E. Probiotics in addition to metronidazole for treatment *Trichomonas vaginalis* in the presence of BV: a randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2020;39(2):345-51. doi: 10.1007/s10096-019-03731-8.
36. Caulier S, Nannan C, Gillis A, Licciardi F, Bragard C, Mahillon J. Overview of the Antimicrobial Compounds Produced by Members of the *Bacillus subtilis* Group. *Front Microbiol.* 2019;10:302. doi: 10.3389/fmicb.2019.00302.
37. Su Y, Liu C, Fang H, Zhang D. *Bacillus subtilis*: a universal cell factory for industry, agriculture, biomaterials and medicine. *Microb Cell Fact.* 2020;19(1):173. doi: 10.1186/s12934-020-01436-8.
38. Mazhar S, Khokhlova E, Colom J, Simon A, Deaton J, Rea K. In vitro and in silico assessment of probiotic and functional properties of *Bacillus subtilis* DE111®. *Front Microbiol.* 2023;13:1101144. doi: 10.3389/fmicb.2022.1101144.
39. Catinéan A, Sida A, Silvestru C, Balan GG. Ongoing Treatment with a Spore-Based Probiotic Containing Five Strains of *Bacillus* Improves Outcomes of Mild COVID-Nutrients. 2023;15(3):488. doi: 10.3390/nu15030488.
40. Lee NK, Kim WS, Paik HD. *Bacillus* strains as human probiotics: characterization, safety, microbiome, and probiotic carrier. *Food Sci Biotechnol.* 2019;28(5):1297-305. doi: 10.1007/s10068-019-00691-9.
41. Roy S, Dhaneshwar S. Role of prebiotics, probiotics, and synbiotics in management of inflammatory bowel disease: Current perspectives. *World J Gastroenterol.* 2023;29(14):2078-100. doi: 10.3748/wjg.v29.i14.2078.
42. Jebin A, Suresh A. Oral microbial shift induced by probiotic *Bacillus coagulans* along with its clinical perspectives. *J Oral Biol Craniofac Res.* 2023;13(3):398-402. doi: 10.1016/j.jobcr.2023.03.013.

Стаття надійшла до редакції 26.07.2023. – Дата першого рішення 01.08.2023. – Стаття подана до друку 04.09.2023

Аналіз діагностично-лікувальних заходів при хронічному тазовому болю у жінок в рутинній клінічній практиці

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

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

Хронічний тазовий біль (ХТБ) протягом тривалого часу залишається однією з важливих медико-соціальних проблем у зв'язку з варіабельністю клінічних проявів, негативним впливом на репродуктивне здоров'я і якість життя пацієнтів. Епідеміологічні дослідження свідчать, що ХТБ діагностують у 15–20% жінок репродуктивного віку. На думку багатьох авторів, діагностика та лікування ХТБ є нелегким завданням через нечіткі діагностичні критерії, різноманітність симптомів, недостатність діагностичних засобів тощо.

Мета дослідження: аналіз діагностично-лікувальних заходів за наявності тазового больового синдрому у жінок у рутинній клінічній практиці.

Матеріали та методи. Проведено ретроспективне дослідження медичної документації 557 жінок репродуктивного віку (19–49 років), причиною звернення яких до гінеколога була наявність ХТБ.

Результати. Виявлено значну поширеність тазового больового синдрому у пацієнок до 30 років (51,2%). У 290 жінок зі скаргами тільки на ХТБ у 15,9% випадків за відсутності гінекологічної патології діагностовано інтерстиціальний цистит (19,6%), дивертикуліт і доліхосигму (17,4%), синдром подразненої товстої кишки (23,9%), міофасціальний біль (15,2%), патологію попереково-крижового відділу хребта (10,9%).

У цій самій групі жінок верифіковано різні види гінекологічної патології: вади розвитку сечостатевої системи (3,3%), аномалії розвитку матки (9,3%), ендометріоз (24,2%), аденоміоз (8,8%), лейоміому матки (8,4%), поєднані проліферативні доброякісні захворювання статевих органів (14,9%), хронічні запальні захворювання органів малого таза (7,9%), тазовий адгезивний процес (9,8%), дисфункцію тазового дна (13,5%).

У 10,0% жінок діагноз СХТБ був встановлений за відсутності гінекологічної і негінекологічної патології.

Висновки. Виявлення причин розвитку хронічного тазового болю (ХТБ) у жінок є складним діагностичним процесом, оскільки може бути спричинений наявністю ендометріозу, поєднаних проліферативних доброякісних захворювань статевих органів, аномаліями розвитку сечостатевої системи, аденоміозу, хронічних запальних захворювань органів малого таза, тазових адгезій, дисфункцією тазового дна, веностазом. ХТБ у жінок часто є наслідком негінекологічної патології або поєднання такої з гінекологічними захворюваннями, що визначає необхідність міждисциплінарного підходу як до діагностики, так і до лікування таких пацієнок.

У рутинній клінічній практиці недостатньо уваги приділяється визначенню інтенсивності та характеристик больового синдрому, що часто поєднується із пізнім зверненням пацієнок з метою обстеження. Більш ніж у половині аналізованих випадків (51,5%) причиною звернення жінок з метою обстеження є не тазовий больовий синдром, а патологія, що могла бути пов'язана або бути наслідком захворювань, що зумовлюють розвиток ХТБ (аномальні маткові кровотечі, безпліддя тощо).

Ключові слова: репродуктивне здоров'я, хронічний тазовий біль, ендометріоз, тазова веностазія, діагностика, лікування.

Analysis of diagnostic and treatment measures for chronic pelvic pain in women in routine clinical practice

S. O. Shurpyak, I. V. Kozlovskiy, V. I. Pyrohova, I. I. Okhabska

Chronic pelvic pain (CPP) for a long time remains one of the important medical and social problems due to the variability of clinical manifestations, negative impact on reproductive health and quality of patient's life. Epidemiological studies indicate that CPP occurs in 15–20% of women of reproductive age. According to many authors, diagnosis and treatment of CPP is not an easy task due to unclear diagnostic criteria, variety of symptoms, insufficient diagnostic tools, etc.

The objective: to analyze the diagnostic and therapeutic measures of women with pelvic pain syndrome in routine clinical practice.

Materials and methods. A retrospective study of the medical patient's cards of 557 women of reproductive age (19–49 years old) who were consulted by a gynecologist for CPP was conducted.

Results. A significant prevalence of pelvic pain syndrome in patients under 30 years of age (51.2%) was revealed. In 290 women with complaints only for CPP, in 15.9% of cases, in the absence of gynecological pathology, were diagnosed the following pathologies: interstitial cystitis (19.6%), diverticulitis and dolichosigma (17.4%), irritable bowel syndrome (23.9%), myofascial pain (15.2%), pathology of the lumbosacral spine (10.9%).

In the same group of women the following gynecological pathologies were found: malformations of the genitourinary system (3.3%), anomalies of the development of the uterus (9.3%), endometriosis (24.2%), adenomyosis (8.8%), leiomyoma of the

uterus (8.4%), combined proliferative benign diseases of the genitals (14.9%), pelvic inflammatory diseases (7.9%), pelvic adhesive process (9.8%), pelvic floor dysfunction (13.5%).

The diagnosis of CPP was established in 10.0% of women in the absence of gynecological and non-gynecological pathology.

Conclusions. Identifying the CPP reasons in women is a difficult diagnostic process, as it can be caused by the presence of endometriosis, combined proliferative benign diseases of the genital organs, anomalies of genitourinary system, adenomyosis, pelvic inflammatory diseases, pelvic adhesions, pelvic floor dysfunction, venocongestion. CPP in women is often a result of non-gynecological pathology or a combination of such with gynecological diseases, which determines the need for an interdisciplinary approach to both diagnosis and treatment of such patients.

In routine clinical practice, not enough attention is paid to determine the intensity and characteristics of the pain syndrome, which is often combined with late referral of patients for examination. In more than half of the analyzed cases (51.5%), the reason for women's referral for examination is not pelvic pain syndrome as such, but a pathology that could be related to or a consequence of diseases causing CPP (abnormal uterine bleeding, infertility, etc.).

Keywords: reproductive health, chronic pelvic pain, endometriosis, pelvic venocongestion, diagnosis, treatment.

Хронічний тазовий біль (ХТБ) протягом тривалого часу залишається однією з важливих медико-соціальних проблем у зв'язку з варіабельністю клінічних проявів, негативним впливом на репродуктивне здоров'я і якість життя пацієнток. Епідеміологічні дослідження свідчать, що ХТБ діагностують приблизно у 15–20% жінок репродуктивного віку [8, 15]. На думку багатьох авторів, діагностика та лікування ХТБ є не легким завданням через нечіткі діагностичні критерії, різноманітність симптомів, недостатність діагностичних засобів та супутні симптоми внаслідок інших захворювань [1, 2, 11, 23, 24].

Тазовий біль є однією з найпоширеніших причин звернення до лікаря і становить 20% від усіх амбулаторних відвідувань [13]. Біль часто пов'язаний з негативними когнітивними, поведінковими, сексуальними чи емоційними наслідками, а також із симптомами з боку нижніх відділів сечовидільного тракту, сексуальною, кишковою чи гінекологічною дисфункцією [5, 10, 18, 22].

Під синдромом ХТБ (СХТБ) розуміють наявність постійного або періодично повторюваного епізодичного тазового болю за відсутності інфекції або іншої очевидної патології, за наявності якої можна пояснити біль [9, 15]. Згідно з визначенням Міжнародної асоціації з вивчення болю (International Association for the Study of Pain – IASP), ХТБ є самостійним захворюванням, що проявляється постійним болем у нижніх відділах живота і попереку, триває, принаймні, протягом 6 міс, призводить до функціональної неіездатності або потребує медикаментозного та/або хірургічного лікування [9, 17].

Симптоми ХТБ можуть значно варіювати як у різних пацієнтів, так і протягом часу в одного і того самого хворого. Оскільки існує широкий спектр причин із супутньою симптоматикою, лікування цього стану є серйозною проблемою для клініцистів. Опитування пацієнток з персистувальним тазовим болем свідчить про значну різноманітність рекомендованих методів лікування, незважаючи на наявність клінічних посібників, метою яких є стандартизація допомоги зазначеній категорії жінок [4, 12, 20].

Етіологія ХТБ гетерогенна, і у багатьох випадках не може бути встановлений чіткий діагноз, і саме у цьому сценарії можна застосувати поняття «синдром хронічного тазового болю» [3, 9]. Згідно з даними Міжнародного товариства з тазового болю (International Pelvic Pain Society), 20% усіх лапароскопій, а також 10–15% гістеректомій проводять з приводу тазового болю [23, 25].

Кокранівський огляд представив аналіз ефективності хірургічних втручань у жінок із СХТБ з мінімальною тривалістю болю не менше 6 міс, у тому числі з тазовою веностазією, за виключенням ендометріозу, який засвідчив, що хірургічні втручання є інвазивними, пов'язані з операційними ризиками [16]. Автори зазначають, що не впевнені щодо користі адгезіолізу або лапароскопічної абляції матково-крижової зв'язки/нерва для лікування болю у жінок із СХТБ.

Водночас деякі автори зазначають, що багато жінок з помірним тазовим болем не звертаються по медичну допомогу та залишаються без діагнозу [19, 20]. За даними гінекологічного центру університету Рочестер, який спеціалізується на вивченні тазового болю, найбільш поширеними діагнозами при ХТБ є ендометріоз (33%), інтерстиціальний цистит (28%), синдром подразненої товстої кишки (25%) та міофасціальний біль у животі та/або малому тазі (29%), однак у 71% пацієнток діагностують 2 і більше захворювань [13].

Установлення діагнозу ХТБ вимагає розширеного діагностичного пошуку, що передбачає ретельне оцінювання симптомів пацієнта, результатів фізикального обстеження, діагностичних тестів і спеціальних досліджень, при цьому локалізацію болю визначають за анамнезом та фізичним оглядом, а спеціальні дослідження тазових органів мають верифікувати його етіологію [6, 8, 10].

У діагностиці ХТБ важливо визначити локалізацію болю, а також диференціювати локальні органоспецифічні симптоми з огляду на патогенетичні аспекти формування ХТБ [4]. Європейською асоціацією урологів рекомендується базувати діагностичний алгоритм для цієї категорії пацієнтів на підставі концепції «основного мінімуму досліджень» [10]. Саме при СХТБ неможливо встановити гіпотетичну причину больового синдрому та/або призначити єдиний лікарський засіб [26].

Принаймні у половині випадків ХТБ є одна або кілька асоційованих з гінекологічною патологією нозологій, таких, як синдром подразненого кишечника, інтерстиціальний цистит/синдром хворобливого сечового міхура, люмбалгія, тазові спайки тощо [7]. Саме правильний діагностичний пошук визначає напрямок лікувальних інтервенцій, оскільки відсутність виявлення конкретної патології передбачає лікування болю відповідно до рекомендацій щодо СХТБ [14, 21].

Мета дослідження: аналіз діагностично-лікувальних заходів за наявності тазового больового синдрому у жінок в рутинній клінічній практиці.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Проведено ретроспективне дослідження медичної документації 557 жінок репродуктивного віку (19–49 років), причиною звернення яких до гінекологічного відділення КНП «Клінічна лікарня швидкої медичної допомоги м. Львова» була наявність ХТБ.

Критеріями включення у дослідження були: репродуктивний вік, тазовий біль протягом останніх 6 міс та/або наявність диспареунії та дисменореї.

Критеріями виключення з дослідження були: розлади та захворювання психогенного характеру, які потребують госпіталізації; туберкульоз; інфікування вірусом імунодефіциту людини (ВІЛ), гострі запальні захворювання статевих органів; екстрагенітальна патологія у стадії субкомпенсації та компенсації; вагітність і лактація; менопауза; передчасна недостатність яєчників; злякисні новоутворення або підозра на такі.

Проведено: оцінювання скарг, клінічного стану пацієнтки та вираженості болю за візуальною аналоговою шкалою болю; аналіз перенесених урологічних і гінекологічних захворювань; репродуктивного анамнезу; інформативності бімануального та ультразвукового обстеження органів малого таза; комплексності обстеження; результатів консультацій суміжних спеціалістів; обсягу інструментальних та лабораторних досліджень; попереднього лікування, дані про що вносили у спеціально розроблену анкету.

Статистичне оброблення одержаних результатів проведено з використанням програм Microsoft Excel і Statistica 6.0. Різницю показників вважали вірогідною при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Привертала на себе увагу значна поширеність тазового больового синдрому у молодих пацієнток віком до 30 років – 51,2% (табл. 1).

У значній кількості пацієнток тазовий больовий синдром спостерігався за наявності інших скарг (табл. 2).

Дисменорея була основною скаргою у пацієнток віком 18–20 років ($p < 0,05$), у жінок віком понад 20 років відзначено переважання ХТБ (див. табл. 2). Аналогічна тенденція спостерігається щодо диспареунії, про яку повідомляли майже кожна п'ята пацієнтка віком 30–39 років і кожна третя – у віці 40–49 років.

Період від появи скарг на тазовий біль до першого звернення по медичну допомогу у віковій групі 18–20 років становить від 1 до 2 років (у середньому $1,1 \pm 0,5$ року), 21–25 років – від 6 міс до 1 року (у середньому $9,3 \pm 0,3$ міс), тоді як у жінок віком понад 25 років тазовий біль не був основною причиною звернення по медичну допомогу. Так, у 267 (46,1%) жінок СХТБ поєднувався з аномальними матковими кровотечами (133; 49,8%), безпліддям (86; 32,2%), аномальними вагінальними виділеннями (48; 18,0%), що і було основною причиною звернення по консультацію.

В анамнезі у пацієнток досліджуваної когорти до аналізованого звернення спостерігається висока частота гінекологічної патології, у тому числі хронічних запальних процесів органів малого таза (ХЗЗОМТ) та репродуктивних втрат (рисунок).

Анамнестичні дані свідчать про недооцінення пацієнтками значущості больового синдрому у порушенні репродуктивного здоров'я і водночас можуть характе-

Таблиця 1

Вікова характеристика пацієнток із тазовим больовим синдромом, n (%)

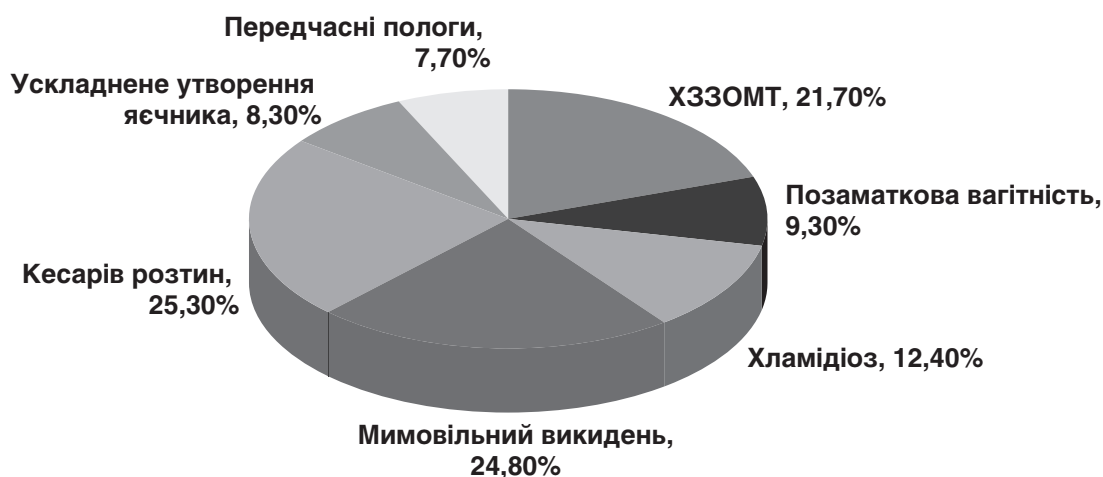
Показник	Вік, роки						
	19–20	21–25	26–30	31–35	36–40	41–44	45–49
ХТБ	86 (15,4)	92 (16,5)	107(19,2)	88 (15,8)	91 (16,3)	48 (8,6)	45 (8,1)

Таблиця 2

Причини звернення пацієнток досліджуваної когорти по медичну допомогу, n (%)

Причина	Вік пацієнток, роки			
	18–20, n=86	21–29, n=187	30–39, n=181	40–49, n=103
Больовий синдром				
Дисменорея	40 (46,5)	30 (16,0) * **	10 (5,5) * **	–
Диспареунія	–	20 (10,7)	36 (19,9) **	31 (30,1) **
Хронічний тазовий біль	11 (12,8)	38 (20,3)	43 (23,8) *	31 (30,1) * **
Порушення, поєднані з больовим синдромом				
Аномальні маткові кровотечі	21 (24,4)	50 (26,7)	40 (22,1)	22 (21,3)
Безпліддя	–	34 (18,2)	41 (22,7)	11 (10,7)
Аномальні вагінальні виділення	14 (16,3)	15 (8,0) *	11 (6,1) *	8 (7,8) *

Примітки: * – вірогідність відмінностей між групою віком 18–20 років та іншими віковими групами; ** – вірогідність відмінностей між групою віком 21–29 років та старшими віковими групами.



Анамнестична гінекологічна патологія та репродуктивний анамнез пацієнток досліджуваної когорти, %

ризувати незначну його вираженість. Слід відзначити, що детальне визначення інтенсивності тазового болювого синдрому не притаманне і гінекологам, оскільки у більшості випадків не проводили його оцінювання за візуальною аналоговою шкалою (89,8%), не визначали характер болю (81,7%), ірадіацію (65,5%), провокувальні чинники (83,8%) тощо. ХТБ як першочергову причину звернення не фіксували у медичній документації, та відповідно він не фігурував у попередньому діагнозі, що відображалось на програмі діагностичних обстежень.

Суміжними фахівцями для виключення гінекологічної причини ХТБ було скеровано 96 (17,2%) пацієнток, серед яких 26 (27,1%) були направлені урологами, 28 (29,2%) – гастроентерологами, 24 (25,0%) – неврологами і 18 (18,8%) – ортопедами-травматологами, до яких пацієнтки звертались у першу чергу. Ще однією з особливостей даної когорти пацієнток було самостійне звернення щодо ультразвукового дослідження (УЗД) до консультації гінеколога або інших спеціалістів – 125 (22,4%).

Серед комплексу обстежень, що використовували для верифікації діагнозу у 290 жінок, які скаржилися тільки на ХТБ, переважали: багаторазове УЗД у режимі 2D (290; 100%), у середньому 6,5±2,3 на одну пацієнтку протягом року спостереження; УЗД у режимі 3D (52; 17,9%); лапароскопія (134; 46,2%); гістероскопія (107; 36,9%); бактеріоскопічне і молекулярно-біологічне дослідження піхвових виділень (290; 100,0%); магнітно-резонансна томографія (53; 18,3%). На консультацію до суміжних спеціалістів було скеровано 145 (50,0%) пацієнток.

За результатами обстежень 290 жінок, які скаржилися тільки на ХТБ, гінекологічних захворювань не було зафіксовано у 46 (15,9%) випадках, за наявності іншої діагностованої патології – інтерстиціальний цистит (9; 19,6%), дивертикуліт і доліхосигма (8; 17,4%), синдром подразненої товстої кишки (11; 23,9%), міофасціальний біль (7; 15,2%), патологія попереково-крижового відділу хребта (5; 10,9%), частота виявлення яких зіставна з даними інших дослідників [10, 13, 21].

Однак слід зазначити, що практика обов'язкового обстеження пацієнток з ХТБ суміжними фахівцями у рутинній клінічній практиці відсутня, тому поширеність негінекологічних причин ХТБ, у тому числі у поєднанні з гінекологічними захворюваннями, в реальності може бути вищою, що можна оцінити на прикладі тазового веностенозуючого синдрому.

Так, діагноз тазової веностенозії після дообстеження судинними хірургами був встановлений у 6 (13,0%) пацієнток без гінекологічних захворювань, однак аналіз даних ультразвукового обстеження органів малого таза засвідчив, що варикозне розширення вен малого таза візуалізується у значно більшій кількості пацієнток з ХТБ (60; 27,9%) і гінекологічною патологією (лейоміома матки, ендометріоз, аденоміоз) переважно у віці понад 35 років. Це вимагає диференційованої лікувальної тактики. Венозне повнокров'я у малому тазі може зумовлювати порушення кровопостачання нервових сплетень, що не дозволяє повністю виключити нейрогенний характер болю.

Як основна у 215 жінок із ХТБ була верифікована така гінекологічна патологія: аномалії розвитку сечостатевої системи (7; 3,3%), аномалії розвитку матки (20; 9,3%), ендометріоз (52; 24,2%), аденоміоз (19; 8,8%), лейоміома матки (18; 8,4%), поєднані проліферативні доброякісні захворювання статевих органів (32; 14,9%), ХЗЗОМТ (17; 7,9%), тазовий адгезивний процес (21; 9,8%), дисфункція тазового дна (29; 13,5%). Деякі автори пов'язують виникнення ХТБ із проведеними оперативними втручаннями: у 27% випадків – після лапароскопічних операцій та у 15% – після гістеректомії [7, 13, 15].

Діагноз СХТБ був встановлений у 29 (10,0%) випадках за відсутності гінекологічної і негінекологічної патології.

На підставі виявленої патології пацієнткам були рекомендовані різні схеми медикаментозної терапії (комбіновані гормональні контрацептиви, гестагени, агоністи гонадотропін-рилізінг-гормону), частині пацієнток – оперативне лікування.

ВИСНОВКИ

1. Виявлення причин хронічного тазового болю (ХТБ) у жінок є складним діагностичним процесом, оскільки він може бути спричинений наявністю: ендометріозу (24,2%), поєднаних проліферативних доброякісних захворювань статевих органів (14,9%), лейоміоми матки (8,4%), аномалій розвитку сечостатевої системи (3,3%) та матки (9,3%), аденоміозу (8,8%), хронічних запальних захворювань органів малого таза (7,9%), тазового адгезивного процесу (9,8%), дисфункції тазового дна (13,5%) та негінекологічної патології.

2. ХТБ у жінок часто є наслідком негінекологічної патології або поєднання такої з гінекологічними захво-

рюваннями, що визначає необхідність міждисциплінарного підходу як до діагностики, так і до лікування даних пацієнток.

3. У рутинній клінічній практиці недостатньо уваги приділяється визначенню інтенсивності та характеристик больового синдрому, що часто поєднується із пізнім зверненням пацієнток щодо обстеження.

4. Більш ніж у половині аналізованих випадків (51,5%) причиною звернення жінок по медичну допомогу є не сам тазовий больовий синдром, а патологія, яка могла бути пов'язана або бути наслідком захворювань, що його зумовлюють (аномальні маткові кровотечі, безпліддя тощо).

Відомості про авторів

Шурпяк Сергій Олександрович – д-р мед. наук, проф., кафедра сімейної медицини, факультет післядипломної освіти, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького; тел.: (097) 051-42-21. *E-mail: serhiy_shurpyak@yahoo.com*

ORCID:0000-0002-5445-6375

Козловський Ігор Валерійович – канд. мед наук, доц., кафедра акушерства, гінекології та перинатології, факультет післядипломної освіти, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького; тел.: (067) 933-56-59. *E-mail: kozlovskyyi@gmail.com*

ORCID: 0000-0003-1245-6091

Пирогова Віра Іванівна – д-р мед. наук, проф., завідувачка, кафедра акушерства, гінекології та перинатології, факультет післядипломної освіти, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького; тел.: (050) 581-94-48. *E-mail: vira.pyrohova@gmail.com*

ORCID: 0000-0002-1205-6365

Охаська Ірина Іванівна – канд. мед. наук, доц., кафедра акушерства, гінекології та перинатології, факультет післядипломної освіти, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького; тел.: (050) 371-76-77. *E-mail: i.ohabska@gmail.com*

ORCID: 0000-0002-1205-6365

Information about the authors

Shurpyak Serhiy O. – MD, PhD, DSc, Professor, Department of Family Medicine, Faculty of Postgraduate Education, Danylo Halytskyi Lviv National Medical University; tel.: (097) 051-42-21. *E-mail: serhiy_shurpyak@yahoo.com*

ORCID:0000-0002-5445-6375

Kozlovskyy Ihor V. – MD, PhD, Associate Professor, Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Faculty of Postgraduate Education, Danylo Halytskyi Lviv National Medical University; tel.: (067) 933-56-59. *E-mail: kozlovskyyi@gmail.com*

ORCID: 0000-0003-1245-6091

Pyrohova Vira I. – MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Faculty of Postgraduate Education, Danylo Halytskyi Lviv National Medical University; tel.: (050) 581-94-48. *E-mail: vira.pyrohova@gmail.com*

ORCID: 0000-0002-1205-6365

Okhabska Iryna I. – MD, PhD, Associate Professor, Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology Faculty of Postgraduate Education, Danylo Halytskyi Lviv National Medical University; tel.: (050) 371-76-77. *E-mail: i.ohabska@gmail.com*

ORCID: 0000-0002-1205-6365

ПОСИЛАННЯ

1. Runner RV, Genyk NO. Pelvic pain and psychoemotional status in women with ovarian endometrioma combined with pelvic inflammatory disease: choice of treatment tactics. *Clinical Experimental Pathol.* 2021;21(1):130-2. doi: 10.24061/1727-4338.XI.1.79.2022.02.
2. Nikonenko AO, Havrylenko BS. Pelvic venous congestion syndrome: historical aspects and a modern view of the problem (literature review). *Zaporizhia Med J.* 2021;23(5):723-9. doi: 10.14739/2310-1210.2021.5.224621.
3. Shurpyak SO, Solomko OB. Medico-social aspects in women of reproductive age with chronic pelvic pain. *Women's Reprod Health.* 2021;6(51):71-6. doi: 10.30841/2708-8731.6.2021.244386.
4. American College of Obstetricians and Gynecologists. Chronic Pelvic Pain: ACOG Practice Bulletin. Number 218. *Obstetrics and Gynecology.* 2020;135(3):98-109. doi: 10.1097/AOG.0000000000003717.
5. Becker CM, Bokor A, Heikinheimo O, Horne A, Jansen F, Kiesel L, et al. ES-HRE guideline: endometriosis. *Hum Reprod Open.* 2022;2022(2):hoac009. doi: 10.1093/hropen/hoac009.
6. Cohen Ben-Meir L, Soriano D, Zajicek M, Yulzari V, Bouaziz J, Beer-Gabel M, et al. The Association Between Gastrointestinal Symptoms and Transvaginal Ultrasound Findings in Women Referred for Endometriosis Evaluation: A Prospective Pilot Study. *Ultraschall Med.* 2022;43(5):e81-9. doi: 10.1055/a-1300-1887.
7. Cagnacci A, Della Vecchia E, Xholli A. Chronic pelvic pain improvement: impact on quality of life and mood. *Gynecol Endocrinol.* 2019;35(6):502-05. doi: 10.1080/09513590.2018.154057.
8. Chronic Pelvic Pain: ACOG Practice Bulletin, Number 218. *Obstet Gynecol.* 2020;135(3):e98-109. doi: 10.1097/AOG.0000000000003716.
9. Doggweiler R, Whitmore KE, Meijlink JM, Drake MJ, Frawley H, Nordling J, et al. A standard for terminology in chronic pelvic pain syndromes: a report from the chronic pelvic pain working group of the international continence society. *Neuro-Urol Urodyn.* 2017;36:984-1008. doi: 10.1002/nuu.23072.
10. Engeler D, Baranowski AP, Borovicka I. EAU guidelines on chronic pelvic pain. *Chronic pelvic pain limited [Internet].* 2017. Available from: <http://uroweb.org/wp-content/uploads/EAU-Guidelines-Chronic-Pelvic-Pain-2016.pdf>.
11. Gavornik P, Holomán K, Gašpar L, Dukát A, Komorníková A, Gavorník E. Pelvic venous congestion syndrome - diagnosis and management. *Guidelines of the angiology section of slovak medical chamber.* *Vnitr Lek.* 2015;61(3):244-50.
12. Ghai V, Subramanian V, Jan H, Loganathan J, Doumouchtsis SK, Chorus R, et

- al. An International Collaboration for Harmonising Outcomes Evaluation of clinical practice guidelines (CPG) on the management of female chronic pelvic pain (CPP) using the AGREE II instrument. *Int Urogynecol J.* 2021;32(11):2899-912. doi: 10.1007/s00192-021-04848-1.
13. Howard FM, Berkley K. Chronic abdominopelvic pain in women. *Pain* 2012: refresher courses, 14th world congress on pain. Seattle: IASP Press; 2012, p. 209-25.
14. Jung KJ, Yong TK. The Diagnosis of Chronic Pelvic Pain: How Can We Detect Urological Pain? *Int Neurourol J.* 2022;26(2):87-91. doi: 10.5213/inj.2142116.058.
15. Latthe P, Latthe M, Say L, G Imezoglu M, Khan KS. WHO systematic review of prevalence of chronic pelvic pain: a neglected reproductive health morbidity. *BMC Public Health.* 2006;6:177. doi: 10.1186/1471-2458-6-177.
16. Leonardi M, Armour M, Gibbons T, Cave A, As-Sanie S, Condous G, et al. Surgical interventions for the management of chronic pelvic pain in women. *Cochrane Database Syst Rev.* 2021;12(12):CD008212. doi: 10.1002/14651858.
17. Lin I, Wiles L, Waller R, Goucke R, Nagree Y, Gibberd M, et al. What does best practice care for musculoskeletal pain look like? Eleven consistent recommendations from high-quality clinical practice guidelines: systematic review. *Br J Sports Med.* 2020;54(2):79-86. doi: 10.1136/bjsports-2018-099878.
18. Loving S, Thomsen T, Jaszczak P, Nordling J. Pelvic floor muscle dysfunctions are prevalent in female chronic pelvic pain: A cross-sectional population-based study. *Eur J Pain.* 2014;18(9):1259-70. doi: 10.1002/j.1532-2149.2014.485.x.
19. Maddern J, Grundy L, Castro J, Bri-erley SM. Pain in Endometriosis. *Front Cell Neurosci.* 2020;14:590823. doi: 10.3389/fncel.2020.590823.
20. Mardon AK, Leake HB, Szeto K, Astill T, Hilton S, Moseley GL, et al. Treatment recommendations for the management of persistent pelvic pain: a systematic review of international clinical practice guidelines. *BJOG.* 2022;129(8):1248-60. doi: 10.1111/1471-0528.17064.
21. Abreu-Mendes P, Baranowski AP, Berghmans B, Borovicka J, Cottrell AM, Dinis-Oliveira P, et al. Myofascial Pelvic Pain: Best Orientation and Clinical Practice. Position of the European Association of Urology Guidelines Panel on Chronic Pelvic Pain. *Eur Urol Focus.* 2023;9(1):172-7. doi: 10.1016/j.euf.2022.07.007.
22. Piontek K, Ketels G, Albrecht R, Schnurr U, Dybowski C, Brünahl CA, et al. Somatic and psychosocial determinants of symptom severity and quality of life in male and female patients with chronic pelvic pain syndrome. *J Psychosom Res.* 2019;120:1-7. doi: 10.1016/j.jpsychores.2019.02.010.
23. Singh SS, Gude K, Perdeaux E, Gattrell WT, Becker CM. Surgical Outcomes in Patients With Endometriosis: A Systematic Review. *J Obstet Gynaecol Can.* 2020;42(7):881-8.e11. doi: 10.1016/j.jogc.2019.08.004.
24. Shurpyak SO. The substantiation of differentiated therapy of the combined disgormonal pathology of reproductive organs in women of reproductive age with comorbid conditions. *Women's Reprod Health.* 2020;2(42):5-10.
25. Till SR, Wahl HN, As-Sanie S. The role of nonpharmacologic therapies in management of chronic pelvic pain: what to do when surgery fails. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2017;29(4):231-9. doi: 10.1097/GCO.0000000000000376.
26. Yosef A, Allaire C, Williams C, Ahmed AG, Al-Hussaini T, et al. Multifactorial contributors to the severity of chronic pelvic pain in women. *Amer J Obstet Gynecol.* 2016;215(6):760.e1-760.e14. doi: 10.1016/j.ajog.2016.07.023.

Стаття надійшла до редакції 03.08.2023. – Дата першого рішення 09.08.2023. – Стаття подана до друку 12.09.2023

Комплексний підхід до профілактики і терапії масивних акушерських кровотеч

О. В. Голяновський¹, Д. О. Дзюба¹, О. В. Ткаченко³, А. О. Жежер¹, А. О. Огороднік², І. І. Губар⁴, А. В. Коваленко⁴

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

² КНП КОР «Київський обласний перинатальний центр»

³ ТОВ «ІСІДА-IVF», м. Київ

⁴ КНП «Вишгородська ЦРЛ»

У разі прогресування акушерської кровотечі (АК), неефективності профілактичних і лікувальних заходів під час пологів і після розродження об'єм крововтрати може зростати і становити > 1,5% від маси тіла (25–30% об'єму циркулюючої крові – ОЦК). Саме у таких випадках мова йде про масивну АК (МАК), яка призводить до підвищення частоти материнської захворюваності та смертності.

Мета дослідження: визначення ефективності різних підходів до відновлення крововтрати у разі розвитку МАК, яка виникла за різних етіологічних чинників, з впровадженням сучасної концепції реанімації контролю пошкоджень (DCR – Damage Control Resuscitation) та інноваційних методик хірургічного гемостазу.

Матеріали та методи. Упродовж 2015–2023 рр. на п'яти клінічних базах кафедри акушерства і гінекології № 1 Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика проаналізовано 165 випадків розвитку МАК. В усіх випадках МАК для спинення кровотечі застосовували комплексний підхід з використанням як медикаментозної терапії, так і сучасних методів хірургічного гемостазу згідно з нормативними документами Міністерства охорони здоров'я (МОЗ) України.

До основної групи увійшли 59 породіль з МАК (2020–2023 рр.), яким застосовували комплексний підхід до спинення кровотечі та відновлення крововтрати за концепцією DCR з пріоритетом якісного і швидкого відновлення ОЦК препаратами крові з мінімізацією інфузійної терапії; до групи порівняння – 106 породіль з МАК (2015–2019 рр.) і аналогічними методами спинення кровотечі з відновленням крововтрати згідно з Наказом № 205 МОЗ України «Акушерські кровотечі» і пріоритетом швидкого відновлення об'єму крововтрати кристалоїдами.

Результати. Середня крововтрата, час спинення кровотечі, а також тривалість хірургічного втручання в основній групі були достовірно меншими, ніж у групі порівняння ($p < 0,05$). У післяпологовий період у групі порівняння достовірно частіше щодо основної групи спостерігалися випадки тяжкої анемії – 47,2% проти 11,9% (OR 6,6, 95% CI: 2,7–15,9; $p < 0,01$), проведених гістеректомій – 50,9% проти 28,8% (OR 2,6, 95% CI: 1,3–5,1; $p < 0,01$).

Ранній початок і суттєво вищий показник кількості проведених трансфузій свіжозамороженої плазми і еритроцитарної маси відзначено в основній групі – відповідно 88,1% проти 38,7% у групі порівняння (OR 11,7, 95% CI: 4,8–28,4; $p < 0,001$). Це впливало на достовірно менший об'єм крововтрати, тривалість хірургічного втручання і середній час спинення кровотечі в основній групі щодо групи порівняння ($p < 0,05$).

Висновки. Використання сучасних утеротонічних засобів (карбетоцин), препаратів транексамової кислоти, інноваційних хірургічних технологій і раннього початку проведення трансфузійної терапії препаратами крові з мінімізацією інфузії кристалоїдів і згідно з концепцією DCR за розвитку МАК дозволяє зменшити об'єм крововтрати, знизити частоту тяжких післяпологових ускладнень, попередити випадки материнської захворюваності та смерті.

Ключові слова: акушерські кровотечі, масивні акушерські кровотечі, Placenta accrete spectrum, кесарів розтин, інфузійно-трансфузійна терапія, Damage Control Resuscitation.

A comprehensive approach to the prevention and treatment of massive obstetric hemorrhage

O. V. Golyanovskiy, D. O. Dzyuba, O. V. Tkachenko, A. O. Zhezher, A. O. Ogorodnik, I. A. Hubar, A. V. Kovalenko

In the case of progression of obstetric haemorrhage (OH) and non-effective preventive and therapeutic measures during childbirth and after delivery, the volume of blood loss can increase and exceed > 1.5% of body weight (25–30% of circulating blood volume – CBV). In such cases that we are talking about massive obstetric haemorrhage (MOH), which leads to an increase in the frequency of maternal morbidity and mortality.

The objective: determine the effectiveness of various approaches to the restoration of blood loss in the cases of MOH development, which occurred to various etiological factors, with the introduction of the modern concept of damage control resuscitation (DCR) and innovative methods of surgical hemostasis.

Materials and methods. During 2015–2023 years at five clinical bases of the Department of Obstetrics and Gynecology N1 of Shupyk National Healthcare University of Ukraine we analyzed 165 cases of MOH. In all MOH cases, an integrated approach was used to stop haemorrhage using both drug therapy and modern methods of surgical hemostasis in accordance with the regulatory documents of the Ukrainian Ministry of Healthcare.

In main group of 59 women in labor with the MOH (2020–2023 years) an integrated approach to stop haemorrhage and restore the blood loss according to DCR concept with the priority of high-quality and rapid CBV restoration with blood products and minimization of infusion therapy was used. The comparison group consisted of 106 women in labor with MOH (2015–2019 years) and similar methods of haemorrhage termination to restore blood loss in accordance with the order N 205 of the Ukrainian Ministry of Healthcare «Obstetric haemorrhage» with the priority of rapid restoration of blood loss by crystalloids (during 2015–2019 years).

Results. The mean blood loss, time till haemorrhage is stopped, and the duration of surgery in the main group were significantly lower than in the comparison group ($p < 0.05$). In the postpartum period the number of cases with severe anemia was significantly more often in the comparison group – 47.2% versus 11.9% in the main group (OR 6.6 CI 2.7–15.9; $p < 0.01$), as well as the frequency of hysterectomy – 50.9% versus 28.8% (OR 2.6 CI 1.3–5.1; $p < 0.01$).

An early onset and a significantly higher rate of transfusions of fresh frozen plasma and erythrocyte mass were found in the main group – respectively 88.1% versus 38.7% in the comparison group (OR 11.7, CI: 4.8–28.4; $p < 0.001$). This resulted in a significantly lower volume of blood loss, duration of surgical intervention, and average time for haemorrhage stop in the main group compared to the comparison group ($p < 0.05$).

Conclusions. The use of modern uterotonic agents (carbetocin), tranexamic acid preparations, innovative surgical technologies and early initiation of transfusion therapy with blood preparations with minimization of crystalloid infusion and according to the DCR concept for the development of MOH allows to reduce the volume of blood loss, the frequency of severe postpartum complications, and to prevent maternal morbidity and death.

Keywords: *obstetric haemorrhage, massive obstetric haemorrhage, Placenta accrete spectrum, caesarean section, infusion-transfusion therapy, Damage Control Resuscitation.*

Щороку в світі реєструють близько 14 млн випадків післяпологових кровотеч, але тільки 0,5–0,7% з них закінчуються фатально. За даними ВООЗ (Всесвітня організація охорони здоров'я), у 2020 р. майже 287 000 жінок померли під час і після вагітності та пологів. FIGO (Міжнародна федерація гінекологів і акушерів) у тому самому році повідомила, що масивні акушерські кровотечі (МАК) стали причиною 80 000 материнських смертей у світі [1, 2].

Показник акушерських кровотеч (АК) коливається у межах 3–8% від загальної кількості пологів. Незважаючи на зниження показника АК за останні роки, у структурі причин материнської смертності, за даними Міністерства охорони здоров'я (МОЗ) України, МАК посідають друге-третє місце і становлять у середньому 20,0–25,0% від загальної кількості материнських смертей під час вагітності, пологів та у післяпологовий період [10].

У разі прогресування АК, неефективності профілактичних і лікувальних заходів, за певних недоліків надання медичної допомоги об'єм крововтрати зростає і може становити або перевищувати 1,5% від маси тіла (25–30% об'єму циркулюючої крові – ОЦК). Саме у таких випадках мова йде про МАК, яка є дуже небезпечною щодо розвитку материнської захворюваності та смертності.

Основними причинами АК можуть бути розлади одного із чотирьох базових етіопатогенетичних процесів: порушення скоротливої функції матки, патологія плацентации, травматизм під час пологів та порушення у системі гемокоагуляції (тонус, тканина, травма і тромбін), позначених як мнемонічна послідовність – «4Т», з визначенням прогностичних факторів ризику розвитку кровотеч під час вагітності/пологів, після пологів та інтраопераційних кровотеч (під час кесарева розтину – КР), які відображені у таблиці «4Т» у міжнародних і вітчизняних нормативних документах з цього питання. Використовуючи цю таблицю, за даними анамнезу і клінічними даними можна прогностично визначити групу підвищеного ризику розвитку АК [1, 2, 10].

В останнє десятиліття найбільш небезпечними щодо розвитку профузних МАК стали кровотечі на тлі патології плацентации: передлежання плаценти (ПП), аномально інвазивна плацента (АІП або PAS – placenta

accrete spectrum), передчасне відшарування нормально розташованої плаценти (ПВНРП), що пов'язано з підвищенням частоти КР і широким впровадженням допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ).

Дійсно, вагітні з двома і більше КР в анамнезі та ПП мають вкрай високий ризик прирощення плаценти, і з часом, за прогнозами, частота цієї тяжкої акушерської патології буде зростати [38–40]. Поєднання ПП і попереднього КР різко підвищують ризик виникнення МАК (середня крововтрата у разі PAS, за даними різних авторів, становить 2000,0–2500,0 мл) з подальшим розвитком у таких вагітних тяжкого геморагічного шоку [35, 43].

Геморагічний шок є найчастішим типом шоку в акушерських хворих [29]. Крововтрата, що перевищує 30% від загального об'єму крові породіллі, призводить до гіпоксії та метаболічного ацидозу. Ці метаболічні ускладнення, що супроводжуються гіперперфузією органів, зумовлюють незворотний стан коагулопатії, посилюючи кровотечу і спричиняючи поліорганну дисфункцію і смерть [4, 9].

Проблема спинення МАК та надійного гемостазу в оперативному акушерстві залишається актуальною тому, що кровотечі є однією з провідних причин материнської смертності, а отже, зростає важливість якомога швидкого проведення хірургічного гемостазу та інфузійно-трансфузійної терапії у кожному клінічному випадку.

Питання прогнозування і терапії АК, а також відновлення крововтрати за наявності МАК в Україні регламентує Наказ МОЗ від 24.03.2014 р. № 205 «Акушерські кровотечі» [10]. Поряд із сучасними методами хірургічного гемостазу акушерської кровотечі у наказі приділено значну увагу проведенню інфузійно-трансфузійної терапії з початковим пріоритетним відновленням об'єму(!) циркулюючої крові кристаллоїдами і колоїдами. Але парадигма лікування масивних кровотеч, геморагічного шоку і алгоритм проведення інфузійно-трансфузійної терапії за останні роки набула суттєвих змін, що було відображено в останніх європейських керівництвах [17, 19, 22].

Концепція реанімації контролю пошкоджень (DCR – Damage Control Resuscitation) була вперше представлена хірургами-травматологами і згодом поширилася у

загальній хірургії, ортопедії та акушерстві [24, 26, 30]. DCR складається з низки стратегій для мінімізації кровотечі, запобігання смертельній тріаді (коагулопатія, ацидоз і гіпотермія) і максимальній оксигенації тканин.

Зусилля в DCR зосереджені на дозвільній реанімації з використанням сучасних методів спинення кровотечі, включаючи хірургію контролю пошкоджень (Damage Control Surgery – DCS), із зігріванням пацієнтки, обмеженим застосуванням кристалоїдів, використанням тактики пермісивної гіпотонії, раннього початку переливання препаратів крові, протоколів масивного переливання крові та цільової корекції коагулопатії [22, 33, 34].

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 за уведення великого об'єму кристалоїдних розчинів існує загроза розвитку гострого респіраторного дистрес-синдрому, абдомінального компартмент-синдрому, дилуційної коагулопатії, порушень електролітного балансу та переохолодження [24, 31, 32].

Мета дослідження: визначення ефективності різних підходів до відновлення крововтрати у разі розвитку МАК, яка виникала за різних етіологічних чинників, з впровадженням сучасної концепції DCR та інноваційних методик хірургічного гемостазу.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Упродовж 2015–2023 рр. на п'яти клінічних базах кафедри акушерства і гінекології № 1 Національного університету охорони здоров'я (НУОЗ) України імені П. Л. Шупика проаналізовано 165 випадків розвитку МАК, об'єм крововтрати яких становив 1,5% і вище від маси тіла породіллі. В усіх випадках МАК для спинення кровотечі застосовували комплексний підхід з використанням як медикаментозної терапії, так і сучасних методів хірургічного гемостазу згідно з нормативними документами МОЗ України.

Залежно від використаних програм і років проведення інфузійно-трансфузійної терапії усі 165 жінок з МАК були розподілені на дві групи.

До основної групи увійшли 59 породіль з розвитком МАК (2020–2023 рр.), яким застосовували комплексний підхід до спинення кровотечі та відновлення крововтрати за концепцією DCR з пріоритетом якісного і швидкого відновлення ОЦК препаратами крові з мінімізацією інфузійної терапії.

До групи порівняння включено 106 породіль з діагнозом МАК (2015–2019 рр.) і аналогічним комплексним підходом до спинення кровотечі згідно з нормативними документами МОЗ України, яким відновлення масивної крововтрати проводили згідно з Наказом № 205 МОЗ України «Акушерські кровотечі» з пріоритетом швидко відновлення об'єму крововтрати кристалоїдами.

Залежно від етіологічних чинників розвитку МАК користувалися таблицею мнемонічних послідовностей

«4Т» (Тонус, Тканина, Травма, Тромбін) з наведеного вище наказу МОЗ України [1, 10].

У всіх випадках об'єм крововтрати становив 1,5% або вище від маси тіла породіль, що давало змогу відносити таку кровотечу до МАК і потребувало проведення інфузійно-трансфузійної терапії.

В основній групі на етапі розвитку патологічної крововтрати разом із сучасними комплексними методиками спинення кровотечі (сучасні утеротоніки, препарати транексамової кислоти, мізопростол, балонна тампонада матки), у тому числі й проведення хірургічного гемостазу (перев'язування магістральних судин матки, внутрішніх клубових артерій, накладання компресійних швів на матку), керувалися останніми рекомендаціями Європейської асоціації анестезіологів (2021 р.) і концепцією DCR щодо раннього відновлення ОЦК препаратами крові – одноступінні свіжозаморожена плазма (СЗП) та еритроцитарна маса. За найбільш тяжких випадків розвитку коагулопатичних порушень використовували одноступінню цільну кров за життєвими показаннями *ex consilio* [10, 34, 35].

Об'єм інфузії кристалоїдів (розчин Рінгера лактат) на етапі розвитку МАК в основній групі не перевищував 10,0 мл/кг маси тіла з раннім початком трансфузії одноступінної СЗП за наявності крововтрати 0,9–1,0% від маси тіла, а за нестабільної гемодинаміки (гіпотензія!) використовували вазопресори. 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 препаратів транексамової кислоти [11]. Антибіотикопротекцію проводили за 0,5 години до початку операції цефалоспорином I генерації в обох групах за загальноприйнятною методикою.

Усі дані записували у спеціально розроблену карту з проведенням аналізу перебігу вагітності, КР з визначенням об'єму інтраопераційної крововтрати, тривалості хірургічного втручання, кількості випадків релапаротомій, коагулопатичних порушень з розвитком дисемінованого внутрішньосудинного згортання крові (ДВЗ) і визначенням часу згортання крові за Лі–Уайтом, активованого часткового тромбoplastинного часу (АЧТЧ), D-димеру, проведених гемотрансфузій цільної одноступінної крові.

Крім того, аналізували 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 крововтрати визначали гравіметричним методом. Патологічною вважали крововтрату, яка перевищувала 1,0% від маси тіла, що потребувало початку проведення інфузійно-трансфузійної терапії. Необхідність проведення гемотрансфузії цільної одноступінної крові вирішували *ex consilio* згідно з Наказом МОЗ України № 205 від 24.03.2014 р. «Акушерські кровотечі» [10].

Оброблення результатів дослідження проводили методами варіаційної статистики з визначенням середньої похибки, а достовірність результатів (р) розраховували за t-критерієм Стьюдента, достовірними вважали відмінності за $p < 0,05$. Також результати дослідження оцінено з визначенням показника відношення шансів (OR – odds ratio) з 95,0% довірчим інтервалом (CI – confidence interval).

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

МАК в обох групах дослідження становила 0,73% від загальної кількості пологів, які відбулися на клінічних базах кафедри за 8,5 року. Вагітні обох груп були репрезентативними за віком, паритетом, соматичною патологією.

Загальну характеристику породіль груп дослідження представлено у табл. 1.

Як видно з табл. 1, середній вік у групах дослідження достовірно не відрізнявся ($p > 0,05$). В обох групах переважали жінки, які народжували повторно – відповідно 78,0% і 77,4%, що стосовно жінок, які народжували вперше, було достовірно вище ($p < 0,001$) у межах кожної з груп дослідження. Як в основній, так і у групі порівняння переважали жінки, розродження яких відбувалося шляхом КР, що підтверджує дані сучасної літератури щодо значно більшого числа МАК за абдомінального розродження порівняно з пологами через природні пологові шляхи ($p < 0,001$) [3, 5, 6].

Етіологічні чинники розвитку МАК у клінічних групах дослідження представлені у табл. 2 і відповідали загальному прогностичній таблиці «4Т». Але, як видно з таблиці, переважаючими причинами розвитку МАК були клінічні випадки, пов'язані з патологією плацентації (передлежання плаценти, ПВНRP і АІП), – в основній групі 69,5% і 61,3% у групі порівняння (достовірно не відрізнялися по групах дослідження; $p > 0,05$).

За даними табл. 2, в обох клінічних групах достовірно переважали МАК на тлі патології плацентації у вагітних, яких повторно розроджували шляхом КР, порівняно з масивними кровотечами, спричиненими порушенням тонусу матки і розвитком атонічної кровотечі ($p < 0,05$). За даними наукової літератури, в останні роки саме патологія плаценти призводить до розвитку масивних, іноді профузних кровотеч, особливо за не встановленого пренатально діагнозу АІП [39, 40, 43, 46].

Усі вагітні обох груп за наявності патології плацентації були розроджені шляхом КР з подальшим проведенням хірургічного гемостазу: найчастіше з перев'язуванням магистральних судин матки, а в деяких, найбільш складних, випадках з крововтратою вище ніж 2,0% від маси тіла і нестабільною гемодинамікою – з білатеральним накладанням лігатур на внутрішні клубові артерії та проведенням гістеректомії без придатків матки [5, 6, 10].

Друге місце за етіологічними чинниками розвитку МАК у групах дослідження посідали атонічні кровотечі, що переважали у вагітних, які народжували вперше

Таблиця 1

Загальна характеристика груп дослідження

Показник	Основна група, $n_1=59$		Група порівняння, $n_2=106$		р
	Абс. число	%	Абс. число	%	
Середній вік породіль, роки	29,2±3,4	–	31,4±2,9	–	> 0,05
Вагітні, які народжували вперше	13	22,0	24	22,6	> 0,05
Вагітні, які народжували повторно	46	78,0*	82	77,4*	> 0,05
Пологи через природні пологові шляхи	14	23,7	31	29,2	> 0,05
Розродження шляхом КР	45	76,3**	75	71,0**	> 0,05

Примітки: * – $p < 0,001$ щодо вагітних, які народжували вперше, у межах кожної групи; ** – $p < 0,001$ щодо вагітних з пологами через природні пологові шляхи, у межах кожної групи.

Таблиця 2

Етіологічні чинники розвитку МАК у групах дослідження

Етіологічні фактори МАК	Основна група, $n_1=59$		Група порівняння, $n_2=106$		р
	Абс. число	%	Абс. число	%	
Атонія матки	12	20,3	27	25,5	> 0,05
Патологія плацентації:	41	69,5*	65	61,3*	> 0,05
- передлежання плаценти	10	17,0	20	18,9	
- ПВНRP	12	20,3	15	14,1	
- АІП	19	32,2	30	28,3	
Травматичні пошкодження:	5		9		> 0,05
- під час пологів	3	8,5	4	8,5	
- під час КР	2		5		
Коагулопатичні порушення (ДВЗ, ГЖДП, HELLP)	1	1,7	5	4,7	> 0,05

Примітки: * – $p < 0,05$ порівняно з іншими етіологічними чинниками розвитку МАК, у межах кожної групи; ПВНRP – передчасне відшарування нормально розташованої плаценти; ДВЗ – дисеміноване внутрішньосудинне згортання крові; ГЖДП – гостра жирова дистрофія печінки вагітних; HELLP-синдром.

(див. табл. 2). У цих випадках найбільш ефективним методом спинення МАК виявилася балонна тампонада матки з введенням сучасних утеротоніків (карбетоцин – 100 мкг внутрішньовенно повільно!). За використання такого методу спинення МАК в основній групі вдалося спинити атонічну кровотечу в усіх випадках без застосування хірургічного гемостазу зі збереженням матки, а в групі порівняння – тільки у 3 випадках виникла необхідність проведення гістеректомії.

Коагулопатичні кровотечі найбільш тяжкі щодо остаточного гемостазу, і в обох клінічних групах їх фіксували на фоні тяжкої акушерської патології: тяжка прееклампсія, гостра жирова дистрофія печінки (ГЖДП), HELLP-синдром з розвитком ДВЗ-синдрому та гіперфібринолізу, що потребувало у більшості випадків проведення трансфузії цільної донорської крові [35–37, 10].

У всіх випадках розвитку МАК на тлі патології плацентазії вагітних було розроджено у терміні 35–37 тиж гестації з проведенням нижньосерединної лапаротомії та ендотрахеального наркозу. Методика проведення донного КР в обох групах була однаковою із використанням сучасного технічного супроводу (аргоноплазмова 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 першому 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 в усіх випадках масивної крововтрати проводили дренажування черевної порожнини через культю піхви або через контрапертуру в одній з клубових ділянок.

Основні дані клінічного дослідження випадків розвитку МАК з особливостями проведення інфузійно-трансфузійної терапії у групах представлено у табл. 3.

Як видно з табл. 3, середня крововтрата, час спинення кровотечі, а також тривалість хірургічного втручан-

ня в основній групі були достовірно меншими, аніж у групі порівняння ($p < 0,05$), що можна пов'язати, з одного боку, з удосконаленням хірургічної майстерності, а з іншого – з особливостями проведення інфузійно-трансфузійної терапії у групах клінічного дослідження.

Привертає на себе увагу ранній початок і суттєво вищий (більше ніж у 2 рази) показник кількості проведених трансфузій одногрупної СЗП і еритроцитарної маси майже в усіх випадках в основній групі щодо групи порівняння – відповідно 88,1% проти 38,7% (OR 11,7, 95% CI: 4,8–28,4; $p < 0,001$). Це впливало на достовірно менший об'єм крововтрати, тривалість хірургічного втручання і середній час спинення кровотечі в основній групі щодо групи порівняння ($p < 0,05$).

У післяпологовий/післяопераційний період у групі порівняння достовірно частіше, за даними медичної документації, спостерігалися випадки тяжкої анемії – 47,2% проти 11,9% в основній групі (OR 6,6, 95% CI: 2,7–15,9; $p < 0,01$). Під час аналізу 7 випадків тяжкої анемії в основній групі було встановлено пізній початок проведення трансфузійної терапії МАК. Крім того, кількість проведених гістеректомій була достовірно більшою у групі порівняння – 50,9% проти 28,8% в основній групі (OR 2,6, 95% CI: 1,3–5,1; $p < 0,01$) – не тільки у зв'язку з більшою кількістю АПП, але й за рахунок більшої інтраопераційної крововтрати, порушень на тлі проведення масивної інфузійної терапії кристаллоїдами з подальною гемодилуцією і розвитком коагулопатичних порушень.

П'ять релапаротомій у групі порівняння були виконані у зв'язку з розвитком ДВЗ-синдрому з генералізованим фібринолізом і гематомами (підшкірно-жирової клітковини, міжм'язової, малого таза) без явного джерела кровотечі, що пов'язували як з випадками рідкісних форм пізнього гестозу (тяжка прееклампсія, ГЖДП і HELLP-синдром), так і з інфузією кристаллоїдів, розвитком коагулопатичних порушень, що потребувало трансфузії цільної одногрупної крові [35, 36, 10].

В основній групі 1 випадок проведення інтраопераційної трансфузії цільної одногрупної крові від резерв-

Таблиця 3

Основні показники розродження вагітних з розвитком МАК у групах дослідження

Показник	Основна група, $n_1=59$	Група порівняння, $n_2=106$	P	OR, 95% CI
Середня крововтрата, мл	1210,0±147,0	1750,0±125,0	< 0,05	–
Середній час спинення кровотечі, хв	42,0±6,0	59,0±5,5	< 0,05	–
Тривалість хірургічного втручання, хв	115,0±11,0	144,0±7,5	< 0,05	–
Кількість інтраопераційних гістеректомій, n (%)	17 (28,8)	54 (50,9)	< 0,01	2,6 1,3–5,1
Кількість релапаротомій, n (%)	1 (1,7)	5 (4,7)	> 0,05	2,9 0,3–25,2
Інтраопераційна трансфузія СЗП та еритромаси, n (%)	52 (88,1)	41(38,7)	< 0,001	11,7 4,9–28,4
Тяжка анемія (Hb<70 г/л) у післяпологовий період, n (%)	7 (11,9)	50 (47,2)	< 0,01	6,6 2,7–15,9
Гемотрансфузія одногрупної цільної крові, n (%)	1 (1,7)	5 (4,7)	> 0,05	2,9 0,3–25,2
Середня тривалість перебування у стаціонарі, дні	6,0±0,5	11,0±0,3	< 0,05	–

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

ного обстеженого донора був пов'язаний з розвитком профузної кровотечі на початку операції після вилучення плода і з розривом судин Placenta 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 тяжкого геморагічного шоку і коагулопатичні порушення.

Крім того, за даними табл. 3, зважаючи на швидке якісне відновлення крововтрати в основній групі, інтраопераційно спостерігали меншу кровоточивість тканин і відсутність проявів дилуційної коагулопатії, на відміну від групи порівняння, що впливало на загальний об'єм крововтрати і тривалість хірургічного втручання (КР і гістеректомія).

Також тривалість перебування в акушерському стаціонарі породіль основної групи була достовірно меншою від групи порівняння – відповідно 6,0 і 11,0 доби ($p < 0,05$). Випадків материнської смерті від МАК в обох групах дослідження не зафіксовано.

Результати даного дослідження узгоджуються з даними сучасних наукових досліджень щодо проблеми МАК, які констатують факт підвищеної частоти АПП/РАС в останні роки як основної причини розвитку найбільш життєво небезпечних геморагічних ускладнень в акушерстві [38, 39, 47]. Тому дуже важливо визначити прогностичні фактори ризику розвитку МАК під час вагітності і пологів з подальшим розробленням алгоритму розродження таких вагітних на відповідному рівні надання акушерсько-неонатологічної допомоги і, за необхідності, участі мультидисциплінарної команди спеціалістів з метою мінімізації об'єму крововтрати і профілактики можливих ускладнень як з боку роділлі, так і з боку плода [20, 42, 44, 45].

Численні дослідження, присвячені проблемі надання акушерської допомоги жінкам з МАК, концентрують свою увагу переважно на питаннях прогнозування, визначення факторів ризику і алгоритмі розродження таких жінок, особливо у випадках Placenta percreta, за якої об'єм крововтрати є максимальним, незважаючи на використання найбільш ефективних методів хірургічного гемостазу [40, 41, 47].

Значно менше досліджені в акушерстві питання найбільш оптимального і якісного відновлення масивної крововтрати, яку, на жаль, доволі часто важко попередити, незважаючи на впровадження інноваційних хірургічних розробок. У цьому контексті за розвитку масивної кровотечі поряд з якомога швидким хірургічним гемостазом зростає роль своєчасного і якісного відновлення об'єму крововтрати [1, 7, 8].

Стратегія DCR була вперше сформульована хірургами-травматологами, і її використання поширилося також у загальній хірургії, ортопедії, а в останні роки – і в акушерстві [22–24, 26, 28]. Основним принципом DCR є швидкий хірургічний гемостаз з подальшою ефективною боротьбою з кровотечею шляхом мінімізації інфузій, оскільки за уведення великого об'єму кристалоїдних розчинів існує загроза розвитку гострого респіраторного

дистрес-синдрому, абдомінального компартмент-синдрому, дилуційної коагулопатії, порушень електролітного балансу та переохолодження [17, 21, 25].

Зусилля у DCR за масивної кровотечі зосереджені на дозвільній реанімації шляхом трансфузії препаратів крові, застосуванні протоколів масивних трансфузій цільної крові, обмеженому використанні кристалоїдів, спиненні кровотечі, включаючи DCS, з подальшою фізіологічною та біохімічною стабілізацією у відділенні інтенсивної терапії [17, 27]. Тому об'єм інфузії збалансованими кристалоїдами на етапі розвитку МАК не повинен перевищувати 10,0 мл/кг маси тіла [15, 16], на відміну від раннього початку і більшого за об'ємом проведення трансфузійної терапії препаратами крові (у співвідношенні еритроцитарна маса:СЗП:тромбоцити – 1:1:1) з обов'язковим зігріванням породіллі на тлі можливого проведення пермісивної гіпотонії вазоконстрикторами [23, 29–31, 34].

Саме таких принципів DCR було дотримано під час надання допомоги породіль основної групи дослідження, що підтверджується показником кількості проведених трансфузій однокрупної СЗП і еритроцитарної маси в основній групі щодо групи порівняння – відповідно 88,1% проти 38,7% (OR 11,7, 95% CI: 4,8–28,4; $p < 0,001$). Це, своєю чергою, впливало на достовірно менший об'єм крововтрати, тривалість хірургічного втручання і середній час спинення кровотечі в основній групі стосовно групи порівняння ($p < 0,05$).

Крім того, використання такого підходу до терапії МАК в основній групі достовірно знижувало відсоток випадків тяжкої анемії у післяпологовий /післяопераційний період та зменшувало кількість інтраопераційних гістеректомій щодо групи порівняння (OR 6,6, 95% CI: 2,7–15,9; $p < 0,01$). Це впливало на тривалість перебування породіль в акушерському стаціонарі та їхнє одужання ($p < 0,05$).

Також меншою в основній групі була кількість релапаротомій і необхідність проведення гемотрансфузій цільної однокрупної крові у зв'язку з розвитком коагулопатичних порушень (див. табл. 3), що узгоджується з даними літератури [15, 16]. Це дозволяло зупинити прогресування коагулопатичних порушень і розвиток фатальних наслідків для породіль [34–36].

За даними останніх досліджень і клінічних керівництв, масивна інфузійна терапія кристалоїдами для швидкого заміщення об'єму крововтрати за наявності геморагічного шоку у хірургічній практиці призводила до негативних наслідків: прогресування кровотечі, розвитку коагулопатичних порушень, збільшення тривалості хірургічного втручання і, загалом, кількості післяопераційних ускладнень і зменшення виживаності пацієнток [21, 22, 25, 31].

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

Швидкі і точні результати лабораторних показників можуть полегшити управління трансфузіями за розвитку масивної кровотечі під час розродження вагітних з МАК [1, 2, 8]. Але у будь-якому випадку *неконтрольованої масивної кровотечі*, за даними багатьох

досліджень, ключовими діями, яких слід дотримуватися, є такі: *спочатку треба лікувати пацієнтку на підставі клінічної картини, не чекаючи результатів лабораторних аналізів, тримати її у теплі, швидко переливати препарати крові – еритроцитарну масу, СЗП і тромбоцити у фіксованому співвідношенні* [18, 19, 27]. За розвитку генералізованого фібринолізу найбільш ефективним методом є трансфузія цільної однокрупної донорської крові [35, 36].

Використання інноваційних хірургічних методик для швидкого спинення масивної кровотечі, внутрішньовенне уведення препаратів транексамової кислоти [12–14], сучасних утеротонічних засобів (карбетоцин) і ранній початок трансфузійної терапії за розвитку МАК може зменшити об'єм крововтрати, розвиток коагулопатичних порушень, тяжких післяпологових ускладнень, а отже, покращити показники материнської захворюваності та смертності [1, 9, 29–31].

Останні напрацювання експертів FIGO (2022 р.) з проблеми акушерських кровотеч, які корелюють з результатами даного дослідження, рекомендують впроваджувати DCR в алгоритми лікування МАК зі створенням спеціалізованих акушерських центрів для роз-

родження жінок з високим прогностичним ризиком тяжких геморагічних ускладнень [1].

ВИСНОВКИ

1. Масивні акушерські кровотечі (МАК) частіше фіксують у вагітних, що народжують повторно, під час розродження жінок з рубцем на матці після попереднього КР, а також на тлі патології плацентадії. Розродження вагітних з аномально інвазивною плацентою (АІП/PAS) супроводжується розвитком найбільш життєво небезпечних МАК.

2. Використання сучасних утеротонічних засобів (карбетоцин), препаратів транексамової кислоти, інноваційних хірургічних технологій і раннього початку проведення трансфузійної терапії препаратами крові з мінімізацією інфузії кристалодів і згідно з концепцією DCR за наявності розвитку МАК дозволяє зменшити об'єм крововтрати, знизити частоту тяжких інтраопераційних і післяпологових ускладнень, попередити випадки материнської захворюваності та смерті.

3. У разі розвитку коагулопатичних порушень і гіперфібринолізу під час розродження вагітних з МАК найбільш ефективною терапією є трансфузія цільної донорської однокрупної крові.

Відомості про авторів

Голяновський Олег Володимирович – д-р мед. наук, проф., завідувач, кафедра акушерства та гінекології № 1, Національний університет охорони здоров'я 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 імені П. Л. Шупика, м. Київ; тел.: (050) 565-03-44. *E-mail: dr.dzuba@outlook.com*

ORCID: 0000-0002-9979-8889

Ткаченко Оксана Віталіївна – акушер-гінеколог, лікар вищої кваліфікаційної категорія, генеральний директор, ТОВ «ІСІДА-ІВФ»; м. Київ; тел.: (067) 440-89-04. *E-mail: o_tkachenko@isida.ua*

Жежер Андрій Олександрович – канд. мед. наук, доц., кафедра анестезіології та інтенсивної терапії, Національний університет охорони здоров'я імені П. Л. Шупика, м. Київ; тел.: (050) 380-31-79. *E-mail: zhezher_s@hotmail.com*

ORCID: 0000-0002-3935-3853

Губар Ірина Анатоліївна – завідувачка, акушерсько-гінекологічне відділення, КНП «Вишгородська ЦРЛ», м. Вишгород; тел.: (093) 730-03-53. *E-mail: iryna.vetrova5@gmail.com*

Коваленко Анатолій Вікторович – завідувач, відділення анестезіології з ліжками для інтенсивної терапії, КНП «Вишгородська ЦРЛ», м. Вишгород; тел.: (067) 286-44-88. *E-mail: dr-tolik@ukr.net*

Огороднік Артем Олександрович – канд. мед. наук, завідувач, акушерське відділення, Київський обласний перинатальний центр; тел.: (067) 401-04-90. *E-mail: artem.ogorodnik@gmail.com*

ORCID: 0000-0002-6871-7935

Information about the authors

Golyanovskiy Oleg V. – MD, PhD, DSc, Professor, Head of Department of Obstetrics and Gynecology №1, 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

Tkachenko Oksana V. – MD, Obstetrician-Gynecologist, General Director, LLC «ISIDA-IVF», Kyiv; tel.: (067) 440-89-04. *E-mail: o_tkachenko@isida.ua*

Zhezher Andriy O. – MD, PhD, Associate Professor, Department of Anesthesiology and Intensive Care, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv; tel.: (050) 380-31-79. *E-mail: zhezher_s@hotmail.com*

ORCID: 0000-0002-3935-3853

Gubar Irina A. – MD, Head of the Obstetrical and Gynecological Department, Communal Non-Commercial Enterprise «Vyshgorod District Hospital», Vyshgorod; tel.: (093) 730-03-53. *E-mail: iryna.vetrova5@gmail.com*

Kovalenko Anatoliy V. – MD, Head of the Department of Anesthesiology and Intensive Care, Communal Non-Commercial Enterprise «Vyshgorod District Hospital», Vyshgorod; tel.: (067) 286-44-88. *E-mail: dr-tolik@ukr.net*

Ogorodnik Artem O. – MD, PhD, Head of the Obstetrical Department, Kyiv Regional Perinatal Center; tel.: (067) 401-04-90. *E-mail: artem.ogorodnik@gmail.com*

ORCID: 0000-0002-6871-7935

ПОСИЛАННЯ

- Escobar MF, Nassar AH, Theron G, Barnea ER, Nicholson W, Ramasauskaite D, et al. FIGO recommendations on the management of postpartum hemorrhage 2022. *Int J Gynaecol Obstet.* 2022;157(1):3-50. doi: 10.1002/ijgo.14116.
- World Health Organization. WHO Model List of Essential Medicines [Internet]. Geneva: WHO; 2021. Available from: <https://www.who.int/groups/expert-committee-on-selection-and-use-of-essential-medicines/essentialmedicines-lists>.
- Mukherjee S, Arulkumaran S. Postpartum haemorrhage. *Obstet Gynaecol Reprod Med.* 2009;19:121-6.
- Cannon JW. Hemorrhagic shock. *N Engl J Med.* 2018;378:370-9.
- Zhang Y, Yan J, Han Q, Yang T, Cai L, Fu Y, et al. Emergency obstetric hysterectomy for life-threatening postpartum hemorrhage: A 12-year review. *Medicine (Baltimore).* 2017;96(45):e8443. doi: 10.1097/MD.00000000000008443.
- 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.
- 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.
- Committee on Practice Bulletins-Obstetrics. Practice Bulletin No. 183: Postpartum Hemorrhage. *Obstet Gynecol.* 2017;130(4):e168-86. doi: 10.1097/AOG.0000000000002351.
- Kogutt BK, Vaught AJ. Postpartum hemorrhage: Blood product management and massive transfusion. *Semin Perinatol.* 2019;43(1):44-50. doi: 10.1053/j.semper.2018.11.008.
- Ministry of Health. Clinical protocol «Obstetric bleeding». 2014. Order No. 205. 2014 Mar 24. Kyiv: Ministry of Health; 2014. 81 p.
- Posohova SP, Ryazantsev II, Bailo NV, Feshchenko IV. «Rational blood management» strategy in pregnant women at risk of massive obstetric bleeding. *Reprod Women's Health.* 2021;6(51):50-5.
- 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.
- Pabinger I, Fries D, Schchl 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, Gülmezoglu 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.
- Owattanapanich N, Chittawatanarat K, Benyakorn T, Sirikun J. Risks and benefits of hypotensive resuscitation in patients with traumatic hemorrhagic shock: a meta-analysis. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med.* 2018;26:107.
- Zwinkels RLJ, Endeman H, Hoeks SE, de Maat MPM, den Hartog D, Stolker RJ. The clinical effect of hemostatic resuscitation in traumatic hemorrhage: a before-after study. *J Crit Care.* 2020;56:288-93. doi: 10.1016/j.jccr.2019.11.013.
- Spahn DR, Bouillon B, Cerny V, Duran-teau 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.
- Holcomb JB, Tilley BC, Baraniuk S, Fox EE, Wade CE, Podbielski JM, et al. Transfusion of plasma, platelets, and red blood cells in a 1:1:1 vs a 1:1:2 ratio and mortality in patients with severe trauma: the PROPPR randomized clinical trial. *JAMA.* 2015;313(5):471-82. doi: 10.1001/jama.2015.12.
- 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.
- 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.
- Kozek-Langenecker SA. Fluids and coagulation. *Curr Opin Crit Care.* 2015;21(4):285-91. doi: 10.1097/MCC.0000000000000219.
- Stein P, Kaserer A, Sprengel K, Waner GA, Seifert B, Theusinger OM, Spahn DR. 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.
- Cherkas D. Traumatic hemorrhagic shock: advances in fluid management. *Emerg Med Pract.* 2011;13(11):1-19.
- Spahn DR, Bouillon B, Cerny V, Duran-teau 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.
- 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.
- National Institute for Health and Care Excellence. Major trauma: assessment and initial management: NICE Guideline, No. 39 [Internet]. London: NICE; 2016. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng39>.
- Pacheco LD, Saade GR, Costantine MM, Clark SL, Hankins GD. An update on the use of massive transfusion protocols in obstetrics. *Am J Obstet Gynecol.* 2016;214(3):340-4. doi: 10.1016/j.ajog.2015.08.068.
- Carvajal JA, Ramos I, Kusanovic JP, Escobar MF. Damage-control resuscitation in obstetrics. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2022;35(4):785-98. doi: 10.1080/14767058.2020.1730800.
- Gillissen A, van den Akker T, Caram-deelder C, Henriquez DDCA, Bloemenkamp KWM, van Roosmalen JJM, et al. Association between fluid management and dilutional coagulopathy in severe postpartum haemorrhage: a nationwide retrospective cohort study. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2018;18(1):398. doi: 10.1186/s12884-018-2021-9.
- Henriquez DDCA, Bloemenkamp KWM, Loeff RM, Zwart JJ, van Roosmalen JJM, Zwaginga JJ, et al. Fluid resuscitation during persistent postpartum haemorrhage and maternal outcome: A nationwide cohort study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2019;235:49-56. doi: 10.1016/j.ejogrb.2019.01.027.
- Tanaka H, Matsunaga S, Yamashita T, Okutomi T, Sakurai A, Sekizawa A, et al. A systematic review of massive transfusion protocol in obstetrics. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2017;56(6):715-8. doi: 10.1016/j.tjog.2017.10.001.
- 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.
- 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.
- Spinella PC, Pidcocke HF, Strandenes G, Hervig T, Fisher A, Jenkins D, et al. Whole blood for hemostatic resuscitation of major bleeding. *Transfusion.* 2016;56(2):190-202. doi: 10.1111/trf.13491.
- Golyanovskiy OV, Kulchitskiy DV, Rubinshtein AM. Combined staged surgical hemostasis in a case of Placenta previa and Placenta accreta spectrum disorders. *Reprod Women's Health.* 2022;4(59):13-8.
- 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 Pt 1):331-7. doi: 10.1097/AOG.0b013e3182051d2.
- 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.
- Stotler B, Padmanabhan A, Devine P, Wright J, Spitalnik SL, Schwartz J. Transfusion requirements in obstetric patients with placenta accreta. *Transfusion.* 2011;51:2627-33.
- 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):603-08. doi: 10.1213/ANE.0000000000002050.
- Golyanovskiy OV, Dyadyk OO, Oshovskiy VI, Heintz NE, Mehedko W, Kachur OJ. Clinical case of delivery of a pregnant woman with Vasa previa on the background of Placenta previa/accreta. *Reprod Women's Health.* 2021;4(49):23-9.
- Golyanovskiy OV, Goncharenko AO, Kachur OJ. Prevention and therapy of massive obstetric bleeding in cases of placenta percreta 3b. *Reprod Women's Health.* 2022;2(57):8-16.

Стаття надійшла до редакції 23.08.2023. – Дата першого рішення 29.08.2023. – Стаття подана до друку 16.09.2023

Мікробіом жінки та акушерські і перинатальні ризики: що спільного?

В. В. Артьоменко, Л. В. Мніх, Н. В. Домакова
Одеський національний медичний університет

Стаття присвячена огляду сучасних наукових джерел щодо проблематики мікробіому жінки та його значення в акушерській та перинатальній практиці. Склад мікробіому змінюється, як у процесі еволюції людства, так і персонально, у різний період життя людини. Проте, з іншого боку, на мікробіом впливає конкретне середовище, у якому живе людина. Він складається з певної колекції геномів усіх мікроорганізмів. Ускладнення під час вагітності виникають часто, згідно зі статистичними даними – у кожній шостій вагітній, та становлять небезпеку для здоров'я матері та дитини.

Під час вагітності багатство та різноманітність мікробіому піхви зменшуються, і домінуючу роль відіграють різні види *Lactobacillus*. Передбачається, що така стабільність мікробіому пов'язана з більш високими рівнями концентрації естрогену, відсутністю менструації та модифікацією цервікальної та вагінальної рідини. За неускладненої вагітності таксономічний склад вагінальної мікробіоти залишається стабільним, за винятком передпологового стану, коли відбувається збільшення мікробного різноманіття. Завдяки цьому мікробіом піхви стає схожим на мікробіом невагітної жінки та, вважається, стає тригером для початку процесу пологів.

Новітні дослідження виявили взаємозв'язок між змінами мікробіому під час вагітності та виникненням ускладнень у цих жінок. Будь-яка зміна або порушення у мікробіомному балансі можуть бути залучені до запальних процесів, які потенційно можуть мати несприятливі наслідки щодо перебігу вагітності. Основна взаємодія між мікробіомом порожнини рота та прееклампсією пов'язана з виробництвом похідних азоту, особливо оксиду азоту (NO). NO виробляється з L-аргініну через синтази NO (NOS), він бере участь у судинних процесах, особливо вазодилатації та захисті тканин. Також NO опосередковано бере участь у процесах, які відбуваються за наявності хронічних серцево-судинних захворювань, включаючи гіпертензію та прееклампсію.

В останні роки науковці почали активно шукати кореляцію між мікробіомом кишечника та різними нозологіями щодо гестаційного цукрового діабету. Цих даних наразі не багато. Відомо, що мікробіом кишечника модулює резистентність до інсуліну та запальну реакцію, а зміни мікробіому можуть бути пов'язані із метаболічними захворюваннями. Існує гіпотеза, що зміна мікробіому кишечника може призвести до метаболічних захворювань через кілька механізмів: аномальну кишкову проникність, підвищення всмоктування ліпополісахариду, неправильне виробництво коротколанцюгових жирних кислот, змінене перетворення первинних жовчних кислот та розширене виробництво бактеріальних токсичних речовин (наприклад триметиламін-N-оксиду).

Під час доношеної вагітності «динамічна стабільність» мікробіому піхви описується як більш висока концентрація видів *Lactobacillus*, починаючи з 20 тиж гестації, завдяки збільшенню доступності глікогену та менш складній та різноманітній мікрофлорі. Цей стан може бути пов'язаний з відсутністю циклічних гормональних змін під час вагітності. *Lactobacillus* та мала бактеріальна різноманітність вважаються критичними факторами для початку пологової діяльності наприкінці вагітності.

Майбутні терапевтичні стратегії, ймовірно, будуть застосовуватися для модуляції складу мікробіому, серед яких можна зазначити використання про- та пребіотиків та зміни харчування. Тим не менш необхідні подальші дослідження, щоб визначити конкретні інструменти, які можна використовувати для розроблення персоналізованих терапевтичних підходів задля індивідуалізованої профілактики та лікування.

Ключові слова: вагітність, мікробіом, прееклампсія, патологія вагітності, гестаційний цукровий діабет, передчасні пологи.

Woman's microbiome and obstetrical and perinatal risks: what do they have in common?

V. V. Artyomenko, L. V. Mnikh, N. V. Domakova

The article is devoted to the review of modern scientific publications about the microbiome of a woman and its importance in obstetric and perinatal practice. The composition of the microbiome is changed both in the process of human evolution and personally and in different periods of a person's life. However, on the other hand, the microbiome is influenced by the specific environment in which a person lives. It consists of a certain collection of genomes of all microorganisms. Complications during pregnancy occur frequently, according to statistics – in every sixth pregnant woman, and pose a danger to the health of the mother and child. During pregnancy, the richness and diversity of the vaginal microbiome decreases, and different species of *Lactobacillus* play a dominant role. The microbiome stability is hypothesized to be associated with higher levels of estrogen concentration, absence of menstruation, and modification of cervical and vaginal fluids. During an uncomplicated pregnancy, the taxonomic composition of the vaginal microbiota remains stable with the exception of the period before labor, when there is an increase in microbial diversity. This makes the vaginal microbiome similar to that of a non-pregnant woman and is believed to be a trigger for the labor process to begin.

The recent studies have determined a relationship between changes in the microbiome during pregnancy and the occurrence of complications in these women. Any change or disturbance in the microbiome balance can be involved in inflammatory

processes, which can potentially have adverse effects on the course of pregnancy. A major interaction between the oral microbiome and preeclampsia involves the production of nitrogen derivatives, especially nitric oxide (NO). NO is produced from L-arginine via NO synthases (NOS), and is involved in vascular processes, especially vasodilation and tissue protection. Also, NO is indirectly involved in the processes that occur in the presence of chronic cardiovascular diseases, including hypertension and preeclampsia.

In recent years, scientists have begun actively to study a correlation between changes in the gut microbiome and various nosologies regarding gestational diabetes. There is not much of this data at the moment. The gut microbiome is known to modulate insulin resistance and the inflammatory response, and changes in the microbiome may be associated with metabolic diseases. It is hypothesized that changes in the gut microbiome may lead to metabolic diseases through several mechanisms: abnormal intestinal permeability, increased absorption of lipopolysaccharide, abnormal production of short-chain fatty acids, altered conversion of primary bile acids, and enhanced production of bacterial toxins (e.g., trimethylamine-N-oxide).

During full-term pregnancy, the “dynamic stability” of the vaginal microbiome is described as a higher concentration of *Lactobacillus species* starting at 20 weeks of gestation due to increased glycogen availability and a less complex and diverse microflora. This condition may be due to the lack of cyclical hormonal changes during pregnancy. *Lactobacillus* and small bacterial diversity are thought to be critical factors for the initiation of labor at the end of the pregnancy.

Future therapeutic strategies are likely to be applied to modulate the composition of the microbiome, including the use of pro- and prebiotics and dietary modification. However, further research is needed to identify specific tools that can be used to develop personalized therapeutic approaches for individualized prevention and treatment.

Keywords: pregnancy, microbiome, preeclampsia, pregnancy pathology, gestational diabetes, premature birth.

На сьогодні відомо, що мікробіом відіграє важливу роль у метаболізмі нашого організму, роботі імунної та ендокринної систем. Разом із цим, мікробіом – це складна багаторівнева система, індивідуальна у кожній людині, яка не є статичною. Склад мікробіому змінюється як у процесі еволюції людства, так і персонально, у різний період життя людини. Проте, з іншого боку, на мікробіом впливає конкретне середовище, у якому живе людина та яке складається з певної колекції геномів усіх мікроорганізмів.

У 2007 р. розпочався великий проект щодо дослідження мікробіому людини, який дає науковцям нове підґрунтя для досліджень [1]. Крім наукової складової, тема мікробіому набула широкого розголосу серед громадськості, що посилює цікавість як практикуючих лікарів, так і пацієнтів.

Точне визначення здорової мікробіоти ще належить визначити. Проте дослідження продемонстрували, що здорову флору організму або мікробну екосистему можна підтримувати за допомогою пробіотиків, пребіотиків та симбіотиків. Було досягнуто значних успіхів у цій царині, і з цієї причини тепер є усвідомлення щодо вирішальної ролі людської мікробіоти у здоров'ї та захворюваннях людини [2–6].

Одним із напрямків у дослідженнях мікробіому є акушерська патологія. Ускладнення під час вагітності виникають часто, згідно зі статистичними даними – у кожній шостій вагітній, та становлять небезпеку для здоров'я матері та дитини [7]. Відомо, що на мікробіом новонародженої дитини впливають як перинатальні, так і постнатальні фактори. У даній публікації привернуто увагу лікарів різних спеціальностей до проблематики ускладненої вагітності та змін мікробіому у цих жінок.

У житті жінки вагітність – це унікальний період, оскільки організм зазнає анатомічної, гормональної, метаболічної та імунологічної адаптації, щоб забезпечити оптимальне середовище для розвитку плода, не говорячи вже про соціальні та психологічні зміни. Це також стосується мікробіому, склад якого змінюється протягом вагітності (рис. 1).

Наука сьогодні широко вивчає гормональні зміни в організмі жінки під час вагітності, проте зміни мікробіому у той самий період ще потребують більш детального дослідження.

Мікробіом порожнини рота (МПР) зазнає бактеріального навантаження під час вагітності, тоді як його різноманітність та склад залишаються відносно стабільними протягом усього періоду гестації [8–10]. Мікробіом – це статична система, тож збільшення у МПР кількості бактерій, таких, як *Campylobacter rectus*, *Fusobacterium nucleatum* і *Porphyromonas gingivalis*, може зумовлювати розвиток несприятливих акушерських подій [10].

Установлено, що негативні акушерські наслідки, такі, як низька маса тіла дитини при народженні, передчасні пологи (ПП), преєклампсія та викидні, можуть бути одним із проявів змін МПР [8].

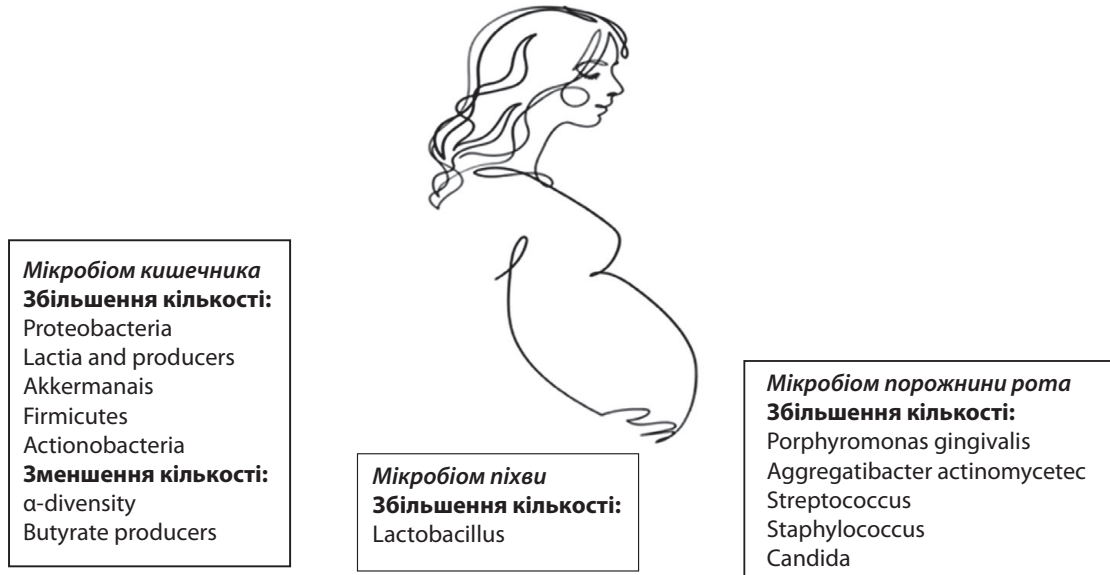
Мікробіом піхви (МП) змінюється протягом репродуктивного життя жінки. Бактерії з видів *Lactobacillus* переважно колонізують здоровий вагінальний тракт невагітної жінки. *Lactobacillus* в основному виконує захисну роль проти патогенних бактерій через індукцію низького вагінального рН (3,8–4,4) та продукування молочної кислоти, бактеріоцинів та пероксиду водню [11].

Під час вагітності багатство та різноманітність МП зменшуються, і домінуючу роль відіграють різні види *Lactobacillus*. Передбачається, що така стабільність мікробіому пов'язана з більш високими рівнями концентрації естрогену, відсутністю менструації та модифікацією цервікальної та вагінальної рідини.

При неускладненій вагітності таксономічний склад вагінальної мікробіоти залишається стабільним, за винятком передпологового стану, коли відбувається збільшення мікробного різноманіття. Завдяки цьому МП стає схожим на мікробіом невагітної жінки та, вважається, стає тригером для початку процесу пологів.

Звісно, не можна оминати мікробіом кишечника (МК), який на сьогодні є найбільш дослідженим.

Під час вагітності кількість, склад та функціонування МК фізіологічно змінюється, що сприяє метаболічним та імунологічним змінам, корисним для здоров'я жінки та плода [12]. За нормальної вагітності протягом I триместра МК нагадує мікробіоту здорової невагітної жінки з переважанням *Firmicutes* над *Bacteroides* [13]. Згодом популяція МК збільшується, тоді як склад різко змінюється протягом гестації [14]. З II до III триместра відбувається про-



Мікробіом кишечника
Збільшення кількості:
 Proteobacteria
 Lactia and producers
 Akkermanais
 Firmicutes
 Actionobacteria
Зменшення кількості:
 α-diversity
 Butyrate producers

Мікробіом піхви
Збільшення кількості:
 Lactobacillus

Мікробіом порожнини рота
Збільшення кількості:
 Porphyromonas gingivalis
 Aggregatibacter actinomycetec
 Streptococcus
 Staphylococcus
 Candida

Рис. 1. Фізіологічні зміни мікробіому в організмі вагітної

гресивне зменшення α -різноманітності і збільшення β -різноманітності [15].

Ці зміни під час вагітності можуть бути наслідком прогресивного збільшення маси тіла (у межах норми) та резистентності до інсуліну, яка вважається сприятливою для росту плода, що є фізіологічною адаптацією [14]. Протягом III триместра спостерігається значне зменшення кількості бактерій, що виробляють коротколанцюгові жирні кислоти (наприклад *Faecalibacterium prausnitzii*). Ця метаболічна зміна пов'язана з незначним запаленням, зниженою чутливістю до інсуліну та збільшенням кишкового всмоктування основних елементів [15].

Також хотілося б висвітлити найновітніші дані стосовно мікробіому плаценти (МПл) та мікробіому ендометрія (МЕ) у вагітних.

Сьогодні цікавими є новітні дослідження щодо ступеня наявності бактерій у плаценті. Існує низка досліджень, які намагались відтворити ці дані [16–25]. Кілька оглядів підкреслюють, що мікроорганізми у плацентарній тканині не зможуть виживати тривалий час, ураховуючи структуру плаценти та імунологічну відповідь господаря [25, 26]. Навпаки, деякі припускають, що мікроорганізми можуть виживати внутрішньоклітинно у базальній пластинці плаценти і, отже, ефективно уникати впливу імунної системи господаря [27].

Незважаючи на низку особливостей щодо дослідження МПл, багато хто розглядає поточні докази плацентарної та/або внутрішньоутробної колонізації як теоретично незначні, ураховуючи існування вільних від мікробів ссавців [28]. На сьогодні роль МПл у розвитку ускладнень вагітності до кінця не визначена та потребує подальшого дослідження.

Разом із цим, наразі є низка досліджень щодо змін МЕ. Проте у своїй більшості вони стосуються репродуктивних, а не акушерських аспектів. Більшість початкових досліджень виявили *Lactobacillus*, *Gardnerella vaginalis*, *Enterobacter* та *Mycoplasma hominis* через транс-

цервікальний забір зразків. Mitchell із співавторами виявив велику кількість *Lactobacillus (L.) iners*, *Prevotella* spp. та *L. crispatus* у 95% вагінальних зразках, отриманих у 58 жінок, які перенесли гістеректомію за нераковими показаннями. Ці висновки були підтвержені С. Chen зі співавторами, який виявив, що вагінальні ділянки містять приблизно на чотири порядки більше бактерій, ніж ділянки ендометрія [17, 29].

I. Moreno зі співавторами зосередив свій інтерес на подібності – але не на ідеальній відповідності – між індивідуальним вагінальним мікробіомом та МЕ, підкресливши, що приблизно 20% ендометріального та вагінального мікробіому відрізнялися з погляду ідентифікованих таксонів бактерій або відносної кількості, у якій вони були представлені в обох типах проб [30, 31]. Подальші дослідження продемонстрували, що *Lactobacillus* був найбільш представленим родом у зразках ендометрія, іншими ж виявленими мікроорганізмами були *Flavobacterium*, *Bifidobacterium*, *Gardnerella*, *Prevotella* та *Streptococcus* [32].

Даних щодо ускладнень вагітності та змін МЕ на сьогодні недостатньо, тож не можна робити висновки щодо впливу МЕ.

Вище була згадана акушерська патологія, етіологію якої іноді важко встановити, тому у даній публікації більш детально розглянуто зміни мікробіому при преєклампсії, гестаційному цукровому діабеті (ГЦД) та ПП.

Гіпертензивні розлади вагітності (ГРВ), згідно зі статистичними даними, виявляють приблизно у 10% вагітних. Якщо це ускладнення не буде вчасно діагностовано з наступним лікуванням, то може призвести до несприятливих наслідків як у матері, так і у дитини. ГРВ можуть спричинити преєклампсію, затримку росту плода або ПП. Гестаційна гіпертензія – це значення тиску, які постійно становлять $\geq 140/90$ мм рт. ст. після 20-го тижня вагітності у жінок з нормальним артеріальним тиском до вагітності [33].

Преєклампсія (ПЕ) є однією з найпоширеніших причин захворюваності та смертності матерів та їхніх

**Мікробіом кишечника
Збільшення кількості:**

Bullardia
Clostridium perfringens
Зменшення кількості:
Prevotella
Varibaculum
Lactobacilli
Coproccoccus cactus

**Мікробіом порожнини рота**

Зміна кількісного складу
мікробіому

Рис. 2. Зміни мікробіому при преєклампсії у вагітних

дітей. Цей стан характеризується ознаками та симптомами ураження органів, а саме – протеїнурії, ниркової недостатності, тромбоцитопенії, дисфункції печінки та набряку легень [34].

Новітні дослідження виявили взаємозв'язок між змінами мікробіому під час вагітності та виникненням ускладнень у цих жінок. Будь-яка зміна або порушення в мікробіомному балансі може бути залученим до запальних процесів, які потенційно можуть мати несприятливі наслідки щодо перебігу вагітності [35, 36].

Фізіологічно підвищена частота пародонтиту, гінгівіту, негерметичності ротової порожнини та її схильність до кровотечі під час вагітності може зумовити пряму локалізацію ротових бактерій у кровотік жінки. Це призводить до тимчасової бактеріємії, яка може досягти фетоплацентарного бар'єра. Транзиторна бактеріємія може виникнути під час звичайних процедур, таких, як чищення зубів.

Потрапляючи у кровотік, адгезійні білки, що експресуються, можуть зв'язуватися з рецепторами плацентарних клітин і спричинювати подальшу запальну реакцію [8, 35, 37].

Інші дослідження свідчать про те, що системне поширення ендотоксинів та/або медіаторів запалення може здійснюватися з нездорової ротової порожнини до фетоплацентарного бар'єра [38].

Основна взаємодія між МПР та ПЕ пов'язана з виробництвом похідних азоту, особливо оксиду азоту (NO). NO виробляється з L-аргініну через синтази оксиду азоту (NOS), бере участь у судинних процесах, особливо вазодилатації та захисті тканин. NO опосередковано бере участь у процесах, які залучені до хронічних серцево-судинних захворювань, включаючи гіпертензію та ПЕ [39, 40].

Дослідження виявили позитивну кореляцію між пародонтозом та ПЕ під час вагітності. Разом із цим був виявлений зв'язок між здоров'ям ротової порожнини жінки та різними несприятливими наслідками вагітності та пологів, а саме – раннім дитячим карієсом та іншими хронічними захворюваннями. Ці результати свідчать про складну та багатогранну роль МПР у здоров'ї та захворюваннях, у тому числі під час вагітності [41].

Ожиріння пов'язане зі специфічним складом мікробіому під час вагітності, з більш високим рівнем *Bacteroides* і *Staphylococcus* порівняно з жінками, які мають нормальну масу тіла. Дослідження підтверджують гіпотезу про те, що зміни МК під час вагітності можуть підвищити ризик розвитку ГЦД та ПЕ, головним чином, якщо вони пов'язані з ожирінням [42].

L. J. Lv зі співавторами виявив значний зв'язок між змінами МК та виникненням ПЕ. Було встановлено, що склад МК у пацієток з ПЕ істотно відрізняється від такого у здорових вагітних. Вони зафіксували, що бактерії, пов'язані з ПЕ, були також асоційовані з іншими захворюваннями, такими, як ожиріння, порушення метаболізму глюкози, прозапальні стани та дисфункція кишкового бар'єра [43]. Крім того, ці мікроорганізми впливали на деякі імунні параметри, включаючи інтерлейкін-6 та ліпополісахариди, основний компонент зовнішньої мембрани грамнегативних бактерій [43, 44].

L. Huang зі співавторами продемонстрував значне зниження кількості *Prevotella*, *Porphyromonas*, *Varibaculum* і *Lactobacillus* у мікробіомі кишечника жінок з ПЕ порівняно зі здоровими вагітними [45]. *Prevotella* бере участь у виробництві коротколанцюгових жирних кислот (SCFA), таких, як бутират, які знижують артеріальний тиск матері під час вагітності.

У низці досліджень встановлено зворотну кореляцію між кількістю *Lactobacillus* і частотою артеріальної гіпертензії у пацієнтів з ПЕ; підвищену наявність патогенних мікроорганізмів, зокрема *Bulleidia moorei* і *Clostridium perfringens*, і меншу кількість *Coproccoccus catus* [45–47]. J. Liu зі співавторами зробив висновок, що збільшення кількості *Clostridium perfringens* може збільшувати ризик виникнення ПЕ через його токсини та взаємодію між цією бактерією та іншими мікробами, що живуть у кишечнику людини [46].

Відповідно до різних анатомічних ділянок зміни мікробіому при ПЕ представлені на рис. 2.

ГЦД є одним з поширених метаболічних розладів під час вагітності, згідно зі статистичними даними його частота становить від 1,8 до 2,2%. Американська

діабетична асоціація визначає ГЦД як діабет, діагностований у II чи III триместрах вагітності, який не є діабетом до або на ранніх термінах вагітності [47].

Серед жінок, які мали ГЦД в анамнезі, ризик розвитку цукрового діабету 2-го типу (ЦД2) протягом життя становить 60%. У короткостроковій перспективі (6–12 тиж після пологів) цей відсоток становить близько 4. Більш того, у цих пацієнок у 2 рази вищий ризик розвитку серцево-судинних захворювань. Новонароджені, у матерів яких під час вагітності діагностували ГЦД, мають у 2–8 разів вищий ризик розвитку ожиріння та ЦД2 у перші роки життя [48].

Останні роки науковці почали активно шукати кореляцію між змінами МК та різними нозологіями, щодо ГЦД цих даних наразі не багато. Відомо, що МК модулює резистентність до інсуліну та запальну реакцію, а зміни мікробіому можуть бути пов'язані із метаболічними захворюваннями [49, 50].

Існує гіпотеза, що зміни МК можуть призвести до метаболічних захворювань через кілька механізмів: аномальну кишкову проникність, підвищення всмоктування ліпополісахариду (ЛПС), неправильне вироблення коротколанцюгових жирних кислот, змінене перетворення первинних жовчних кислот та розширене вироблення бактеріальних токсичних речовин (наприклад триметиламін-N-оксиду) [51, 52].

Ці аномальні механізми можуть зумовлювати активацію запальних та аутоімунних шляхів в організмі, стимулювати ендоканабіноїдну систему, змінювати секрецію кишкових пептидів, пригнічувати передачу сигналів до інсуліну та збільшувати вилучення і зберігання енергії.

Під час вагітності кількість кишкових грамнегативних бактерій збільшується. Також збільшується кількість ЛПС, які утворюють більшу частину клітинної стінки. Це явище впливає на цілісність кишкового епітелію та сприяє інфільтрації макрофагів і виробленню прозапальних цитокінів, створюючи стан системного запалення, який називається «метаболічна ендотоксемія».

Крім того, як було зазначено вище, в організмі вагітної відбуваються фізіологічні зміни МК, що сприяє збільшенню маси тіла, циркуляції запальних цитокінів та розвитку резистентності до інсуліну [53].

Існує гіпотеза, що зміни у МК можуть спричинити епігенетичні зміни у дезоксирибонуклеїновій кислоті (ДНК) матері та новонародженого «діабетогенним» та «обесогенним» шляхом через свої метаболіти, такі, як ЛПС, фолат, вітаміни групи B, та ферменти, такі, як метилтрансферази, ацетилтрансферази, деацетилази [54, 55].

Ці епігенетичні процеси змінюють експресію генів без модифікації нуклеотидної послідовності, але шляхом використання метилювання ДНК, модифікації гістонів, регуляції РНК та процесів ремоделювання хроматину, залежних від АТФ [54].

Зокрема, відомо, що кишкові види *Firmicutes* пов'язані з розвитком ожиріння та метаболічного синдрому. Тим не менш це може зумовлювати епігенетичну модифікацію шляхом аномального вироблення фолієвої кислоти та бутирату, як у матері, так і у дитини [56].

Фінське дослідження виявило зменшення мікробного різноманіття та відсутність відмінностей у видовому скла-

ді у I триместрі вагітності у жінок, у яких згодом був діагностований ГЦД [57]. В іншому дослідженні також встановлено, що відносна кількість сімейства *Romimococcaceae* протягом початкових періодів вагітності може бути пов'язана з майбутнім виникненням ГЦД [58].

Протягом I та II триместрів вагітності, як повідомив W. Zheng зі співавторами, спостерігалася відсутність динамічних фізіологічних змін у МК жінок, які мали ГЦД та послідовне зменшення кількості *Coprococcus* та *Streptococcus*, пов'язане з відповідною наявністю *Megasphaera* та *Eggerella* [59]. Р. Ну та співавтори продемонстрували надмірну кількість *Enterobacteriaceae*, *Ruminococcaceae spp.* і *Veillonellaceae spp.* у групі вагітних на 6–15-у та 24–28-у тижнях гестації, у яких згодом був діагностований ГЦД [60].

М. К. W. Crusell зі співавторами виявив, що пацієнтки з ГЦД мали змінений склад МК в останньому триместрі вагітності, що нагадує аномальну мікробіоту невагітних жінок, які мали ЦД2. Це дослідження ідентифікувало *Actinobacteria* на рівні типу та *Collinsella*, *Rothia*, *Actinomyces* і *Desulfovibrio* на рівні родів як можливі біомаркери ГЦД [61].

Крім того, на пізніх термінах вагітності у жінок з ГЦД виявлено зменшення кількості *Roseburia* та *Fecalibacterium prausnitzii*. Відсутність цих бактерій, що продукують бутират, зумовлює розвиток запального стану та інсулінорезистентного метаболізму, характерного для вагітності [12, 13, 61].

Деякі дослідження були зосереджені на відмінностях у складі мікрофлори між жінками, які мали та не мали ГЦД. Пацієнтки з ГЦД продемонстрували підвищену наявність *Collinsella*, *Rothia*, *Desulfovibrio*, *Parabacteroides d.*, *Klebsiella v.*, *Ruminococcus*, *Prevotella*, *Lachnospiraceae*, *Phascolarctobacterium* та *Christensenellaceae* зі зниженим вмістом у кішечнику *Akkermansia*, *Methanobrevibacter*, *Roseburia*, *Alistipes*, *Bifidobacterium* та *Eubacterium* [13, 62, 63].

У той самий час, S. Hasan зі співавторами не виявив відмінностей у МК жінок з ГЦД в анамнезі та жінок з нормоглікемією під час вагітності через п'ять років після пологів. Це може свідчити про те, що ризик розвитку ЦД2 залежить від зміненого мікробіому у жінок з попереднім ГЦД [64].

Роль МК як одного з факторів розвитку ГЦД ще необхідно дослідити більш детально, що відкриває широкі горизонти для науковців.

Під час дослідження змін МПР у жінок з ГЦД було виявлено збільшення циркуляції запальних цитокінів та прояви вагінального дисбіозу з великою кількістю патогенних бактерій [65]. Проте необхідно відзначити, що на сьогодні недостатньо даних щодо змін МПР та МП у жінок з ГЦД, так само, як щодо змін МК.

У своїх дослідженнях R. V. Cortez зі співавторами намагався виявити зміни МП у жінок з ГЦД. Автори повідомили, що типи *Firmicutes* і *Proteobacteria* були більш поширені у жінок з ГЦД, тоді як *Actinobacteria* переважає у здорових вагітних, але ця відмінність не мала статистичної значущості. Як правило, у жінок з ГЦД виявлено значно більшу кількість *Bacteroides*, *Veillonella*, *Klebsiella*, *Escherichia*, *Shigella*, *Enterococcus* і *Enterobacter*. Навпаки, контрольна група мала зна-

Мікробіом кишечника**Збільшення кількості:**

Bullardia
Clostridium perfringens

Зменшення кількості:

Prevotella
Varibaculum
Lactobacilli
Coproccoccus catus

**Мікробіом піхви****Збільшення кількості:**

Firmicutes
Proteobacteria
Bacteroides
Veillonella
Klebsiella

Зменшення кількості:

Escherichia
Shigella
Enterococcus
Enterobacter

Рис. 3. Зміни мікробіому вагітної з гестаційним цукровим діабетом

чно вищі рівні *Varibaculum*, *Prevotella*, *Porphyromonas* і *Ezakiella*. Крім того, це дослідження не виявило суттєвих відмінностей між складом МПР двох груп на видовому та загальному рівнях [13].

На рис. 3 узагальнено основні зміни мікробіому в організмі жінки під час вагітності, ускладненої ГЦД.

Дані Всесвітньої організації охорони здоров'я демонструють, що ПП є поширеним акушерським ускладненням у всьому світі, наслідки якого виявляють у 15 млн немовлят щорічно. Разом із цим ускладнення, пов'язані з ПП, є основною причиною смерті дітей віком до п'яти років, тому зниження рівня ПП є глобальним викликом сьогодення [66].

Етіопатологія ПП була широко досліджена в останні роки та включає попередній анамнез ПП, низький рівень освіти та соціально-економічний статус, етнічну приналежність, багатоплідну вагітність, короткий інтервал між вагітностями, вік матері (<16 або >36 років), ожиріння або низький індекс маси тіла, ПЕ, сильний стрес матері, аномалія матки або коротка шийка [67].

В останні роки низка дослідників намагалися віднайти взаємодію між мікробіомом вагітної та спонтанними ПП. Тож розглянемо ці дані більш детально.

Під час доношеної вагітності «динамічну стабільність» МП описують як більш високу концентрацію видів *Lactobacillus*, починаючи з 20 тиж гестації, завдяки збільшенню доступності глікогену та менш складній та різноманітній мікрофлорі [11].

Цей стан може бути пов'язаний з відсутністю циклічних гормональних змін під час вагітності. *Lactobacillus* та низька бактеріальна різноманітність вважаються критичними факторами для початку пологової діяльності наприкінці вагітності.

Коли баланс між імунною системою жінки та МП порушується, висхідні мікроорганізми можуть колонізувати це місце та призвести до ПП. Зменшення кількості *Lactobacillus*, збільшення різноманітності бактерій і низький рівень β-дефензину-2 тісно пов'язані з більш високим ризиком ПП [68].

Домінування *L. crispatus* характеризує доношену вагітність, тоді як поширеність *L. iners* у II триместрі під-

вищує ризик ранніх спонтанних ПП. Дійсно, збільшення кількості *L. iners* під час вагітності є маркером нестабільності МП. На відміну від *L. crispatus*, у багатьох випадках *L. iners* може співіснувати з *Gardnerella vaginalis* [69].

Дослідження, проведене N. Tabatabaei зі співавторами, встановило, що протягом I триместра вагінальний мікробіом, що складається з *L. gasseri*, *L. jensenii*, *L. crispatus*, *L. acidophilus*, *L. iners*, *Ralstonia solanacearum*, *Bifidobacterium longum* і *Bifidobacterium breve*, може становити менший ризик ранніх спонтанних ПП порівняно з *Gardnerella vaginalis*, *Atopobium vaginae* та бактерією *Veillonellaceae* [11].

Перший триместр вважається ідеальним періодом для оцінювання МП, оскільки зміни протягом цього часу можуть бути пов'язані з довгостроковими наслідками вагітності.

Патогени пародонта та їхні продукти можуть досягати плаценти та впливати на плід через кровообіг. Крім того, вони можуть брати участь у розвитку та прогресуванні системного запалення. Висока частота пародонтозу під час вагітності пов'язана із підвищеним ризиком ПП.

С. Ye зі співавторами визначав кількість пародонтопатичних бактерій у слині та нальоті на яснах у пацієнток з ПП в анамнезі. Вони виявили пародонтопатичні бактерії, такі, як *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythia*, *Treponema denticola*, *Fusobacterium nucleatum* та *Prevotella intermedia*, що можуть потрапити до плаценти [69].

Зміни МК жінки можуть бути пов'язані із несприятливими наслідками для вагітності [70]. Проте роль її МК в ініціюванні ПП залишається недостатньо вивченою. С. Yin зі співавторами зібрав зразки фекалій у 41 жінки із загрозою ПП і виявив відмінний мікробіомний склад кишечника. Було виявлено збільшення вмісту умовно-патогенних бактерій, таких, як *Porphyromonas*, *Streptococcus*, *Fusobacterium* та *Veillonella*, тоді як вміст *Coproccoccus* і *Gemmiger* був значно нижчий у жінок з ПП.

Цікаво, що бактерії порожнини рота були домінуючою спільнотою. Це свідчить про те, що ротова порожнина може бути ендogenous резервуаром для МК та що бактерії можуть мігрувати через травний тракт [71].

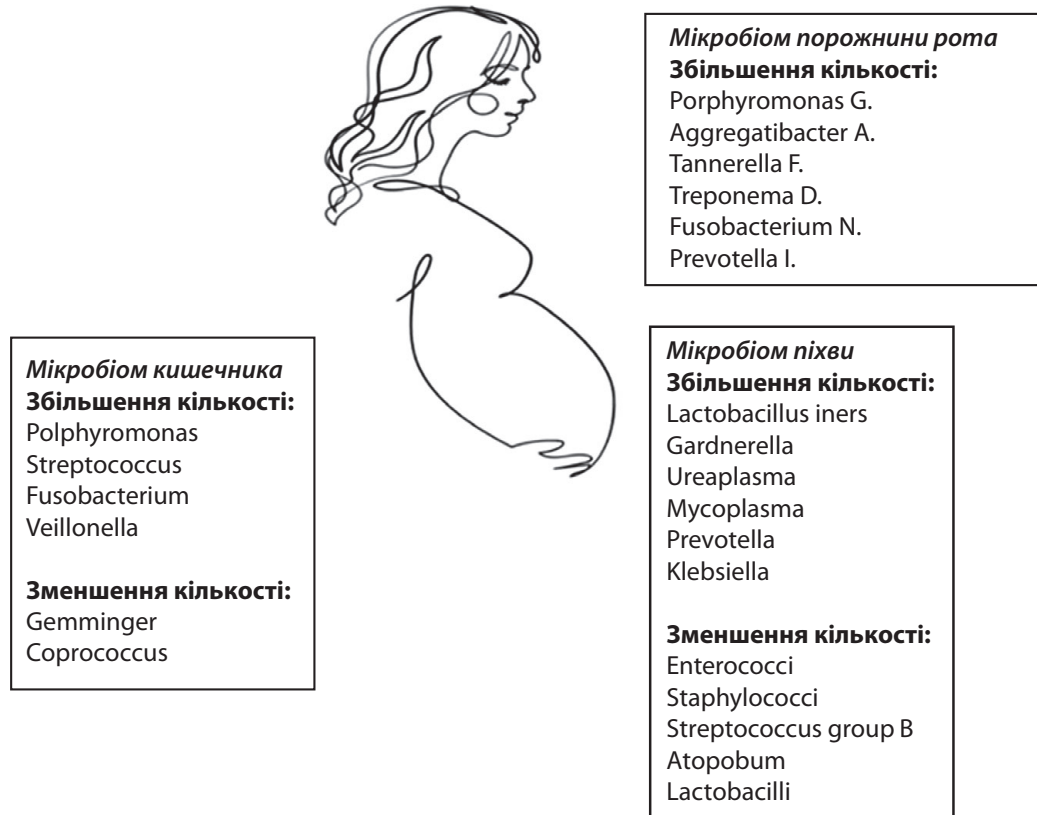


Рис. 4. Зміни мікробіому жінки з передчасними пологами в анамнезі

На рис. 4 наведено основні зміни мікробіому вагітної при ПП.

Наявність динамічного зв'язку між коменсальним мікробіомом та мікробіомом хазяїна сьогодні є актуальним аспектом фізіології людини. Подібним чином незбалансований мікробіом пов'язаний із специфічними клінічними станами. Мікробні метаболіти можуть змінювати клітинну епігенетику різними шляхами [72]. Отже, наявність дисбіотичного стану може впливати на репродуктивні процеси, включаючи запліднення, імплантацію, плацентацію та імунну систему.

Що стосується порушень вагітності, то зміни мікробіому жінки, його взаємодія з імунною системою та участь у патогенезі акушерських ускладнень залишаються недостатньо вивченими. Майбутні дослідження, що оцінюють мікробіом під час вагітності або після пологів у найбільш поширених та значущих акушерських патологіях за допомогою стандартизованих, єдиних і

перевіраних методів, можуть прояснити його роль. Цікавим може бути оцінка мікробіому на тканинах, а не в біологічних рідинах [73]. Ці додаткові докази можуть дати розуміння необхідності оцінювання мікробіому за певних ускладнень вагітності.

Краще розуміння дисрегуляції материнського мікробіому може пролити світло на діагностичні та профілактичні заходи для покращення здоров'я матері та новонародженого. Майбутні терапевтичні стратегії, ймовірно, будуть застосовуватися для модулювання складу мікробіому, серед яких можна згадати використання про- та пребіотиків та зміни харчування [74].

Тим не менш необхідні подальші дослідження, щоб надати конкретні інструменти, які можна використовувати для розроблення персоналізованих терапевтичних підходів для індивідуалізованої профілактики та лікування.

Інформація про авторів

Артюшенко Володимир Вікторович – д-р мед. наук, проф., заслужений лікар України, кафедра акушерства та гінекології, Одеський національний медичний університет; тел.: (050) 316-44-87

ORCID: 0000-0003-2490-375X

Мніх Людмила Володимирівна – канд. мед. наук, доц., кафедра акушерства та гінекології, Одеський національний медичний університет

ORCID: 0000-0002-2159-6814

Домакова Наталія Василівна – лікар-спеціаліст, акушер-гінеколог, КНП «Біляївська багатопрофільна лікарня» Біляївської міської ради

ORCID: 0009-0009-1523-1710

Information about the authors

Artyomenko Volodymyr V. – MD, PhD, DSc, Professor, Honored Doctor of Ukraine, Department of Obstetrics and Gynecology, Odessa National Medical University; tel.: (050) 316-44-87

ORCID: 0000-0003-2490-375X

Mnikh Liudmyla V. – MD, PhD, Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Odessa National Medical University

ORCID: 0000-0002-2159-6814

Domakova Nataliia V. – MD, Obstetrician-gynecologist, Communal Non-Commercial Enterprise «Bilyaiv Multidisciplinary Hospital» of the Bilyaiv City Council

ORCID: 0009-0009-1523-1710

ПОСИЛАННЯ

1. Turnbaugh PJ, Ley RE, Hamady M, Fraser-Liggett CM, Knight R, Gordon JL. The human microbiome project. *Nature*. 2007;449(7164):804-10. doi: 10.1038/nature06244.
2. Hou K, Wu ZX, Chen XY, Wang JQ, Zhang D, Xiao C, et al. Microbiota in health and diseases. *Signal Transduct Target Ther*. 2022;7(1):135. doi: 10.1038/s41392-022-00974-4.
3. Hillman ET, Lu H, Yao T, Nakatsu CH. Microbial Ecology along the Gastrointestinal Tract. *Microbes Environ*. 2017;32(4):300-13. doi: 10.1264/jsme2.ME17017.
4. Deo PN, Deshmukh R. Oral microbiome: Unveiling the fundamentals. *J Oral Maxillofac Pathol*. 2019;23(1):122-8. doi: 10.4103/jomfp.JOMFP_304_18.
5. Garcia-Garcia RM, Arias-Ivarez M, Jord n-Rodr guez D, Rebollar PG, Lorenzo PL, Herranz C, et al. Female reproduction and the microbiota in mammals: Where are we? *Theriogenol*. 2022;194:144-53. doi: 10.1016/j.theriogenol.2022.10.007.
6. Condó G, Guerini M, Castello M, Perugini P. Acne Vulgaris, Atopic Dermatitis and Rosacea: The Role of the Skin Microbiota-A Review. *Biomed*. 2022;10(10):2523. doi: 10.3390/biomedicines10102523.
7. Delnord M, Zeitlin J. Epidemiology of late preterm and early term births—An international perspective. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2019;24(1):3-10. doi: 10.1016/j.siny.2018.09.001.
8. Balan P, Chong YS, Umashankar S, Swarup S, Loke WM, Lopez V, et al. Keystone Species in Pregnancy Gingivitis: A Snapshot of Oral Microbiome During Pregnancy and Postpartum Period. *Front Microbiol*. 2018;9:2360. doi: 10.3389/fmicb.2018.02360.
9. Goltsman DSA, Sun CL, Proctor DM, DiGiulio DB, Robaczewska A, Thomas BC, et al. Metagenomic analysis with strain-level resolution reveals fine-scale variation in the human pregnancy microbiome. *Genome Res*. 2018;28(10):1467-80. doi: 10.1101/gr.236000.118.
10. Dunlop AL, Knight AK, Satten GA, Cutler AJ, Wright ML, Mitchell RM, et al. Stability of the vaginal, oral, and gut microbiota across pregnancy among African American women: The effect of socioeconomic status and antibiotic exposure. *PeerJ*. 2019;7:e8004. doi: 10.7717/peerj.8004.
11. Tabatabaei N, Eren AM, Barreiro LB, Yotova V, Dumaine A, Allard C, et al. Vaginal microbiome in early pregnancy and subsequent risk of spontaneous preterm birth: A case-control study. *BJOG*. 2019;126(3):349-58. doi: 10.1111/1471-0528.15299.
12. Mora-Janiszewska O, Faryniak-Zuzak A, Darmochwa-Kolarz D. Epigenetic Links between Microbiota and Gestational Diabetes. *Int J Mol Sci*. 2022;23(3):1831. doi: 10.3390/ijms23031831.
13. Cortez RV, Taddei CR, Sparvoli LG, ngelo AGS, Padilha M, Mattar R, et al. Microbiome and its relation to gestational diabetes. *Endocrine*. 2019;64(2):254-64. doi: 10.1007/s12020-018-1813-z.
14. Neuman H, Koren O. The Pregnancy Microbiome. *Nestle Nutr Inst Workshop Ser*. 2017;88:1-9. doi: 10.1159/000455207.
15. Jin M, Li D, Ji R, Liu W, Xu X, Li Y. Changes in intestinal microflora in digestive tract diseases during pregnancy. *Arch Gynecol Obstet*. 2020;301(1):243-9. doi: 10.1007/s00404-019-05336-0.
16. Bushman FD. De-discovery of the placenta microbiome. *Am J Obstet Gynecol*. 2019;220(3):213-4. doi: 10.1016/j.ajog.2018.11.1093.
17. Chen HJ, Gur TL. Intrauterine microbiota: missing, or the missing Link? *Trends Neu18. rosci*. 2019;42(6):402-13. doi: 10.1016/j.tins.2019.03.008.
18. Dudley D. The placental microbiome: yea, nay or maybe? *BJOG*. 2020;127(2):170. doi: 10.1111/1471-0528.15994.
19. Eienkel R, Zygmunt M, Muzzio DO. Microorganisms in the healthy upper reproductive tract: from denial to beneficial assignments for reproductive biology. *Reprod Biol*. 2019;19(2):113-8. doi: 10.1016/j.repbio.2019.04.001.
20. Fischer LA, Demerath E, Bittner-Eddy P, Costalonga M. Placental colonization with periodontal pathogens: the potential missing link. *Am J Obstet Gynecol*. 2019;221(5):383-92.e3. doi: 10.1016/j.ajog.2019.04.029.
21. Fricke WF, Ravel J. Microbiome or no microbiome: are we looking at the prenatal environment through the right lens? [Internet]. *Microbiome*. 2021;9. Available from: <https://doi.org/10.1186/s40168-020-00947-1>.
22. Gschwind R, Fournier T, Butel M-J, Wydau-Dematteis S. Établissement du microbiote - Une colonisation in utero déterminante pour la santé future? *Med Sci (Paris)*. 2018;34(4):331-7. doi: 10.1051/medsci/20183404014.
23. Heerema-Mckenney A. Defense and infection of the human placenta. *APMIS*. 2018;126(7):570-88. doi: 10.1111/apm.12847.
24. Heil BA, Paccamonti DL, Sones JL. Role for the mammalian female reproductive tract microbiome in pregnancy outcomes. *Physiol Genomics*. 2019;51(8):390-9. doi: 10.1152/physiolgenomics.00045.2019.
25. Hornef M, Penders J. Does a prenatal bacterial microbiota exist? *Mucosal Immunol*. 2017;10(3):598-601. doi: 10.1038/mi.2016.141.
26. Perez-Muñoz ME, Arrieta M-C, Ramer-Tait AE, Walter J. A critical assessment of the “sterile womb” and “in utero colonization” hypotheses: implications for research on the pioneer infant microbiome. *Microbiome*. 2017;5(1):48. doi: 10.1186/s40168-017-0268-4.
27. Silverstein RB, Mysorekar IU. Group therapy on in utero colonization: seeking common truths and a way forward. *Microbiome*. 2021;9(1):7. doi: 10.1186/s40168-020-00968-w.
28. de Goffau MC, Lager S, Sovio U, Gaccioli F, Cook E, Peacock SJ, et al. Human placenta has no microbiome but can contain potential pathogens. *Nature*. 2019;572(7769):329-34. doi: 10.1038/s41586-019-1451-5.
29. Chen C, Song X, Wei W, Zhong H, Dai J, Lan Z, et al. The microbiota continuum along the female reproductive tract and its relation to uterine-related diseases. *Nat Commun*. 2017;8(1):875. doi: 10.1038/s41467-017-00901-0.
30. Chumak ZV, Artyomenko W, Shapoval MV, Mnikh LV, Kozhukhar GV, Derishov SV. Determining the level of stromal and epithelial cells activity in normal and hyperplastic endometrium of late reproductive and perimenopausal women. *J Med Life*. 2023;16(2):210-14. doi: 10.25122/jml-2022-0305.
31. Moreno I, Simon C. Relevance of assessing the uterine microbiota in infertility. *Fertil Steril*. 2018;110(3):337-43. doi: 10.1016/j.fertnstert.2018.04.041.
32. Salmanov AG, Artyomenko V, Koc-tjuk IM, Mashyr NV, Berestoy OA, Be-raia DY. Cervicitis as a cause of preterm birth in women. *Wiad Lek*. 2022;75(11 pt 2):2715-21. doi: 10.36740/WLek202211201.
33. Gestational Hypertension and Preeclampsia: ACOG Practice Bulletin Summary, Number 222. *Obstet Gynecol*. 2020;135(6):1492-95. doi: 10.1097/AOG.0000000000003892.
34. Wojczakowski W, Kimber-Trojnar Ź, Dziwiz F, Słodzińska M, Słodziński H, Leszczyńska-Gorzela B. Preeclampsia and Cardiovascular Risk for Offspring. *J Clin Med*. 2021;10(14):3154. doi: 10.3390/jcm10143154.
35. Kruse AB, Kuerschner AC, Kunze M, Woelber JP, Al-Ahmad A, Wittmer A, et al. Association between high risk for preterm birth and changes in gingiva parameters during pregnancy—a prospective cohort study. *Clin Oral Investig*. 2018;22(3):1263-71. doi: 10.1007/s00784-017-2209-9.
36. Artyomenko W, Berlinskaya LI. Placental syndrome as possible risk factor for preeclampsia development (Literature review). *Health of woman*. 2018;5(132):113-7. doi: 10.15574/HW.2018.132.113.
37. Popovici D, Crauciuc E, Socolov R, Balan R, Hurjui L, Scripcariu I, et al. Early Diagnosis and Treatment of Dental Caries in Pregnancy. *Maedica (Bucur)*. 2018;13(2):101-4. doi: 10.26574/maedica.2018.13.2.101.
38. Aagaard K, Ma J, Antony KM, Ganu R, Petrosino J, Versalovic J. The placenta harbors a unique microbiome. *Sci Transl Med*. 2014;6(237):237ra65. doi: 10.1126/scitranslmed.3008599.
39. Willmott T, McBain AJ, Humphreys GJ, Myers J, Cottrell E. Does the Oral Microbiome Play a Role in Hypertensive Pregnancies? *Front Cell Infect Microbiol*. 2020;10:389. doi: 10.3389/fcimb.2020.00389.
40. Pakhareno LV, Basiuha IO, Zhurakivskiy VM, Lasytchuk OM, Kurtash NYA. The importance of the genital tract microflora in the endometriosis development. *Reprod Health Woman*. 2023;2(65):21-5.
41. Vamos CA, Thompson EL, Avendano M, Daley EM, Quinonez RB, Boggess K. Oral health promotion interventions during pregnancy: A systematic review. *Community Dent Oral Epide-*

- miol. 2015;43(5):385-96. doi: 10.1111/cdoe.12167.
42. Wang J, Zheng J, Shi W, Du N, Xu X, Zhang Y, et al. Dysbiosis of maternal and neonatal microbiota associated with gestational diabetes mellitus. *Gut*. 2018;67(9):1614-25. doi: 10.1136/gutjnl-2018-315988.
43. Lv LJ, Li SH, Li SC, Zhong ZC, Duan HL, Tian C, et al. Early-Onset Preeclampsia Is Associated with Gut Microbial Alterations in Antepartum and Postpartum Women. *Front Cell Infect Microbiol*. 2019;9:224. doi: 10.3389/fcimb.2019.00224.
44. Artyomenko V, Velychko V, Lahoda D. New approaches to early detection of polycystic ovary syndrome in obese women. *Reprod Endocrinol*. 2022;(66):20-5.
45. Huang L, Cai M, Li L, Zhang X, Xu Y, Xiao J, et al. Gut microbiota changes in preeclampsia, abnormal placental growth and healthy pregnant women. *BMC Microbiol*. 2021;21(1):265. doi: 10.1186/s12866-021-02327-7.
46. Liu J, Yang H, Yin Z, Jiang X, Zhong H, Qiu D, et al. Remodeling of the gut microbiota and structural shifts in Preeclampsia patients in South China. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2017;36(4):713-19. doi: 10.1007/s10096-016-2853-z.
47. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2022. *Diabetes Care*. 2022;45(Suppl 1):17-38. doi: 10.2337/dc22-S002.
48. Moon JH, Kwak SH, Jang HC. Prevention of type 2 diabetes mellitus in women with previous gestational diabetes mellitus. *Korean J Intern Med*. 2017;32(1):26-41. doi: 10.3904/kjim.2016.203.
49. Parikh NI, Gonzalez JM, Anderson CAM, Judd SE, Rexrode KM, Hlatky MA, et al. American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention; et al. Adverse Pregnancy Outcomes and Cardiovascular Disease Risk: Unique Opportunities for Cardiovascular Disease Prevention in Women: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2021;143(18):e902-e916. doi: 10.1161/CIR.0000000000000961.
50. Artyomenko V, Nastradina N, Kozhukhar H. Changes in the microbiome in women with polycystic ovary syndrome: Literature review. *Reprod Endocrinol*. 2023 [cited 2023;68:30-5. doi: 10.18370/2309-4117.2023.68.30-35.
51. Meijnikman AS, Gerdes VE, Nieuwendorp M, Herrema H. Evaluating Causality of Gut Microbiota in Obesity and Diabetes in Humans. *Endocr Rev*. 2018;39(2):133-53. doi: 10.1210/er.2017-00192.
52. Sircana A, Framarin L, Leone N, Bertutti M, Castellino F, Parente R, et al. Altered Gut Microbiota in Type 2 Diabetes: Just a Coincidence? *Curr Diab Rep*. 2018;18(10):98. doi: 10.1007/s11892-018-1057-6.
53. El-Zayat SR, Sibaii H, Manna FA. Toll-like receptors activation, signaling, and targeting: An overview. *Bull Natl Res Cent*. 2019;43:187. doi: 10.1186/s42269-019-0227-2.
54. Mora-Janiszewska O, Faryniak-Zuzak A, Darmochwal-Kolarz D. Epigenetic Links between Microbiota and Gestational Diabetes. *Int J Mol Sci*. 2022;23(3):1831. doi: 10.3390/ijms23031831.
55. D'Aquila P, Carelli LL, De Rango F, Passarino G, Bellizzi D. Gut Microbiota as Important Mediator between Diet and DNA Methylation and Histone Modifications in the Host. *Nutrients*. 2020;12(3):597. doi: 10.3390/nu12030597.
56. Ramos-Molina B, Sánchez-Alcoholado L, Cabrera-Mulero A, Lopez-Dominguez R, Carmona-Saez P, Garcia-Fuentes E, et al. Gut Microbiota Composition Is Associated with the Global DNA Methylation Pattern in Obesity. *Front Genet*. 2019;10:613. doi: 10.3389/fgene.2019.00613.
57. Tachibana K, Sakurai K, Watanabe M, Miyaso H, Mori C. Associations between changes in the maternal gut microbiome and differentially methylated genes of diabetes-associated genes in fetuses: A pilot study from a birth cohort study. *J Diabetes Investig*. 2017;8(4):550-3. doi: 10.1111/jdi.12598.
58. Morkkala K, Houutu N, Vahlberg T, Munukka E, Rönnemaa T, Laitinen K. Gut microbiota aberrations precede diagnosis of gestational diabetes mellitus. *Acta Diabetol*. 2017;54(12):1147-49. doi: 10.1007/s00592-017-1056-0.
59. Zheng W, Xu Q, Huang W, Yan Q, Chen Y, Zhang L, et al. Gestational Diabetes Mellitus Is Associated with Reduced Dynamics of Gut Microbiota during the First Half of Pregnancy. *mSystems*. 2020;5(2):e00109-20. doi: 10.1128/mSystems.00109-20.
60. Hu P, Chen X, Chu X, Fan M, Ye Y, Wang Y, et al. Association of Gut Microbiota during Early Pregnancy with Risk of Incident Gestational Diabetes Mellitus. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021;106(10):e4128-e4141. doi: 10.1210/clinem/dgab346.
61. Crusell MKW, Hansen TH, Nielsen T, Allin KH, Rühlemann MC, Damm P, et al. Gestational diabetes is associated with change in the gut microbiota composition in third trimester of pregnancy and postpartum. *Microbiome*. 2018;6(1):89. doi: 10.1186/s40168-018-0472-x.
62. Ye G, Zhang L, Wang M, Chen Y, Gu S, Wang K, et al. The Gut Microbiota in Women Suffering from Gestational Diabetes Mellitus with the Failure of Glycemic Control by Lifestyle Modification. *J Diabetes Res*. 2019;2019:6081248. doi: 10.1155/2019/6081248.
63. Ferrocino I, Ponzio V, Gambino R, Zarovska A, Leone F, Monzeglio C, et al. Changes in the gut microbiota composition during pregnancy in patients with gestational diabetes mellitus (GDM). *Sci Rep*. 2018;8(1):12216. doi: 10.1038/s41598-018-30735-9.
64. Hasan S, Aho V, Pereira P, Paulin L, Koivusalo SB, Auvinen P, et al. Gut microbiome in gestational diabetes: A cross-sectional study of mothers and offspring 5 years postpartum. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2018;97(1):38-46. doi: 10.1111/aogs.13252.
65. Taddei CR, Cortez RV, Mattar R, Tortoni MR, Daher S. Microbiome in normal and pathological pregnancies: A literature overview. *Am J Reprod Immunol*. 2018;80(2):e12993. doi: 10.1111/aji.12993.
66. Perin J, Mulick A, Yeung D, Villavicencio F, Lopez G, Strong KL, et al. Global, regional, and national causes of under-5 mortality in 2000-19: An updated systematic analysis with implications for the Sustainable Development Goals. *Lancet Child Adolesc Health*. 2022;6(2):106-15. doi: 10.1016/S2352-4642(21)00311-4.
67. Ansari A, Bose S, You Y, Park S, Kim Y. Molecular Mechanism of Microbiota Metabolites in Preterm Birth: Pathological and Therapeutic Insights. *Int J Mol Sci*. 2021;22(15):8145. doi: 10.3390/ijms22158145.
68. Di Simone N, Santamaria OA, Specchia M, Tersigni C, Villa P, Gasbarrini A, et al. Recent Insights on the Maternal Microbiota: Impact on Pregnancy Outcomes. *Front Immunol*. 2020;11:528202. doi: 10.3389/fimmu.2020.528202.
69. Ye C, Katagiri S, Miyasaka N, Kobayashi H, Khemwong T, Nagasawa T, et al. The periodontopathic bacteria in placenta, saliva and subgingival plaque of threatened preterm labor and preterm low birth weight cases: A longitudinal study in Japanese pregnant women. *Clin Oral Investig*. 2020;24(12):4261-70. doi: 10.1007/s00784-020-03287-4.
70. Laba OV, Pyrohova VI. Doslidzhennia stanu mikrobioty pikhyv u zhinko iz ryzykom i zahroziu peredchasnykh polohiv. *Reprod Zdorovia Zhinky*. 2022;5(6):39-44.
71. Yin C, Chen J, Wu X, Liu Y, He Q, Cao Y, et al. Preterm Birth Is Correlated with Increased Oral Originated Microbiome in the Gut. *Front Cell Infect Microbiol*. 2021;11:579766. doi: 10.3389/fcimb.2021.579766.
72. Al-Nasiry S, Ambrosino E, Schlaepfer M, Morré SA, Wieten L, Voncken JW, et al. The Interplay between Reproductive Tract Microbiota and Immunological System in Human Reproduction. *Front Immunol*. 2020;11:378. doi: 10.3389/fimmu.2020.00378.
73. Almeqdad M, Mana MD, Roper J, Yilmaz ÖH. Gut organoids: Mini-tissues in culture to study intestinal physiology and disease. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2019;317(3):405-19. doi: 10.1152/ajpcell.00300.2017.
74. Pyrohova VI, Laba OV. Otsinka efektyvnosti korektsii dysbiozu pikhyv z vykorystanniam vahinalnoho prebiotychno kompleksu u zhinko iz chynnykamy ryzyku spontannykh peredchasnykh polohiv. *Reprod Zdorovia Zhinky*. 2022;6(6):44-9.

Стаття надійшла до редакції 07.08.2023. – Дата першого рішення 10.08.2023. – Стаття подана до друку 14.09.2023

Особливості профілактики прееклампсії у вагітних з гестаційною ендотеліопатією у I триместрі

Д. Г. Коньков¹, С. І. Жук², В. В. Рудь¹, В. В. Буран¹

¹Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова

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

Мета дослідження: оцінювання клінічної ефективності L-аргініну у профілактиці прееклампсії та зниженні інших перинатальних ризиків у пацієток із попередньо визначеною гестаційною ендотеліопатією (ГЕ).

Матеріали та методи. Порівняльне клінічне дослідження було виконано на клінічній базі кафедри акушерства і гінекології № 1 Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова.

У дослідженні брали участь 116 вагітних із попередньо визначеною за допомогою лабораторного та інструментального дослідження (мікроальбумінурія та ендотелійзалежна вазодилатація) ГЕ (основна група). Пацієнтки основної групи були розподілені на клінічні підгрупи: 31 вагітна із ГЕ у підгрупі А отримувала ацетилсаліцилову кислоту (АСК) у дозі 75 мг на добу перорально; 33 пацієнтки із донозологічною ГЕ з підгрупи В отримували L-аргінін у дозі 4–4,2 г на добу перорально; 52 вагітні із ГЕ, які відмовились від профілактичного лікування, увійшли до підгрупи С. До контрольної групи включено 58 вагітних із фізіологічним перебігом гестаційного процесу без ознак ГЕ.

Оцінювання клінічної ефективності терапії проводили методом порівняння кількості випадків перинатальної патології у I, II та III триместрах.

Результати. Використання L-аргініну як альтернативної профілактичної терапії стосовно розвитку прееклампсії та іншої перинатальної патології дозволило достовірно зменшити кількість випадків прееклампсії (ВР 0,19, 95% ДІ: 0,05–0,77; $p=0,02$) та гіперплазії/гіпоплазії плаценти (ВР 0,17, 95% ДІ: 0,04–0,68; $p=0,01$) порівняно із пацієнтками, у яких не використано будь-якої профілактичної стратегії. У вагітних із донозологічною ГЕ, які отримували L-аргінін, не було діагностовано порушення плацентарної функції у II та III триместрах вагітності та уповільнення росту плода. Використання L-аргініну у наведених дозі та кратності введення не асоціювалося із побічними ефектами, тож його можна розцінювати як сприятливе для вагітної та плода.

Висновки. Призначення препаратів АСК та L-аргініну вагітним з помірним ступенем перинатального ризику (донозологічна ГЕ) дозволило не тільки пролонгувати вагітність, але й попередити розвиток тяжкої акушерської патології. Більш виражена клінічна ефективність курсового призначення питного розчину L-аргініну (добова доза L-аргініну – 4,0–4,2 г) у вагітних з донозологічною формою ГЕ може бути пов'язана із ендотеліотропним протекторним ефектом препарату.

Доцільність використання L-аргініну під час вагітності все ще обговорюється, потрібні подальші дослідження для визначення оптимальних доз, початку і тривалості використання для найкращого профілактичного або лікувального ефекту.

Ключові слова: вагітність, гестаційна ендотеліопатія, прееклампсія, уповільнення росту плода, плацентарна дисфункція, перинатальна патологія, ацетилсаліцилова кислота, L-аргінін.

The features of the prevention of preeclampsia in pregnant women with gestational endotheliopathy in the first trimester

D. G. Konkov, S. I. Zhuk, V. V. Rud, V. V. Buran

The objective: to evaluate the clinical effectiveness of L-arginine in the prevention of preeclampsia and reduction of other perinatal risks in patients with preclinical gestational endotheliopathy (GE).

Materials and methods. A comparative clinical study was performed at the clinical base of the Department of Obstetrics and Gynecology N. 1 of the Vinnytsya National Pirogov Memorial Medical University. 116 pregnant women with preclinical GE (main group), which was diagnosed by laboratory and instrumental research (microalbuminuria and endothelium-dependent vasodilatation), took part in the study. The patients of the main group were divided into clinical subgroups: 31 pregnant women with GE in subgroup A received acetylsalicylic acid (ASA) at a dose of 75 mg per or per day; 33 patients with preclinical GE from subgroup B received L-arginine at a dose of 4–4.2 g per or per day; 52 pregnant women with preclinical GE who refused prophylactic treatment were included in the subgroup C. The control group involved 58 pregnant women with a physiological gestation and without GE. The clinical effectiveness of the therapy was assessed by comparing the number of cases of perinatal pathology in the I, II and III trimesters.

Results. The use of L-arginine as an alternative preventive therapy for the development of preeclampsia and other perinatal pathology made possible to reduce the rate of preeclampsia significantly (RR 0.19, 95% CI: 0.05–0.77; $p=0.02$) and placental hyperplasia/hypoplasia (RR 0.17, 95% CI: 0.04–0.68; $p=0.01$), compared to patients who did not receive any preventive treatment. In pregnant women with early-onset gestational endotheliopathy who received L-arginine, placental dysfunction was not diagnosed in the II and III trimesters of pregnancy and there were no cases of fetal growth retardation.

The use of L-arginine was not associated with side effects and/or adverse reactions in the proposed dose and frequency of administration and can be considered beneficial for the mother and the fetus.

Conclusions. Prescribing ASA and L-arginine drugs for pregnant women with a moderate degree of perinatal risk (preclinical GE) made possible not only to prolong pregnancy, but also to prevent the development of severe perinatal pathology. A more pronounced clinical effectiveness of the course prescription of solution of L-arginine per or (daily dose of L-arginine - 4.0-4.2 g) in pregnant women with preclinical form of GE may be associated with the endotheliotropic protective effect of the drug. The appropriateness of using L-arginine during pregnancy is still debated, and further researches are needed to determine the optimal dosage, initial period for using and duration for the best prophylactic or therapeutic effect.

Keywords: pregnancy, gestational endotheliopathy, preeclampsia, fetal growth retardation, placental dysfunction, perinatal pathology, acetylsalicylic acid, L-arginine.

Гіпертензивні розлади під час вагітності (ГРВ) залишаються однією з основних причин материнської і перинатальної захворюваності та смертності в усьому світі. Вагітні із ГРВ, незалежно від наявності традиційних факторів серцево-судинного ризику, після завершення вагітності мають підвищений ризик виникнення серцево-судинних захворювань у подальшому [7, 12, 20]. Преєклампсія (ПЕ) є найважчим і найнесприятливішим варіантом ГРВ та однією з основних причин материнської захворюваності та смертності [3, 20, 37]. Будучи основною причиною ятрогенної недоношеності, ПЕ також є одним з основних факторів перинатальних втрат й уповільнення росту плода (УРП) [7, 23, 42].

Плацентарна дисфункція (або матково-плацентарна судинна недостатність) є ще однією важливою проблемою під час вагітності, яка зумовлює загрозу для адекватного живлення плода й підвищує ризику низької маси тіла при народженні, випадків УРП, передчасних пологів та мертвородження [15, 19, 28, 34].

На сьогодні лише один засіб – ацетилсаліцилова кислота (АСК) достовірно запобігає розвитку ПЕ. Високоякісні систематичні огляди Cochrane (2019, 2021), у яких були узагальнені результати вагітності майже 40 000 пацієнток, дійшли висновку, що АСК знижує частоту розвитку ПЕ на 18% (відносний ризик (ВР) 0,82; 95% ДІ: 0,77–0,86). Хоча зниження ВР розвитку ранньої ПЕ (до 34 тиж) є більш значимим, цей підтип станить менше третини усіх випадків ПЕ [9, 38]. Призначення АСК (81 мг/добу) у зазначений термін вагітності приводив до достовірного зменшення кількості випадків передчасних пологів, ПЕ та УРП у жінок з високим ризиком розвитку ПЕ [38].

Гестаційна ендотеліопатія (ГЕ) передбачає недостатню генерацію судинорозширювальних молекул, таких, як оксид азоту (NO), який є одним із основних вазоактивних медіаторів ендотелію [3, 13, 21, 46]. Під час вагітності, що супроводжується гіпертензивними розладами, спостерігається посилення синтезу асиметричного диметиларгініну (АДМА) [14]. АДМА є ендогенним інгібітором синтезу оксиду азоту (NOS), який знижує синтез NO з нормальної амінокислоти L-аргініну [35]. L-аргінін – це основний прекурсор NO у природних умовах, що бере участь у патофізіології відповідних акушерських станів [14]. Ферментативний шлях перетворення L-аргініну включає синтезу оксиду азоту – NOS₃. У пацієнток з підвищеним рівнем АДМА нормальний L-аргінін конкурує з АДМА за NOS₃, підвищуючи рівні NO [1, 42].

В останні роки розроблені та продовжують удосконалюватись різні методи профілактики та лікування

ГЕ, проте проблема далека від свого вирішення. Превентивна корекція ендотеліопатії, особливо до клінічної маніфестації патології, дозволяє значно покращити перинатальні наслідки [2, 4, 22, 40, 47]. Лікування перинатальних ускладнень істотно не впливає на розвиток плода, але, згідно з окремими публікаціями, може стабілізувати його стан, підвищити його стійкість до гіпоксії та підготувати плід до розродження.

Крім того, хоча надійні джерела доказової медицини демонструють обнадійливі тенденції стосовно попередження розвитку ПЕ та супутньої перинатальної патології, залишається незрозумілим, чи запобігають інші препарати, що призначають в Україні, розвитку ПЕ [3, 4, 7, 22]. Тому існує нагальна потреба у визначенні потенційно нових фармакологічних засобів для профілактики розвитку ПЕ у жінок групи ризику.

NO є ключовим регулятором материнського та фетального гомеостазу під час вагітності незалежно від того, чи потребують більш детального оцінювання й проведення рандомізованих досліджень стратегії, у які включені попередники NO, донори NO, природні похідні або фармакологічні модулятори системи NO. NO по суті є «обличчям» ендотелію, оскільки у підтримці судинного гомеостазу забезпечує:

- регуляцію судинного тонуусу;
- інгібування адгезії, агрегації тромбоцитів та тромбоутворення;
- регуляцію проліферації та апоптозу;
- регуляцію оксидантних процесів;
- пригнічення лейкоцитарної адгезії.

Причому NO здійснює регулювання всіх цих процесів зі знаком «+», тобто позитивно-захисно впливає на всі перелічені функції, а значить, належить до найбільш затребуваних в умовах патології субстанцій [26, 40, 45, 48].

Більшість із ентотеліотропних засобів або не рекомендовані під час вагітності у зв'язку з нестачею достовірних даних про відсутність у них тератогенної та ембріотоксичної дії (ресвератрол, мельдоній), або тільки проходять клінічні дослідження (статини, інгібітори протонної помпи, метформін), або викликають занепокоєння щодо можливого зв'язку між пренатальною експозицією препарату та неонатальною смертю від легеневої гіпертензії (силденафіл) [1–4, 20, 24, 36]. Крім цього, усі наведені препарати чинять стимулювальну дію на ендотелій, що призводить до вироблення NO, але й водночас й до виснаження ендотелію. Тому дуже важливо використати прекурсор NO, з якого ендотелій може синтезувати потрібні речовини. Отже, виникла необхідність у класі ендотеліопротекторних засобів, які не тільки стимулюють ендотелій до виро-

блення NO, а й постачають субстрат. Єдина речовина, що є субстратом для синтезу NO, це L-аргінін [1, 27, 32, 50].

Мета дослідження: оцінювання клінічної ефективності L-аргінину у профілактиці ПЕ та зниженні інших перинатальних ризиків у пацієнок із попередньо визначеною ГЕ.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Дослідження було виконано у Вінницькому національному медичному університеті ім. М. І. Пирогова у рамках науково-дослідницької роботи № 0121U109141 «*Оптимізація ранньої діагностики та профілактичного лікування перинатальних ускладнень, що обумовлені гестаційною ендотеліопатією*».

Під час проведення обстеження пацієнок ми керувались міжнародними та вітчизняними нормативно-правовими документами з біомедичної етики, а саме: Женевською декларацією, Гельсінською декларацією Всесвітньої медичної асоціації з біомедичних досліджень, де людина є їхнім об'єктом (World Medical Association Declaration of Helsinki, 1994, 2000, 2008), Міжнародним Кодексом медичної етики, Міжнародним керівництвом з етики біомедичних досліджень за участю людини, CIOMS (Женева, 1993), Декларацією з відстоювання прав пацієнтів у Європі, ВООЗ (1994), Керівництвом з належної клінічної практики, яке підготовлене Міжнародною конференцією з гармонізації, ICH GCP (1996), Конвенцією про захист прав і гідності людини у зв'язку із застосуванням досягнень біології та медицини (Рада Європи, 1997) з «Додатковими протоколами», Наказами МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р. «Про затвердження порядку проведення клінічних випробувань лікарських засобів та експертизи матеріалів клінічних випробувань і типового положення про комісію з питань етики» та № 110 від 14.02.2012 р. «Інформована добровільна згода пацієнта на обробку персональних даних», позитивним висновком комісії з питань біоетики Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова МОЗ України.

Це дослідження було виконано із дотриманням такої концепції інформованої згоди пацієнок відповідно до Наказу МОЗ України № 29 від 21.01.2016 р., вкладаш № 8 до форми № 096/о «Історія вагітності та пологів», з урахуванням обов'язковості переважання потенційної користі над ризиком шкоди, принципу конфіденційності та поваги до вагітних, які брали участь у дослідженні.

У дослідженні брали участь 116 вагітних із попередньо встановленою донозологічно значущою ГЕ у I триместрі гестації (основна група). Середній вік обстежених жінок, які увійшли до складу основної клінічної групи, становив $25,8 \pm 4,4$ року.

До контрольної групи увійшли 58 вагітних з фізіологічним перебігом гестаційного процесу без ознак ГЕ (середній вік пацієнок – $23,6 \pm 3,8$ року).

ГЕ встановлювали на підставі визначення показників мікроальбумінурії (МАУ) та вимірювання ендотеліозалежної вазодилатації (ЕЗВД) судин після компресійної проби [1, 3, 5, 13, 45].

МАУ визначали за відношенням альбуміну до креатиніну у сечі за допомогою діагностичних тест-

стрічок. Тест заснований на принципі зміни кольору кислотнo-основного індикатору під впливом білків та на реакції креатиніну з 3,5-динітробензойною кислотою у лужному середовищі. Залежно від концентрації альбуміну та креатиніну в сечі колірна зона індикації на тест-смужці набувала відповідного забарвлення. Діагностували ГЕ за результатом відношення альбуміну до креатиніну більше ніж 5 мг альбуміну/ммоль креатиніну [5, 6].

ЕЗВД артерії спричинювала реактивна гіперемія у відповідь на припинення кровотоку манжеткою, що накладали проксимальніше місця вимірювання, яке здійснювали за допомогою ультразвукового апарата фірми Toshiba Xario XG та лінійного датчика 12 МГц. Відповідні показники визначали у поздовжньому зрізі плечової артерії на рівні нижньої третини плеча на 3 см проксимальніше медіального надвиростка у вертикальному положенні. Діаметр та швидкість кровотоку оцінювали до та після компресії артерій.

Фізіологічною реакцією артерії на реактивну гіперемію вважали її дилатацію більше як на 20%. Більш низький ступінь вазодилатації та парадоксальну вазоконстрикцію вважали патологічними реакціями, що свідчили про дисфункцію ендотелію (ГЕ). Пробу з реактивною гіперемією виконували, збільшуючи тиск у манжеті на 50 мм рт.ст. від вихідного систолічного тиску. Тривалість оклюзії становила 5 хв, після чого у фазі реактивної гіперемії (протягом 15 с після декомпресії) реєстрували швидкість кровотоку. За 48 год до проведення дослідження пацієнтці відміняли лікарські препарати, які здатні впливати на тонус судин (спазмолітики, прогестерон та магній) [3].

За допомогою ультразвукової доплерографії проводили такі вимірювання:

1. Діаметр плечової артерії у стані спокою, мм (ДП1);
2. Діаметр плечової артерії через 60 с після декомпресії, мм (ДП2).

Проводили розрахунок ЕЗВД плечової артерії (ЕЗВДп) за формулою:

$$\text{ЕЗВДп} = \frac{\text{ДП2} - \text{ДП1}}{\text{ДП2}} \times 100\%.$$

Також у вагітних у даному проспективному дослідженні з метою вивчення синтезу плацентарних гормонів у комплексній діагностиці плацентарної дисфункції визначали сироватковий рівень плацентарного лактогену із використанням комерційних лабораторних наборів Micro-Elisa Placental Lactogen (hPL) Diagnostic Kit виробництва Leinco Technologies (США) та некон'югованого (вільного) естріолу – EIA-1612, Free Estriol ELISA виробництва DRG (Німеччина) відповідно до інструкції фірми-виробника.

Критеріями включення пацієнок до *основної клінічної групи* були:

1. Одноплідна вагітність
2. Наявність ГЕ (МАУ > 5 мг/ммоль та ЕЗВД < 10%)
3. Відсутність соматичної патології, аутоімунних захворювань, які могли вплинути на результат дослідження

4. Бажання та можливість брати участь у дослідженні.

Критеріями включення пацієнок до *контрольної групи* були:

1. Відсутність будь-яких захворювань, що могли б вплинути на результат вагітності
2. Відсутність ГЕ (МАУ < 5 мг/ммоль та ЕЗВД > 20%)
3. Відсутність в анамнезі антенатальної патології за попередньої вагітності
4. Інформована згода пацієнтки щодо включення до дослідження.

Вагітні основної групи були розподілені на клінічні підгрупи залежно від фармакологічного препарату, обраного для превенції розвитку ПЕ, та наявної клінічної маніфестації на початку профілактичного лікування. Жінки із ГЕ у підгрупі А отримували АСК per os у дозі 75 мг на добу (n=31), у підгрупі В отримували L-аргінін per os у дозі 4–4,2 г на добу (n=33), жінки із ГЕ, які відмовились від профілактичного лікування, увійшли до підгрупи С (n=52).

Превентивну терапію АСК проводили з 12 до 36 тиж вагітності. Профілактичне лікування з використанням L-аргініну здійснювали у курсовому режимі. Перший курс призначали з 12 до 14 тиж, другий курс – у 16–18 тиж та третій курс – з 28 до 30 тиж вагітності.

Оцінювання клінічної ефективності терапії проводили методом порівняння кількості випадків перинатальної патології у I, II та III триместрах.

Варіаційно-статистичне оброблення результатів дослідження було виконане за допомогою програми «STATISTICA 10» Enterprise Portable (2011, ENG) з визначенням основних варіаційних показників: середня величина (M), середня похибка (m) та середнє квадратичне відхилення (σ). Достовірність отриманих результатів визначали за допомогою критерію Стьюдента. Відносний ризик (ВР), стандартна похибка та 95% довірчий інтервал (ДІ) розраховували за допомогою калькулятора MedCalc (version 20.305 – 64-bit) [18].

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Результати вагітності та особливості перебігу пологів були простежені у всіх пацієнок основної групи та вагітних з групи контролю (100,0%). У I триместрі основними ускладненнями гестації в обстежених вагітних найчастіше спостерігалися загрозливий викидень, мимовільний викидень або викидень, що не відбувся (ВНВ), а також нудота та блювання вагітних (табл. 1).

Вагітні, котрі вживали АСК, так само, як і пацієнтки, які використовували L-аргінін, не відрізнялися за частотою ранніх гестаційних ускладнень ні між собою, ні щодо вагітних, які взагалі не отримували профілактичної терапії. Це було пов'язано із тим, що препарати для превенції ПЕ призначали наприкінці I триместра, тобто на частоту ускладнень вони жодним чином впливати не могли.

У II триместрі вагітності ми аналізували випадки гестаційної патології у формі загрозливого пізнього викидня, перинатальних втрат, загрозливих передчасних пологів, ранньої ПЕ, ознак порушення розвитку та локалізації плаценти (табл. 2).

Під час аналізу гестаційних ускладнень у II триместрі вагітності у клінічних підгрупах у жінок з доклінічною формою ГЕ на тлі вживання препаратів профілактичної терапії визначалася певна тенденція до збільшення кількості випадків загрози пізнього викидня у пацієнок, які не отримували профілактичної терапії, проте статистично достовірної відмінності порівняно із підгрупою А (ВР 0,60, 95% ДІ: 0,21–1,72; p=0,34) та вагітними, які отримували L-аргінін (ВР 0,28, 95% ДІ: 0,067–1,88; p=0,08), не відзначали.

ВР щодо розвитку ранньої ПЕ, залежно від виду патогенетичної профілактики за наявності ендотеліопатії, що був розрахований за допомогою методу логістичної регресії, становив для вагітних, які отримували АСК та L-аргінін, 0,30 (95% ДІ: 0,07–1,26; p=0,10) та 0,14 (95% ДІ: 0,02–1,04; p=0,054) відповідно стосовно аналогічного показника у підгрупі жінок, які відмовились від превентивної терапії.

Таблиця 1

Ускладнення вагітності на тлі гестаційної ендотеліопатії у I триместрі, n (%)

Патологія вагітності	Основна група, n=116			Контрольна група, n=58	P ₁₋₂ P ₁₋₃ P ₂₋₃
	Підгрупа А, n=31	Підгрупа В, n=33	Підгрупа С, n=52		
Загрозливий викидень	0	0	2 (3,8)	0	-
Мимовільний викидень	0	0	0	0	-
ВНВ	0	0	1 (1,9)	0	-
Ранній токсикоз	1 (3,2)	3 (9,7)	6 (11,5)	0	0,36 0,23 0,72
Анемія вагітних	3 (9,6)	4 (12,1)	3 (5,8)	0	0,75 0,51 0,31

Примітки: p_{1,2} – відмінності між пацієнтками підгруп А та В; p_{1,3} – відмінності між пацієнтками підгруп А та С; p_{2,3} – відмінності між пацієнтками підгруп В та С; ВНВ – викидень, що не відбувся.

Ускладнення вагітності на тлі гестаційної ендотеліопатії у II триместрі, n (%)

Патологія вагітності	Основна група, n=115			Контрольна група, n=58	P ₁₋₂ P ₁₋₃ P ₂₋₃
	Підгрупа А, n=31	Підгрупа В, n=33	Підгрупа С, n=51		
Загрозливий викидень	4 (12,9)	2/6,0	11 (21,6)	0	0,36 0,34 0,08
Загрозливі передчасні пологи	2 (6,4)	0	5 (9,8)	0	- 0,53 -
Перинатальні втрати	0	0	1 (2,0)	0	-
ПЕ	2 (6,4)	1 (3,0)	11 (21,6)	0	0,53 0,10 0,054
Аномалії розвитку та локалізації плаценти	4 (12,9)	2 (6,0)	12 (23,5)	0	0,36 0,26 0,06

Примітки: p_{1,2} – відмінності між пацієнтками підгруп А та В; p_{1,3} – відмінності між пацієнтками підгруп А та С; p_{2,3} – відмінності між пацієнтками підгруп В та С; ПЕ – преєклампсія.

ВР стосовно випадків патології розвитку та локалізації плаценти (низьке її розташування, плацента, оточена валиком або обідком, поясна плацента) становило відповідно по підгрупах А та В 0,55 (95% ДІ: 0,19–1,55; p=0,26) та 0,26 (95% ДІ: 0,06–1,08; p=0,06) щодо вагітних у підгрупі С.

Порушення функції плаценти у II триместрі оцінювали на підставі лабораторних та сонографічних критеріїв – УРП, зміни кількості навколоплідних вод, передчасне дозрівання плаценти, порушення матково-плацентарного та плодово-плацентарного кровотоку за даними доплерометричних досліджень (табл. 3).

Також нами не спостерігалось статистично вірогідної відмінності за показником випадків плацентарної дисфункції й супутнього внутрішньоутробного УРП між вагітними з донозологічною формою ГЕ на тлі профілактичного лікування АСК та жінками із доклінічною формою ГЕ, що була діагностована у I триместрі, які відмовились від профілактичної терапії (p>0,05). Хотілося б відзначити, що у пацієнок, які

отримували L-аргінін, протягом II триместра не було виявлено жодного випадку плацентарної дисфункції та УРП (табл. 3)

У III триместрі у вагітних із ГЕ спостерігалися ускладнення у формі загрози передчасних пологів, ПЕ, плацентарної дисфункції, антенатальної загибелі плода, патологічних зміни у плаценті та передчасного її відшарування (табл. 4).

Хотілося б відзначити статистично вірогідне зменшення кількості випадків ПЕ у жінок, які отримували L-аргінін (ВР 0,19, 95% ДІ: 0,05–0,77; p=0,02). Щодо зменшення кількісних показників гіперплазії/гіпоплазії плаценти, у підгрупі вагітних В спостерігалась аналогічна картина (ВР 0,17, 95% ДІ: 0,04–0,68; p=0,01) порівняно із вагітними, які не отримували профілактичної терапії. Водночас у жінок, які отримували АСК із 12 тиж вагітності, спостерігалась значна тенденція до зменшення кількості випадків розвитку ПЕ (у 2,7 раза) та гіперплазії/гіпоплазії плаценти (у 3 рази) порівняно із пацієнтками з клінічної підгру-

Таблиця 3

Порушення функції плаценти на тлі гестаційної ендотеліопатії у II триместрі, n (%)

Ознака	Основна група, n=115			Контрольна група, n=58	P ₁₋₂ P ₁₋₃ P ₂₋₃
	Підгрупа А, n=31	Підгрупа В, n=33	Підгрупа С, n=51		
Зниження рівня плацентарних гормонів	3 (9,6)	0	6 (11,8)	2 (3,4)	- 0,59 -
Порушення кровотоку	0	0	2 (3,9)	0	-
УРП	0	0	2 (3,9)	0	-
Маловоддя	2 (6,4)	0	2 (3,9)	0	- 0,62 -

Примітки: p_{1,2} – відмінності між пацієнтками підгруп А та В; p_{1,3} – відмінності між пацієнтками підгруп А та С; p_{2,3} – відмінності між пацієнтками підгруп В та С; УРП – уповільнення росту плода.

Ускладнення вагітності на тлі гестаційної ендотеліопатії у III триместрі, n (%)

Патологія вагітності	Основна група, n=114			Контрольна група, n=58	p ₁₋₂ p ₁₋₃ p ₂₋₃
	Підгрупа А, n=31	Підгрупа В, n=33	Підгрупа С, n=50		
Загрозливі передчасні пологи	2 (6,4)	0	8 (16,0)	0	- 0,23 -
Перинатальні втрати	0	0	1 (2,0)	0	-
ПЕ	6 (19,3)	2 (6,0)	16 (32,0)	2 (3,4)	0,135 0,23 0,02
Гіперплазія/гіпоплазія плаценти	6 (19,3)	2 (6,0)	18 (36,0)	0	0,36 0,13 0,01

Примітки: p_{1,2} – відмінності між пацієнтками підгруп А та В; p_{1,3} – відмінності між пацієнтками підгруп А та С; p_{2,3} – відмінності між пацієнтками підгруп В та С; ПЕ – преєклампсія.

пи С, проте різниця не мала статистично вірогідної відмінності (ВР 0,61, 95% ДІ: 0,26–1,38; p=0,23 та ВР 0,54, 95% ДІ: 0,24–1,21; p=0,13 відповідно).

Хотілося б також зазначити, що різниця стосовно зменшення маніфестації ПЕ, сумарно, у вагітних із підгруп А та В з донозологічною формою ГЕ, які отримували у якості превентивної терапії АСК або L-аргінін, була статистично значущою (ВР 0,39, 95% ДІ: 0,18–0,84; p=0,02).

Під час аналізу порушень плацентарної функції у зазначеному терміні гестації відзначали відсутність випадків дисфункції плаценти у вагітних клінічної групи із донозологічною формою ГЕ, які отримували L-аргінін (табл. 5).

Отже, у III триместрі вагітності спостерігалось достовірне зменшення кількості випадків ПЕ, аномалій плаценти і пуповини у жінок, яким з профілактичною метою застосовували L-аргінін, порівняно із пацієнтками, які відмовились від профілактичної терапії.

У вагітних основної клінічної групи, які отримували медикаментозну корекцію (АСК або L-аргінін), що була спрямована на профілактику розвитку ПЕ, та у контрольній групі всі вагітності закінчились терміновими

пологами. У пацієток із підгрупи С передчасні пологи відбулися лише у 2 (4,1%) випадках.

Випадки тяжкої ПЕ під час вагітності та у післяпологовий період не були діагностовані у породіль усіх підгруп основної групи і групи контролю.

Випадки гострого дистресу плода під час пологів були діагностовані в 1 (3,0%) породіллі з підгрупи В та в 1 (2,0%) пацієнтки із підгрупи С.

У жінок з донозологічною ГЕ, що була встановлена у I триместрі вагітності (підгрупа С), кровотеча під час пологів спостерігалась у 4 (8,2%) роділь, тоді як у підгрупах А (донозологічна ГЕ, профілактична терапія АСК) та В (донозологічна ГЕ, профілактичне лікування L-аргініном) її фіксували по 1 випадку у кожній з цих підгруп – 3,2% та 3,0% відповідно (ВР 0,39, 95% ДІ: 0,05–3,37; p=0,40 та ВР 0,37, 95% ДІ: 0,04–3,17; p=0,36 відповідно).

У клінічній підгрупі С дефект посліду визначали також у 4 (8,2%) породіль. Водночас, наведене ускладнення третього періоду пологів фіксували в одному (3,0%) випадку у підгрупі В (ВР 0,37, 95% ДІ: 0,04–3,17; p=0,36) та у двох (6,4%) випадках у підгрупі А (ВР 0,79, 95% ДІ: 0,15–4,06; p=0,78). У вагітних

Таблиця 5

Порушення функції плаценти на тлі гестаційної ендотеліопатії у III триместрі, n (%)

Ознака	Основна група, n=114			Контрольна група, n=58	p ₁₋₂ p ₁₋₃ p ₂₋₃
	Підгрупа А, n=31	Підгрупа В, n=33	Підгрупа С, n=50		
Зниження рівня гормонів плаценти	4 (12,9)	0	9 (18,2)	2 (3,4)	0,55
Порушення кровотоку	0	0	6 (12,0)	0	-
УРП	0	0	3 (6,0)	0	-
Маловоддя, багатоводдя	1 (3,2)	0	2 (4,0)	0	- 0,86 -

Примітки: p_{1,2} – відмінності між пацієнтками підгруп А та В; p_{1,3} – відмінності між пацієнтками підгруп А та С; p_{2,3} – відмінності між пацієнтками підгруп В та С; УРП – уповільнення росту плода.

з донозологічною формою ГЕ, які не отримували превентивної терапії, кількість випадків передчасного розриву плодових оболонок становила 4 (8,2%), тоді як наведена акушерська патологія спостерігалась у трьох (9,1%) випадках у підгрупі В (ВР 1,11, 95% ДІ: 0,27–4,65; $p=0,88$) та у двох (6,4%) – у підгрупі А (ВР 0,39, 95% ДІ: 0,05–3,37; $p=0,40$).

У клінічній підгрупі С відзначали шість (12,2%) випадків аномалій пологової діяльності, у підгрупах А та В дане ускладнення діагностували відповідно у двох (ВР 0,53, 95% ДІ: 0,11–2,45; $p=0,41$ та ВР 0,49, 95% ДІ: 0,11–2,31; $p=0,37$). Показник ВР у підгрупах, де проводили профілактичну терапію (клінічні підгрупи А та В) та де вагітні відмовились від превентивного лікування (клінічна підгрупа С), становив 0,51 (95% ДІ: 0,15–1,71; $p=0,28$).

Під час використання запропонованих схем превентивної терапії було відзначено відсутність будь-яких побічних ефектів при застосуванні АСК та L-аргініну.

У сучасній науково-медичній літературі описано щонайменше 25 клінічних досліджень, де з профілактичною чи лікувальною метою використовували L-аргінін. Серед цих досліджень, проведених у клінічних умовах, L-аргінін застосовували перорально у шістнадцяти, внутрішньовенно – у восьми, а в одному поєднували обидва способи введення. Дози для перорального вживання коливалися від 1 г/добу до 16 г/добу, тривалість лікування становила від 8–10 днів та протягом всього терміну вагітності [27]. Внутрішньовенне введення в основному застосовували під час невідкладної терапії гіпертензії або ПЕ, призначали дози від 15 г (у 500 мл 5% глюкози) до 30 г (у 100 мл фізіологічного розчину) [10].

У дослідженні Samarena Pulido та співавторів (2016) встановлено, що призначення L-аргініну знижувало частоту ПЕ. Зниження ризику у групі L-аргініну було оцінено як 26% з ефективністю 74%. L-аргінін значно зменшив кількість випадків тяжкої ПЕ [8]. Цей висновок узгоджується з висновком F. Vadillo-Ortega та співавторів [47], але доза, застосована у наведеному дослідженні, була вдвічі меншою порівняно із дозою, використаною F. Vadillo-Ortega та співавторами. У дослідженні F. Vadillo-Ortega та співавторів (2011) повідомлялося про такі побічні ефекти, як головний біль, серцебиття та запаморочення, але у дослідженні Samarena Pulido такі порушення не були зазначені. Основним побічним ефектом, виявленим у цьому дослідженні, була диспепсія [8]. Отже, ми вважаємо, що лікарям необхідно бути обережними у разі призначення подібних ліків та обговорювати даний ризик з пацієнтками, які мають диспептичні розлади.

У трьох дослідженнях L-аргінін призначали жінкам у циклах допоміжних репродуктивних технологій паралельно із аналогом гонадотропін-релізинг-гормону та фолікулостимулювальним гормоном або на додаток до фолієвої кислоти та вітаміну Е [44]. У результаті лікування L-аргініном спостерігалось менше скасованих циклів фертилізації, збільшувалися кількість ооцитів і перенесених ембріонів та вміст метаболітів NO у плазмі й фолікулярній рідині, а також в одному

дослідженні спостерігалось поліпшення показників доплерометричних показників [26].

Також повідомлялося про негативний вплив L-аргініну на якість ембріона та частоту вагітності під час контрольованих циклів стимуляції яєчників через зворотну кореляцію між концентрацією метаболітів NO у фолікулярній рідині та якістю ембріона [26]. Навпаки, S. So із співавторами (2020) повідомив, що у разі призначення L-аргініну, особливо у випадках чоловічого безпліддя, частота як біохімічної, так і клінічної вагітності вірогідно підвищувалась [44].

В одинадцяти дослідженнях L-аргінін використовували для лікування жінок з гіпертензивними розладами вагітності, хронічною гіпертензією (ХГ) або ПЕ. У трьох дослідженнях L-аргінін вводили внутрішньовенно, у семи – перорально, а в одному – перорально або внутрішньовенно (у випадках неможливості перорального вживання) [26].

П'ять досліджень включали жінок з діагнозом ПЕ, де лікування тривало від 2 днів (невідкладне лікування) до 3 тиж [26]. L-аргінін знижував систолічний артеріальний тиск, діастолічний артеріальний тиск та середній артеріальний тиск [26]. Крім того, L-аргінін помітно сприяв росту плода, поліпшував його стан та неонатальний результат [39]. Він також сприяв нормалізації артеріального тиску та функції нирок на 10-й день після пологів у матері [17].

Було проведено 3 дослідження за участю жінок із ГРВ, яким L-аргінін вводили внутрішньовенно (20 г/добу протягом максимум 5 днів). Інфузія L-аргініну продемонструвала виражений гіпотензивний ефект як щодо систолічного, так і щодо діастолічного артеріального тиску, що сприяло пролонгації вагітності [11, 30, 31].

Інші дослідження включали жінок з високим ризиком ПЕ або хворих на хронічну артеріальну гіпертензію [27, 32]. Профілактичне застосування L-аргініну пероральним шляхом починали у I триместрі, воно тривало від 10 тиж до терміну вагітності понад 30 тиж. Хоча L-аргінін не впливав на артеріальний тиск, призначення антигіпертензивних препаратів знадобилося меншому відсотку жінок; було встановлено, що L-аргінін поліпшував імперданс маткової артерії [27].

ПЕ була менш вираженою, частота ПЕ, накладена на артеріальну гіпертензію, що є чинником передчасних пологів (<34 тиж гестації), продемонструвала тенденцію до зниження частоти пологів не у термін. Лікування L-аргініном також асоціювалося з більшою масою плода при народженні та меншою кількістю передчасних пологів [8].

Було проведено 2 дослідження за участю жінок із загрозою передчасних пологів, в одному з яких L-аргінін використовували перорально у дозі 3 г/добу з моменту госпіталізації до пологів [39], в іншому L-аргінін вводили внутрішньовенно 20 г/500 мл протягом 3 год [10]. Пероральне вживання L-аргініну посилювало фетоплацентарний кровотік, а у разі внутрішньовенного введення відзначали зменшення скорочень матки, підвищувався рівень метаболітів NO у сироватці крові.

У 7 дослідженнях L-аргінін застосовували у жінок, які виношували плід із УРП: у трьох із них L-аргінін

вводили внутрішньовенно, у чотирьох – перорально. Загалом дослідження продемонстрували, що інфузія L-аргініну впливала на матково-плацентарний кровообіг шляхом зниження індексу пульсації маткової артерії [27], підвищення маси тіла при народженні [43], зменшення апоптозу у плаценті [26]. L-аргінін також знижував частоту аномального кровотоку в артерії пуповини та сприяв зникненню ранньої діастолічної виїмки у матковій артерії, проте був неефективний при тяжкій формі УРП, можливо, через уповільнення росту тяжкого ступеня (3-й перцентиль) та недоношену вагітність (28 тиж) [49].

В одному дослідженні оцінювали систему L-аргінін/NO та її роль у передачі сигналів інсуліну та функції ендотелію у вагітних з різними індексами маси тіла. У жінок з надмірною масою тіла/ожирінням було виявлено порушення функції ендотелію та регуляції інсуліну. L-аргінін знижував рівень інсуліну у І триместрі й тільки у разі нормальної маси тіла – у ІІ триместрі [33].

Загалом результати продемонстрували, що застосування L-аргініну під час вагітності може бути позитивним за кількох обставин, особливо при хронічній гіпертензії у матері та для профілактики УРП. Він знижує рівень артеріального тиску, запобігаючи ПЕ та поліпшуючи кровообіг, а також функцію плаценти.

Однак слід підкреслити, що багато з включених РКД проводили понад 15 років тому і вони мали слабку потужність і неоднорідну популяцію. Крім того, немає даних про найтяжчі наслідки (тобто мертвородження, відшарування плаценти або тяжку УРП), на відміну від інших досліджень з донорами та прекурсорами NO [16], які, однак, не змогли продемонструвати ефективність щодо передчасних пологів і перинатальної смертності й захворюваності.

Хоча фармакологічні прекурсори NO асоціюються з низькою ефективністю, L-аргінін, який є фізіологічним субстратом ендотеліальної NO-синтази, демонструє кращий профіль ризик/користь. Можливо, у разі введення даної амінокислоти не утворюються пероксинітриди внаслідок надмірної біодоступності NO [29].

Короткострокове введення L-аргініну, особливо на пізніх термінах вагітності, не приводило до поліпшення гемодинаміки у матері та не пом'якшувало наслідків УРП тяжкого ступеня. Це може свідчити про те, що застосування L-аргініну слід починати якомога раніше та продовжувати протягом усієї вагітності, щоб він позитивно впливав на артеріальний тиск або плацентарну судинну недостатність через шлях «аргінін–NO» [24]. Ці результати є підтвердженням висновків недавнього мета-аналізу E. Goto (2018), що L-аргінін слід рекомендувати жінкам зі скомпрометованою попередньою вагітністю, тим, хто мав високий ризик розвитку ПЕ, а також тим, у кого вже є ГРВ [15]. Однак ми погоджуємося з авторами, які стверджують, що для отримання більш переконливих висновків потрібно більше досліджень, оскільки ефекти незначні.

Застосування L-аргініну під час вагітності суттєво зменшувало кількість випадків малої маси плода для гестаційного віку (МГВП) як у жінок із ГРВ (ВР 0,51, 95% ДІ: 0,31–0,83), так й у пацієток із наявним УРП

(ВР 0,46, 95% ДІ: 0,25–0,88). Аналіз показників підгруп продемонстрував, що призначення L-аргініну у дозі <4 г/добу, або протягом ≥ 1 міс, або у ІІІ триместрі мало суттєвий вплив на масу тіла при народженні у жінок з ГРВ без протеїнурії. Але більш висока доза L-аргініну була кориснішою для подовження гестаційного віку та зниження ризику МГВП у пізніх термінах вагітності.

Крім того, внутрішньовенна інфузія L-аргініну, але не пероральне введення, значно збільшила масу тіла дитини при народженні у вагітних із УРП, хоча рекомендована доза L-аргініну повинна бути обмежена <4 г/добу [50].

У систематичному огляді C.-N. Hsu та Y.-L. Tain (2019) було проаналізовано роль синтезу й метаболізму аргініну під час вагітності та надано докази зв'язку між порушенням метаболічного шляху аргініну і патогенезом скомпрометованої вагітності й програмуванням плода. Цікаво, що автори подали застосування L-аргініну як потенційну стратегію перепрограмування під час вагітності, щоб запобігти неінфекційним захворюванням у потомства. Багато доказів, що підтверджують таку ідею, зосереджуються на здатності поліпшувати ріст та розвиток плода також у випадках, коли функція плаценти скомпрометована [17].

Серед проведених попередньо досліджень жодне не повідомляло про серйозні побічні реакції на L-аргінін, що підтверджує раніше зареєстрований профіль його безпеки під час вагітності [25]. Значні побічні ефекти були зафіксовані лише у популяції пацієток з нещодавно перенесеною ішемічною хворобою серця під час тривалого лікування (6 міс) високими дозами (9г/добу) [41]. Крім того, у контрольованому дослідженні L-аргінін було визнано безпечним за його застосування у дозі 15–30 г/добу протягом 90 днів.

Однак слід зазначити, що призначення L-аргініну під час вагітності все ще обговорюється, оскільки не всі донори та прекурсори NO вважаються безпечними у цей період. Силденафіл, наприклад, при застосуванні з приводу тяжкого раннього УРП не тільки не зменшував ризик перинатальної смерті чи тяжкої неонатальної захворюваності, але й фактично збільшував ризик неонатальної легеневої гіпертензії [36].

Наші результати свідчать, що L-аргінін можна використовувати як засіб для профілактики розвитку ПЕ. Слід зазначити, що переваги L-аргініну для запобігання ПЕ перевищують вартість її лікування. Крім того, у поточному дослідженні L-аргінін продемонстрував хороші результати при введенні пацієткам на 12–14-у тижні вагітності, цінні фармакологічні властивості якого (непряма вазодилатувальна дія, посилення мікроциркуляції, антиоксидантна, цитопротекторна, антигіпоксична, дезінтоксикаційна, мембраностабілізувальна дія) ідеально вписуються у концепцію адекватної превенції ПЕ на тлі ендотеліопатії.

Терапія L-аргініном може бути важливою, оскільки багато пацієток з ПЕ вперше консультуються з лікарем, коли вже занадто пізно, щоб інші методи лікування, такі, як застосування АСК, були ефективними. Слід оцінити комбіноване використання АСК та L-аргініну для підвищення ефективності. Отже, пер-

оральне лікування L-аргініном 4,0–4,2 г на добу значно впливає не тільки на запобігання розвитку ПЕ у пацієток із донозологічною формою ГЕ, але й нівелює розвиток плацентарної дисфункції.

ВИСНОВКИ

1. Під час аналізу клінічного перебігу вагітності та пологів у жінок з гестаційною ендотеліопатією (ГЕ) на фоні призначеної профілактичної патогенетично обґрунтованої терапії було встановлено позитивний ефект запропонованих схем превентивного лікування (АСК та L-аргініну).

2. Раннє призначення препаратів АСК та L-аргініну вагітним з помірним ступенем перинатального ризику (донозологічна ГЕ) дозволило не тільки пролонгувати вагітність, але й достовірно попередити розвиток пре-еклампсії (ВР 0,39, 95% ДІ: 0,18–0,84; $p=0,02$).

3. Більш виражена клінічна ефективність курсового призначення питного розчину L-аргініну (добова доза L-аргініну – 4,0–4,2 г) у вагітних з донозологічною фор-

мою ГЕ може бути пов'язана з ендотеліотропним протекторним ефектом препарату – зменшення кількості випадків преєклампсії (ВР 0,19, 95% ДІ: 0,05–0,77; $p=0,02$) та гіперплазії/гіпоплазії плаценти (ВР 0,17, 95% ДІ: 0,04–0,68; $p=0,01$) порівняно із вагітними, у яких була діагностована ГЕ та які не отримували профілактичної терапії.

4. Використання L-аргініну у наведених дозі та кратності уведення не асоціювалося з побічними ефектами, тож профіль безпеки препарату можна розцінювати як сприятливий для вагітної та плода.

5. Профілактичне використання L-аргініну у клінічній практиці під час вагітності все ще обговорюється, потрібні додаткові дослідження для визначення оптимальних доз, початку і тривалості використання для найкращого профілактичного або лікувального ефекту.

Конфлікт інтересів. Конфлікт інтересів між авторами відсутній.

Відомості про авторів

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

ORCID: 0000-0002-9375-7509

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

ORCID: 0000-0003-1565-8166

Рудь Віктор Вікторович – д-р мед. наук, проф., кафедра акушерства і гінекології № 2, Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова; тел.: (067) 737-67-88. *E-mail: leshka.rud@gmail.com*

ORCID: 0000-0002-0768-6477

Бурян Валентина Василівна – канд. мед. наук, доц., кафедра акушерства і гінекології № 1, Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова; тел.: (067) 782-74-07. *E-mail: buranvalia@gmail.com*

ORCID: 0000-0001-9084-3121

Information about the authors

Konkov Dmytro G. – MD, PhD, DSc, Professor, Department of Obstetrics and Gynecology № 1, Vinnytsya National Pirogov Memorial Medical University; tel.: (067) 935-12-12. *E-mail: drdiokonkov@gmail.com*

ORCID: 0000-0002-9375-7509

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

ORCID: 0000-0003-1565-8166

Rud Viktor V. – MD, PhD, DSc, Professor, Department of Obstetrics and Gynecology № 2, Vinnytsya National Pirogov Memorial Medical University; tel.: (067) 737 67 88. *E-mail: leshka.rud@gmail.com*

ORCID: 0000-0002-0768-6477

Buran Valentyna V. – MD, PhD, Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology № 1, Vinnytsya National Pirogov Memorial Medical University; tel.: (067) 782-74-07. *E-mail: buranvalia@gmail.com*

ORCID: 0000-0001-9084-3121

ПОСИЛАННЯ

- Konkov DG, Starovier AV. Preventive treatment by L-arginine of gestational endotheliopathy in the first trimester of pregnancy. *Women Health*. 2012;9(75):92-6.
- Konkov DH, Kosianenko SM, Ostreniuk RS, Lovkina OL. Optimization of the prevention of perinatal pathology in women with gestational endotheliopathy. *Reprod Endocrinol*. 2022;4(66):46-53. doi: 10.18370/2309-4117.2022.66.46-53.
- Konkov DG. The pathogenesis and prevention of perinatal losses due to endothelial dysfunction [abstract]. *Vinnytsya: Pirogov VNMU*; 2015. 38 p.
- Konkov DG, Bezv GV, Piskun AY, Bodnarchuk OV. Prospective directions for creating a strategy for effective medicine prevention of preeclampsia (literature review). *Reprod Health Woman*. 2022;3(58):49-61. doi: 10.30841/2708-8731.3.2022.262376.
- Konkov DG, Starovier AV. The screening test for diagnosis of gestational endotheliopathy. *Women Health*. 2012;9(75):98-101.
- Konkov DG, Medved VI, Chaika GV, Rud VO. Guideline: Microalbuminuria as a predictor of gestational pathology. *Vinnytsya: TVORY*; 2022. 46 p.
- Ministry of Healthcare. Unified clinical protocol of primary, secondary (specialized) and tertiary (highly specialized) medical care «Hypertensive disorders during pregnancy, childbirth and the postpartum period» [Internet]. 2022. Order No. 151. 2022 Jan 24. Available from: <https://www.dec.gov.ua/mtd/gipertenzivni-rozklady-y-vagitnyh/>
- Camarena Pulido EE, García Benavides L, Panduro Barón JG, Pascoe Gonzalez S, Madrigal Saray AJ, García Padilla FE, et al. Efficacy of L-arginine for preventing preeclampsia in high-risk pregnancies: A double-blind, randomized, clinical trial. *Hypertens Pregnancy*. 2016;35(2):217-25. doi: 10.3109/10641955.2015.1137586.



РОКІВ

СУДИННОЇ ТЕРАПІЇ В УКРАЇНІ



ТІВОРТІН®

СТВОРЕНИЙ ДЛЯ ФІЗИОЛОГІЧНОГО ПЕРЕБІГУ ВАГІТНОСТІ

- ПОСИЛЕННЯ КРОВОТОКУ В СИСТЕМІ «МАТІР-ПЛАЦЕНТА-ПЛІД» НА 37,7%,
- ЗНИЖЕННЯ ЧАСТОТИ РОЗВИТКУ ЗВУР В 4 РАЗИ,
- ЗНИЖЕННЯ ЗАГРОЗИ ПЕРЕДЧАСНИХ ПОЛОГІВ В 2,3 РАЗИ,
- ЗНИЖЕННЯ ЗАГРОЗИ ПЕРЕРИВАННЯ ВАГІТНОСТІ В ПЕРШІЙ ПОЛОВИНІ ВАГІТНОСТІ НА 11,5%¹



Перегляньте відео механізму дії Тівортину на ендотелій



Курс лікування: Тівортін 4,2% р-н 100 мл в/в крапельно 1 р/добу. Курс — 10 днів. Далі Тівортін аспаратат р-н для перорального застосування по 1 мірній ложці 3 рази на добу, курс — 14 днів. За необхідності курс лікування повторюють

Тівортін® р-н для інфузій. Лікарська форма: р-н для інфузій у флаконах по 100 мл. Склад: 100 мл розчину містять 4,2 г аргініну гідрохлориду (в 100 мл міститься 20 ммоль аргініну гідрохлориду). Тівортін® аспаратат. Лікарська форма: р-н для перорального застосування у флаконах 100 і 200 мл. Склад: 5 мл розчину містять L-аргініну аспартату 1 г (L-аргініну — 0,57 г, кислоти аспаргінової — 0,43 г). Фізико-хімічні властивості: прозора, ледь жовтуватого кольору рідина з характерним карамельним запахом, солодка на смак. **ПОКАЗАННЯ ДЛЯ ЗАСТОСУВАННЯ.** Захворювання серцево-судинної системи; у комплексній терапії ішемічної хвороби серця і хронічної серцевої недостатності, атеросклероз судин серця та периферичних судин, гіперхолестеринемія, артеріальна гіпертензія, стани після перенесеного гострого інфаркту міокарда, міокардіопатії, діабетична ангіопатія. Захворювання нервової системи: атеросклероз судин мозку, стани після перенесеного гострого порушення мозкового кровообігу, захворювання дихальної системи: хронічні обструктивні захворювання легень, інтерстиціальна пневмонія, ідіопатична легенева гіпертензія, хронічна постемболічна легенева гіпертензія. Захворювання травної системи: гострі і хронічні гепатити різної етіології, печінкова недостатність, печінкова енцефалопатія, спричинена гіперамоніємією. **ПОБІЧНІ РЕАКЦІЇ.** Рідко — відчуття легкого дискомфорту в шлунку і кишечнику, нудота безпосередньо після застосування препарату, яка зникає самостійно. Головинні біль, відчуття жагу, флегмі у місці введення розчину. Рідко — алергічні реакції. **ПРОТИПОКАЗАННЯ.** Гіперуричність до препарату, гіперхлоремічний ацидоз, діти до 18 років. **ВЗАЄМОДІЯ З ІНШИМИ ЛІКАРСЬКИМИ ПРЕПАРАТАМИ.** Спільне застосування амінофіліну з аргініном може супроводжуватися підвищенням вмісту інсуліну в крові; спіронолактону з аргініном — підвищенням рівня калію в крові. Аргінін несумісний з топеналом. **СПОСІБ ЗАСТОСУВАННЯ Й ДОЗИ.** Тівортін® р-н для інфузій. Припарат вводиться внутрішньовенно крапельно зі швидкістю 10 крапель за перші 10–15 хв, потім швидкість введення можна збільшити до 30 крапель. Добова доза препарату становить 100 мл розчину. При тяжких порушеннях кровообігу в центральних і периферичних судинах, гіпокісії, астенічних станах доза препарату може бути збільшена до 200 мл/добу (по 100 мл двічі на добу). Максимальна швидкість введення не має перевищувати 20 ммоль/год. Курс терапії: 7–10 днів. Тівортін® аспаратат. Виваляють всередину, під час їжі. При ішемічній хворобі серця, атеросклерозі судин серця та головного мозку, атеросклерозі периферичних судин, діабетичній ангіопатії, гіперхолестеринемії, станах після перенесеного гострого інфаркту міокарда й гострого порушення мозкового кровообігу, артеріальній гіпертензії по 5 мл (1 мірна ложка) — 1 г препарату 3–8 разів/добу. При хронічних обструктивних захворюваннях легень, інтерстиціальній пневмонії, ідіопатичній легеневій гіпертензії, хронічній постемболічній легеневій гіпертензії, гострих і хронічних гепатитах різної етіології, печінковій недостатності, печінковій енцефалопатії — 5 мл 3–6 разів/добу. При гіпокічній та астенічних станах — 5 мл 4–8 разів/добу. Максимальна добова доза — 8 г. Привалість курсу терапії — 8–15 днів, за необхідності курс лікування повторюють. РІТМОЗ України №UA/9941/01/01, №UA/8954/01/01.

¹Інформація наведена у скороченому вигляді. За повною інформацією звертайтеся до інструкції з медичного застосування препарату. Інформація для професійної діяльності медичних і фармацевтичних працівників. Для розширення у спеціалізованих виданнях, розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики.
1. Новий підхід у терапії плацентарної дисфункції з використанням L-аргініна. С.С.Лубянка, І.В.Стрижаківа. Здоров'я жінки, №8 (54), 2010г.



9. Duley L, Meher S, Hunter KE, Seidler AL, Askie LM. Antiplatelet agents for preventing pre-eclampsia and its complications. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;2019(10):CD004659. doi: 10.1002/14651858.CD004659.pub3.
10. Facchinetti F, Neri I, Genazzani AR. L-arginine infusion reduces preterm uterine contractions. *J Perinat Med*. 1996;24(3):283-5. doi: 10.1515/jpme.1996.24.3.283.
11. Facchinetti F, Saade GR, Neri I, Pizzi C, Longo M, Volpe A. L-arginine supplementation in patients with gestational hypertension: a pilot study. *Hypertens Pregnancy*. 2007;26(1):121-30. doi: 10.1080/10641950601147994.
12. Garovic VD, Dechend R, Easterling T, Karumanchi SA, McMurry BS, Magee LA, et al. Hypertension in Pregnancy: Diagnosis, Blood Pressure Goals, and Pharmacotherapy: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Hypertension*. 2022;79(2):e21-41. doi: 10.1161/HYP.000000000000208.
13. Konkov D, Belkaniya G, Dilyan L. Gestational Endotheliopathy as Trigger Disorder of Haemodynamics Pregnancy Supply. *Preeclampsia [Internet]*. London: IntechOpen; 2022. doi: 10.5772/intechopen.100737. Available from: <https://www.intechopen.com/chapters/79595>.
14. Goto E. Effects of prenatal oral L-arginine on birth outcomes: a meta-analysis. *Sci Rep*. 2021;11(1):22748.
15. Goto E. Meta-regression analysis to evaluate relationships between maternal blood levels of placental biomarkers and low delivery weight. *Int J Gynaecol Obstet*. 2018;142(2):148-55. doi: 10.1002/ijgo.12517.
16. Groten T, Lehmann T, Städtler M, Komar M, Winkler JL, Condic M, et al. Effect of penterythritol tetranitrate (PETN) on the development of fetal growth restriction in pregnancies with impaired uteroplacental perfusion at midgestation—a randomized trial. *Am J Obstet Gynecol*. 2023;228(1):e1-12. doi: 10.1016/j.ajog.2022.07.028.
17. Hsu CN, Tain YL. Impact of Arginine Nutrition and Metabolism during Pregnancy on Offspring Outcomes. *Nutrients*. 2019;11(7):1452. doi: 10.3390/nu11071452.
18. MedCalc. Free statistical calculators [Internet]. Available from: <https://www.medcalc.org/calculator/>
19. Borzenko I, Konkov D, Kondratova I, Basilayshvili O, Gargin V. Influence of endotheliopathy of spiral arteries on placental ischemia. *Georgian Med News*. 2019;(296):131-4.
20. Knupp RJ, Subramaniam A, Tita AN, Sinkov R, Battarbee AN. Analytical approaches to evaluating hypertensive disorders of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol MFM*. 2023;5(2):100816. doi: 10.1016/j.ajogmf.2022.100816.
21. Konkov DG, Belkaniya GS, Piskun A, Adamchuk N. The features of haemodynamic pregnancy support with gestational endotheliopathy: poster review. In: The proceedings of the e-posters of XXVIII European Congress of Perinatal Medicine; 2022 June 22-25, Lisbon. Lisbon; 2022. ID 64.
22. Konkov DG, Klivak W, Taran OA, Lastovetska OB. The modern clinical features of effective prevention of gestational and fetal pathology. *Reprod Endocrinol*. 2020;5(55):29-37. doi: 10.18370/2309-4117.2020.55.29-37.
23. Konkov DG, Piskun AO. The features of placental angiogenesis in early preeclampsia. *Actual Questions Modern Gynecol Perinatol*. 2018;4:25-9.
24. McDonald CR, Cahill LS, Gamble J.L. et al. Malaria in pregnancy alters L-arginine bioavailability and placental vascular development. *Sci Transl Med*. 2018;10(431):eaan6007.
25. McNeal CJ, Meininger CJ, Wilborn CD, Tekwe CD, Wu G. Safety of dietary supplementation with arginine in adult humans. *Amino Acids*. 2018;50(9):1215-29. doi: 10.1007/s00726-018-2594-7.
26. Menichini D, Feliciello L, Neri I, Facchinetti F. L-Arginine supplementation in pregnancy: a systematic review of maternal and fetal outcomes. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2023;36(1):2217465. doi: 10.1080/14767058.2023.2217465.
27. Monari F, Menichini D, Pignatti L, Basile L, Facchinetti F, Neri I. Effect of L-arginine supplementation in pregnant women with chronic hypertension and previous placenta vascular disorders receiving Aspirin prophylaxis: a randomized control trial. *Minerva Obstet Gynecol*. 2021;73(6):782-9. doi: 10.23736/S2724-606X.21.04827-2.
28. Monari F, Spano F, Bascio L, Banchelli F, Neri I, Bertucci E, Ferrari F, et al. First-trimester prediction model for placental vascular disorders: An observational prospective study. *Pregnancy Hypertens*. 2022;28:35-40. doi: 10.1016/j.preghy.2022.02.002.
29. Nanetti L, Giannubilo SR, Raffaelli F, Curzi CM, Vignini A, Moroni C, et al. Nitric oxide and peroxynitrite platelet levels in women with small-for-gestational-age fetuses. *BJOG*. 2008;115(1):14-21. doi: 10.1111/j.1471-0528.2007.01567.x.
30. Neri I, Blasi I, Facchinetti F. Effects of acute L-arginine infusion on non-stress test in hypertensive pregnant women. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2004;16(1):23-6. doi: 10.1080/14767050412331282266.
31. Zhu Q, Yue X, Tian QY, Saren G, Wu MH, Zhang Y, Liu TT. Effect of L-arginine supplementation on blood pressure in pregnant women: a meta-analysis of placebo-controlled trials. *Hypertens Pregnancy*. 2013;32(1):32-41. doi: 10.3109/10641955.2012.697952.
32. Neri I, Monari F, Sgarbi L, Berardi A, Masellis G, Facchinetti F. L-arginine supplementation in women with chronic hypertension: impact on blood pressure and maternal and neonatal complications. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2010;23(12):1456-60. doi: 10.3109/14767051003677962.
33. Petrella E, Pignatti L, Neri I, Facchinetti F. The L-arginine/nitric oxide pathway is impaired in overweight/obese pregnant women. *Pregnancy Hypertens*. 2014;4(2):150-5. doi: 10.1016/j.preghy.2014.01.001.
34. Piskun AO, Konkov DG, Litvinov SK. The characteristics of placental angiogenesis-related markers in early and late preeclampsia. In: The proceedings of the 28th European Congress of Perinatal Medicine ECPM; 2022 June 22-25; Lisbon. Lisbon: 2022, p. 73-4. doi: 10.13140/RG.2.2.28555.98086.
35. Page MJ, Joanne EM, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, Larissa S, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic review. *BMJ*. 2021;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71.
36. Rakhanova Y, Almawi WY, Aimagambetova G, Riethmacher D. The effects of sildenafil citrate on intrauterine growth restriction: a systematic review and meta-analysis. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2023;23(1):409. doi: 10.1186/s12884-023-05747-7.
37. Rana S, Lemoine E, Granger JP, Karumanchi SA. Preeclampsia: pathophysiology, challenges, and perspectives. *Circ Res*. 2019;124(7):1094-112. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.118.313276.
38. Reis de Carvalho C, Bigotte Vieira M, Costa J, Vaz Carneiro A. Analysis of the Cochrane Review: Antiplatelet Agents for Preventing Pre-Eclampsia and Its Complications. *Cochrane Database Syst Rev*. *Acta Med Port*. 2021;34(12):810-14. doi: 10.20344/amp.15995.
39. Rytlewski K, Olszanecki R, Lauterbach R, Grzyb A, Kiec-Wilk B, Dembinska-Kiec A, et al. Effects of oral L-arginine on the pulsatility indices of umbilical artery and middle cerebral artery in preterm labor. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2008;138(1):23-8. doi: 10.1016/j.ejogrb.2007.06.024.
40. Sakowicz A, Braleska M, Rybak-Krzyszowska M, Grzesiak M, Pietrucha T. New ideas for the prevention and treatment of preeclampsia and their molecular inspirations. *Int J Mol Sci*. 2023;24(15):12100. doi: 10.3390/ijms241512100.
41. Schulman SP, Becker LC, Kass DA, Champion HC, Terrin ML, Forman S, et al. L-arginine therapy in acute myocardial infarction: the Vascular Interaction With Age in Myocardial Infarction (VINTAGE MI) randomized clinical trial. *JAMA*. 2006;295(1):58-64. doi: 10.1001/jama.295.1.58.
42. Sigo I. *Disordini Ipertensivi in Gravidanza: Classificazione, Diagnosi e Terapia. Raccomandazioni di Buona Pratica Clinica AIPE (Associazione Italiana Preeclampsia)* [Internet]. 2020. Available from: https://www.sigo.it/wp-content/uploads/2020/11/Raccomandazioni-AIPE-Disordini_Ipertensivi_Gravidanza.pdf.
43. Singh S, Singh A, Sharma D, Singh A, Narula MK, Bhattacharjee J. Effect of L-Arginine on Nitric Oxide Levels in Intrauterine Growth Restriction and its Correlation with Fetal Outcome. *Indian J Clin Biochem*. 2015;30(3):298-304. doi: 10.1007/s12291-014-0450-4.
44. So S, Yamaguchi W, Murabayashi N, Miyano N, Tawara F, Kanayama N. Beneficial effect of L-arginine in women using assisted reproductive technologies: a small-scale randomized controlled trial. *Nutr Res*. 2020;82:67-73. doi: 10.1016/j.nutres.2020.08.008.
45. Tang J, Zhang Y, Zhang Z, Tao J, Wu J, Zheng Q, et al. Specific dilation pattern in placental circulation and the NO/sGC role in preeclampsia placental vessels. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023;14:1182636. doi: 10.3389/fendo.2023.1182636.
46. Tyymi JS, Kaartokallio T, Lokki AJ, Jääskeläinen T, et al. Genetic risk factors associated with preeclampsia and hypertensive disorders of pregnancy. *JAMA Cardiol*. 2023 Jul 1;8(7):674-83. doi: 10.1001/jamacardio.2023.1312.
47. Vadillo-Ortega F, Perichart-Perera O, Espino S, Avila-Vergara MA, Ibarra I, Ahued R, et al. Effect of supplementation during pregnancy with L-arginine and antioxidant vitamins in medical food on pre-eclampsia in high risk population: randomised controlled trial. *BMJ*. 2011;342:d2901. doi: 10.1136/bmj.d2901.
48. Viveka M, Chaturvedula L, Ram AK, Vairappan B. Placental expression of striatin & endothelial nitric oxide synthase in women with & without pre-eclampsia. *Indian J Med Res*. 2023;157(4):345-52. doi: 10.4103/ijmr.IJMR_1839_20.
49. Winer N, Branger B, Azria E, Tsatsaris V, Philippe HJ, Rozé JC, et al. L-Arginine treatment for severe vascular fetal intrauterine growth restriction: a randomized double-blind controlled trial. *Clin Nutr*. 2009;28(3):243-8. doi: 10.1016/j.clnu.2009.03.007.
50. Xu L, Wang X, Wang C, Li W, Liu H. L-arginine supplementation improved neonatal outcomes in pregnancies with hypertensive disorder or intrauterine growth restriction: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Nutr*. 2022;41(7):1512-22. doi: 10.1016/j.clnu.2022.05.014.

Стаття надійшла до редакції 02.08.2023. – Дата першого рішення 09.08.2023. – Стаття подана до друку 12.09.2023

Рівень глюкози в амніотичній рідині як доклінічний маркер хоріоамніоніту

О. С. Загородня¹, В. В. Біла², М. І. Антонюк¹, К. В. Тимошук¹

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

² КНП «Перинатальний центр м. Києва»

У статті представлено результати дослідження, проведеного з метою вивчення концентрації глюкози в амніотичній рідині як потенційного раннього індикатора запального процесу у плодових оболонках. Основна увага була зосереджена на аналізі перебігу вагітності та пологів у жінок із передчасним розривом плодових оболонок (ПРПО) під час доношених і передчасних пологів за рівнями глюкози у навколоплідних водах. Сьогодні в усьому світі широко практикується очікувальний підхід у випадках ПРПО.

Мета дослідження: визначення рівня глюкози в амніотичній рідині як преклінічного маркера хоріоамніоніту.

Матеріали та методи. Залежно від вимірної концентрації глюкози в амніотичній рідині при розриві плодових оболонок та терміну їхнього розриву 97 вагітних було розподілено на чотири групи.

До I і II груп увійшли жінки із ПРПО у термінах від 24 до 36 тиж і 6 днів. У I групі було 34 вагітні з визначеною концентрацією глюкози в амніотичній рідині більше 0,5 ммоль/л, а у II групі – 15 вагітних із зазначеним показником менше 0,5 ммоль/л.

До III і IV груп увійшли вагітні з ПРПО при доношеній вагітності (після 37 тиж). У III групі було 34 пацієнтки з амніотичною концентрацією глюкози більше 0,5 ммоль/л, а у IV групі – 14 вагітних із зазначеним показником менше 0,5 ммоль/л.

У всіх групах було проаналізовано подальший перебіг вагітності, час, який пройшов від розриву оболонок до початку пологів, необхідність індукції пологів, гіпертермію до початку пологів, відхилення від нормального перебігу пологів (гіпертермія, дистрес плода під час пологів, слабкість пологової діяльності) та частоту оперативного розродження.

Результати. Дослідженням встановлено, що у жінок з концентрацією амніотичної глюкози нижче 0,5 ммоль/л на момент госпіталізації частіше констатували гіпертермію до та під час пологів. Гіпертермія найчастіше спостерігалася протягом перших 12 год після розриву мембрани. Крім того, ці жінки були більш схильні до серйозних ускладнень пологів, таких, як дистрес плода, слабкість пологової діяльності та високий ризик необхідності оперативного розродження.

Висновки. 1. Зниження рівня глюкози в амніотичній рідині менше 0,5 ммоль/л пов'язане з більш частими клінічними проявами амніотичної інфекції (20% при недоношеній вагітності та 14,8% при доношеній вагітності), ніж у групах з вмістом глюкози більше 0,5 ммоль/л (8,8% при недоношеній вагітності та 5,9% – при доношеній; $p \leq 0,05$). 2. Серед пацієнток із вмістом глюкози в амніотичній рідині менше 0,5 ммоль/л частіше виявляли лабораторні прояви інтраамніотичної інфекції (40% при недоношеній вагітності та 42,5% – при доношеній), ніж серед вагітних з вмістом глюкози більше 0,5 ммоль/л (20% як при доношеній, так і недоношеній вагітності; $p \leq 0,05$). 3. Визначення рівня глюкози у навколоплідних водах можна розглядати як доступний метод доклінічної діагностики хоріоамніоніту для індивідуального вибору тактики ведення за передчасного розриву плодових оболонок, що особливо важливо при недоношеній вагітності.

Ключові слова: передчасний розрив плодових оболонок, глюкоза, хоріоамніоніт, гіпертермія під час пологів, передчасні пологи.

Glucose level in amniotic fluid as a preclinical marker of chorioamnionitis

O. S. Zahorodnia, V. V. Bila, M. I. Antoniuk, K. V. Tymoschuk

The article presents the results of a study amniotic glucose concentration as a potential early indicator of the inflammatory process in the fetal membranes. The main focus was on the analysis of the features of pregnancy and labor in women with premature rupture of membranes (PROM) during full-term and preterm labor according to amniotic fluid glucose levels. Currently, the expectant approach in cases of PROM is widely practiced throughout the world.

The objective: to estimate the glucose level in the amniotic fluid as a preclinical marker of chorioamnionitis.

Materials and methods. Depending on the glucose concentration in the amniotic fluid at the time of rupture of membranes and the term of rupture of membranes, 97 pregnant women were divided into 4 groups.

I and II groups consisted of women with PROM between 24 and 36 weeks and 6 days. In the I group there were 34 pregnant women with a glucose concentration in the amniotic fluid of more than 0.5 mmol/l, and in the II group – 15 pregnant women with the indicator of less than 0.5 mmol/l.

III and IV groups included pregnant women with PROM at full-term pregnancy (after 37 weeks). In the III group there were 34 patients with an amniotic glucose concentration of more than 0.5 mmol/l, and in the IV – 14 pregnant women with the indicator of less than 0.5 mmol/l.

In all groups, the further course of pregnancy, the time period from the rupture of membranes to the beginning of labor, the need for induction of labor, hyperthermia before the beginning of labor, deviations from the normal course of labor were analyzed (hyperthermia, fetal distress in labor, uterine weakness) and the frequency of operative delivery.

Results. The study determined that women with an amniotic glucose concentration below 0.5 mmol/l at the time of hospitalization were more likely to have hyperthermia before and during childbirth. Hyperthermia was most often observed

during the first 12 hours after membrane rupture. In addition, these women were more prone to serious birth complications, such as fetal distress, weak labor, and a greater likelihood of needing an operative delivery.

Conclusions. 1. A decreased amniotic glucose level less than 0.5 mmol/l is associated with more frequent clinical manifestations of amniotic infection (20% in preterm pregnancies and 14.8% – in full-term pregnancies) than in groups with a glucose content of more than 0.5 mmol/l (8.8% in preterm pregnancies and 5.9% – in full-term pregnancies, $p \leq 0.05$). 2. Among patients with a glucose content in amniotic fluid less than 0.5 mmol/l, laboratory manifestations of intra-amniotic infection were detected more often (40% in preterm pregnancies and 42.5% in full-term pregnancies) than among pregnant women with a glucose content of more than 0.5 mmol/l (20% in both full-term and preterm pregnancies, $p \leq 0.05$). 3. Determination of the glucose level in amniotic fluid can be considered as an available method of preclinical diagnosis of chorioamnionitis for the individual choice of management tactics in case of premature rupture of the amniotic membranes, which is especially important in premature pregnancy.

Keywords: premature rupture of membranes, glucose, chorioamnionitis, hyperthermia in childbirth, premature birth.

Передчасний розрив плодових оболонок (ПРПО) є ускладненням, яке виникає під час близько 11% всіх вагітностей [1]. Частота цього ускладнення суттєво залежить від гестаційного віку. У недоношених вагітностях частота ПРПО досягає 51%, а в екстремально недоношених вагітностях (до 28 тиж) – навіть 82%. У цьому контексті залишаються актуальними питання – причини розриву плодових оболонок до початку пологів та можливості його запобігання, а також раціональна тактика ведення [2]. Серед етіологічних факторів розглядають генетично зумовлені особливості з'єднувальної тканини [3].

У пацієток з ПРПО спостерігається підвищена концентрація фетуну – особливого типу інтерлейкіну – у навколійдних водах, який відповідає за відкладення кальцію у тканинах. Надмірна кальцифікація оболонок призводить до зниження їхньої еластичності, що збільшує ймовірність розриву до початку пологів [4, 5].

Розвиток науки відкрив нову еру з вивченням ролі генів і їхнього поліморфізму у патогенезі різних станів і захворювань. Наприклад, була продемонстрована роль поліморфізму генів ферментів групи глутатіон-S-трансферази у підвищенні частоти ПРПО. Поясненням цієї закономірності є участь генів у процесах антиоксидантного захисту, порушення якого також призводить до зниження еластичності плодових оболонок [6].

Найбільш популярна теорія патогенезу ПРПО базується на інфікуванні нижнього полюса плідного яйця, у процесі запальної відповіді на яке активуються ферменти, що руйнують амніотичні оболонки. Така теорія дозволяє лікарям визначити лікувальну тактику – антибактеріальну терапію з моменту виявлення розриву оболонок при недоношеній вагітності і спостереження за доношеними новонародженими з передродовим розривом оболонок з урахуванням високого ризику інфікування [7,8].

Однак у пацієток таке пояснення викликає більше запитань, ніж відповідей. Вони хочуть знати, яка саме інфекція спричинила розрив оболонок, чи вона належить до захворювань, що передаються статевим шляхом, і чому цю інфекцію не виявили і не лікували під час звичайного передродового спостереження. Отже, використання терміну “інфекція”, який зрозумілий для лікарів і пацієток, може призвести до тривалих обговорень. З медичного погляду, питання про джерело інфікування нижнього полюса плідного яйця потребує додаткового дослідження [9].

Наприклад, у дослідженні M. Bonasoni et al. (2021) було описано клінічний випадок ПРПО на 22-у тиждень з подальшим мертвонародженням. У плаценті, вусі та носоглотці новонародженого було виявлено чисту культуру *Kingella kingae* – представника родини *Neisseriaceae*. Цей збудник часто знаходять на шкірі дітей до 4 років, переважно як безсимптомний носій, але іноді він може спричиняти артрит, остеомієліт, ендокардит. Автори зазначають, що не було описаних випадків колонізації цим збудником піхви, тому шлях інфікування в описаному випадку, ймовірно, був гематогенним.

Цей клінічний випадок свідчить, що джерело інфікування амніона може бути цілком неочікуваним [10].

Питання раціонального ведення пацієток з ПРПО є актуальним. Дослідження 60-х років ХХ століття продемонстрували, що пролонгування вагітності понад 24 год після розриву плодових оболонок супроводжується значним збільшенням ризику материнських та неонатальних ускладнень [11, 12]. Наприклад, у 1965 р. L. Lanier et al. повідомили, що тривалість часу від розриву оболонок до пологів понад добу збільшує ризик материнських інфекційних ускладнень на 28% і неонатальної смерті на 6,1% [13].

Ці дані лягли в основу поняття «тривалий безводний період», якого акушери-гінекологи бояться до сьогодні і яке призвело до багатьох непотрібних кесаревих розтинів. Пізніші дослідження критично оцінили ці дані, оскільки не були ураховані термін вагітності, а також відсутність антибіотиків з відомою ефективністю і безпекою використання під час вагітності у ті роки.

Сьогодні більшість керівництв рекомендують використовувати стратегію очікування, яка має різні цілі для доношеної і недоношеної вагітності. Під час вагітності від 37 тиж і більше рішення відкласти індукцію пологів на 24 год після розриву плодових оболонок зумовлено ймовірністю самостійного початку пологів, яка становить 90%. До 37 тиж стратегія очікування має на меті досягнення максимальної зрілості плода, але реалізується під контролем показників запального процесу і застосуванням антибактеріальних препаратів широкого спектра дії [14–16].

Основним показанням для відміни стратегії очікування є поява клінічних і лабораторних критеріїв хоріоамніоніту, значущість кожного з них і їхніх комбінацій є умовною. Наприклад, рекомендації Національного інституту охорони здоров'я та удоско-

налення медичного обслуговування (Велика Британія; National Institute of Health and Care Excellence – NICE) застерігають від ізольованого використання лейкоцитозу та підвищеного рівня С-реактивного білка у якості критерію хоріоамніоніту [17].

Крім відсутності загальноприйнятих критеріїв початку хоріоамніоніту, слід підкреслити можливість розриву плодових оболонок як наслідку запального процесу в амніоні. Такі дані могли б значно поліпшити стратегію ведення пацієнок з ПРПО.

Мета дослідження: визначення рівня глюкози в амніотичній рідині як преклінічного маркера хоріоамніоніту.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Для досягнення мети виконано проспективне когортне дослідження. Обстежено 97 жінок з ПРПО, які були госпіталізовані у Перинатальний центр м. Києва протягом 2020 року. Для включення у дослідження час від розриву оболонок до госпіталізації не повинен був перевищувати 6 год.

У всіх пацієнок був узятий зразок амніотичної рідини (3–5 мл) під час огляду шийки матки за допомогою стерильної піпетки. У цьому зразку було виміряно концентрацію глюкози за допомогою біохімічного аналізатора Ексан ГМ з реактивним комплектом тої самої фірми. Залежно від вимірної концентрації глюкози та терміну розриву оболонок, пацієнтки були розподілені на чотири групи.

До I і II груп увійшли жінки з передчасним розривом оболонок у термінах від 24 до 36 тиж і 6 днів. У I групі було 34 вагітні з визначеною концентрацією глюкози в амніотичній рідині більше 0,5 ммоль/л, а у II групі – 15 вагітних із зазначеним показником менше 0,5 ммоль/л.

До III і IV груп включено вагітних з ПРПО при доношеній вагітності (після 37 тиж). У III групі було 34 пацієнтки з амніотичною концентрацією глюкози більше 0,5 ммоль/л, а у IV групі – 14 вагітних із зазначеним показником менше 0,5 ммоль/л.

У всіх групах було проаналізовано подальший перебіг вагітності, час, який пройшов від розриву оболонок до початку пологів, необхідність індукції пологів, гіпертермію до початку пологів, відхилення від нормального перебігу пологів (гіпертермія, дистрес плода під час пологів, слабкість пологів) та частоту оперативного розродження, а також частоту констатації хоріоамніоніту. Крім того, на лабораторному рівні були досліджені маркери запального процесу,

такі, як лейкоцитоз (кількість лейкоцитів більше 12×10^9 /л), вміст паличкоядерних лейкоцитів більше 5% у крові та С-реактивного білка більше 0,5 мг/л у сироватці крові.

Гіпертермію під час пологів чи до початку пологової діяльності визначали як одноразове підвищення температури тіла до 39°C або дворазове визначення температури тіла 38 – $38,9^\circ\text{C}$ з інтервалом 30 хв, згідно з рекомендаціями Американської колегії акушерів-гінекологів «Ведення інтраамніотичної інфекції» (2017) [18]. За тим же джерелом визначали критерії хоріоамніоніту – підвищення температури тіла, лейкоцитоз більше 12×10^9 , або гнійні піхвові виділення, або тахікардія плода, та гістологічні ознаки запалення у посліді. Отримані результати були порівняні між групами з аналізом достовірності за допомогою критерію кутового перетворення.

Дослідження було обговорено на засіданні Етичної комісії НМУ імені О. О. Богомольця (протокол № 163 від 7.11.2022 р.) і отримало схвалення.

РЕЗУЛЬТАТИ ОБСТЕЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У всіх вагітних з ПРПО проводять моніторинг температури тіла як першої клінічної ознаки хоріоамніоніту. Слід зауважити, що абсолютна більшість випадків гіпертермії до початку пологів в усіх групах були зареєстровані протягом перших 12 год після розриву оболонок (табл. 1).

Серед 49 пацієнок з ПРПО при недоношеній вагітності гіпертермія до початку пологів була зареєстрована у 8 (16,3%) жінок, серед 48 з доношеною – у 12 (25%) жінок. Ці дані відповідають світовим цифрам, які свідчать про коливання частоти розвитку хоріоамніоніту на фоні передчасного розриву оболонок від 13% до 25% [14].

Різницю між групами доношеної і недоношеної вагітності, ускладненої ПРПО, можна пояснити різною тактикою ведення. У випадку недоношеної вагітності антибактеріальну терапію призначають одразу при встановленні розриву амніотичних оболонок, а під час вибору очікувальної тактики при веденні доношеної вагітності – лише у випадку появи ознак запальної реакції. Ця різниця не може бути підставою для змін діючих протоколів ведення передчасного розриву оболонок передусім через незначну вибірку.

Набагато більш значущою була різниця у частоті реєстрації гіпертермії між групами I і II, а також III і IV (табл. 2). Так, за недоношеної вагітності частота

Таблиця 1

Ускладнення вагітності в обстежених пацієнок, n (%)

Показник	I група, n=34	II група, n=15	III група, n=34	IV група, n=14
Гіпертермія до початку пологової діяльності	2 (5,9)*	6 (40,0)	3 (8,8) ^β	9 (64,3)
Гіпертермія у перші 12 год від початку розриву оболонок	1 (2,9)*	4 (26,7) ^α	2 (5,9) ^β	6 (42,9)
Клінічна картина хоріоамніоніту до початку пологової діяльності	1 (2,9)*	2 (13,3)	1 (2,9) ^β	2 (14,3)
Необхідність індукції пологів	17 (50,0)*	3 (20,0)	10(29,4)	4 (28,5)

Примітки: * – відмінності вірогідні при порівнянні I та II груп; ^β – відмінності вірогідні при порівнянні III та IV груп;

^α – відмінності вірогідні при порівнянні II та IV груп.

Ускладнення пологів в обстежених пацієнток, n (%)

Показник	I група, n=34	II група, n=15	III група, n=34	IV група, n=14
Гіпертермія під час пологів	3 (8,8)*	3 (20,0)	3 (5,9) ^β	2(14,8)
Дистрес плода під час пологів	2 (5,8)*	2 (13,3) ^α	7 (20,6)	4 (28,6)
Слабкість пологової діяльності	1 (2,9)	-	1 (2,9)	-
Розродження шляхом кесарева розтину	3 (8,8)	2 (13,3) ^α	5(29,4)	2 (28,5)
Розродження шляхом вакуумекстракції плода	-	-	3 (5,9)	2 (14,8)

Примітки: * – відмінності вірогідні при порівнянні I та II груп; ^β – відмінності вірогідні при порівнянні III та IV груп; ^α – відмінності вірогідні при порівнянні II та IV груп.

гіпертермії у разі вмісту глюкози в амніотичній рідині менше критичного становила 40%, у групі з нормальним вмістом глюкози – лише 5,8%. У групах з доношеною вагітністю ця різниця була ще більшою – 64,3% проти 8,8%.

Той факт, що в абсолютній більшості гіпертермію реєстрували протягом перших 12 год після розриву оболонки, свідчить про вже існуючий запальний процес в амніоні, частота цього явища була значно вище у пацієнток з низьким вмістом глюкози у навколоплідних водах. Ранній початок гіпертермії свідчить про наявність хоріоамніоніту у момент розриву оболонки.

Згідно з прийнятими критеріями, діагноз хоріоамніоніту встановлюють при поєднанні гіпертермії та лабораторних показників запального процесу. Оскільки підвищення температури тіла на тлі ПРПО є показанням до розродження, а динаміка лабораторних показників може відставати від клінічних проявів запального процесу. Усі критерії хоріоамніоніту були виявлені лише у 6 учасниць дослідження. З них 4 (2 – з доношеною вагітністю, 2 – з недоношеною) під час госпіталізації мали знижену концентрацію глюкози в амніотичній рідині.

Максимальна частота необхідності індукції пологів була зареєстрована у I групі – вагітні з ПРПО при недоношеній вагітності і з нормальним вмістом глюкози в амніотичній рідині. Індукцію пологів застосовували за досягнення терміну 37 тиж. Також її застосовували до досягнення цього терміну у разі появи запальних ознак і у разі погіршення стану плода.

Однак для недоношених вагітностей слід відзначити, що при низькій концентрації глюкози необхідність індукції пологів була меншою, ніж при нормальному її вмісті. Безумовно, запальний процес в амніоні сприяв початку пологової діяльності. У групах доношеної вагітності частота індукції пологів

була трохи нижчою, на цей показник не впливає вміст глюкози в амніотичній рідині.

Гіпертермія під час пологів (тут ураховано випадки, коли температура тіла підвищувалась вперше під час пологів) не мала значних відмінностей у групах з різною концентрацією глюкози в амніотичній рідині, проте все ж спостерігалась частіше у жінок зі зниженим показником. Трохи частіше гіпертермію під час пологів реєстрували при недоношеній вагітності, ніж при доношеній.

Дистрес плода як ускладнення пологів зафіксували значно частіше при доношеній вагітності, ніж при недоношеній, у випадку передчасних пологів – частіше на тлі низької концентрації глюкози у навколоплідних водах. Запальний процес у хоріоні змінює метаболізм плода, підвищуючи його потреби у кисні, що, власне, і є причиною зниження вмісту глюкози в амніотичній рідині. Збільшена потреба у кисні порушує адаптацію плода до пологової діяльності, результатом чого стає фіксація дистресу плода. Відповідно більш часто виникала необхідність оперативного розродження.

За даними, наведеними у табл. 3, було виявлено лабораторні ознаки запальної реакції у великій частині пацієнток з ПРПО. Хоча статистично недостовірна, але спостерігається тенденція до підвищення цієї частоти у групах передчасних пологів, що пов'язано з більш тривалою очікуваною стратегією. Однак зафіксовано статистично значущу різницю між групами I і III, а також II і IV щодо підвищеного рівня лейкоцитів і їхніх молодих форм.

З табл. 4 видно, що зниження рівня глюкози в амніотичній рідині є фактором, що у декілька разів збільшує ризик розвитку хоріоамніоніту як при доношеній, так і при недоношеній вагітності. Відносний ризик особливо високий для розвитку запальних

Таблиця 3

Лабораторні показники обстежуваних пацієнток, n (%)

Показник	I група, n=34	II група, n=15	III група, n=34	IV група, n=14
Лейкоцитоз $\geq 12 \times 10^9/\text{л}$	7 (20,5)	6 (40,0)*	8 (23,5)	6 (42,9) ^β
Вміст паличкоядерних лейкоцитів $\geq 5\%$	9 (26,4)	8(53,3)*	7 (20,5)	6 (42,9) ^β
C-реактивний білок $\geq 0,5 \text{ мг/л}$	7 (20,5)	4 (26,7)	6 (17,6)	4 (28,6)

Примітки: * – відмінності вірогідні при порівнянні I та II груп; ^β – відмінності вірогідні при порівнянні III та IV груп.

Відносний ризик ускладнення вагітності і пологів при концентрації глюкози у навколоплідних водах менше 0,5 ммоль/л (95% довірчий інтервал)

Ускладнення	Недоношена вагітність	Доношена вагітність
Гіпертермія до початку пологової діяльності	6,9	7,8
Гіпертермія протягом 12 год після розриву навколоплідних оболонок	9,1	7,3
Клінічна картина хоріоамніоніту до початку пологової діяльності	4,5	4,8
Гіпертермія	2,7	1,6

проявів до початку пологів, а максимальний – для гіпертермії протягом перших 12 год після розриву плодних оболонок до 34 тиж вагітності.

Отримані дані свідчать, що знижений рівень глюкози в амніотичній рідині є корисним і чутливим індикатором для діагностики хоріоамніоніту під час госпіталізації і вибору тактики ведення пацієнток з ПРПО.

Перші дані про зниження рівня глюкози в амніотичній рідині під час вагітності з патологією були опубліковані у 1974 р. Тоді А. Draz та І. Kuvac, проводячи амніоцентез у волонтерок, зафіксували, що рівень глюкози швидко знижується у період від 12 до 28 тиж і продовжує знижуватися в інтервалі 28–32 тиж, а потім залишається стабільним при нормальній вагітності. За ускладнень вагітності, таких, як плацентарна дисфункція, дистрес плода і народження дитини з низькими балами за шкалою Апгар, рівень глюкози в амніотичній рідині також знижується [19].

У 1991 р. В. Kirshon та інші дослідники встановили, що у пацієнток з ПРПО, у яких потім розвинулася запальна реакція, концентрація глюкози в амніотичній рідині була значно нижчою (менше 0,5 мг/л). Крім того, у всіх пацієнток з концентрацією глюкози менше 1 мг/л були позитивні тести на бактерії та лейкоцити при мікроскопії рідини. У двох пацієнток з нормальною концентрацією глюкози не фіксували запальної реакції, але були позитивні тести. З цих даних автори припустили, що вимірювання рівня глюкози в амніотичній рідині є чутливим прогностичним фактором [20].

У 1993 р. R. Romero та інші дослідники порівняли чутливість і специфічність різних маркерів для прогнозування запального процесу. Вони зазначали, що зниження рівня глюкози в амніотичній рідині менше 1,4 мг/л дозволяє прогнозувати з чутливістю 81,8% виявлення чистої культури мікроорганізмів та вмісту лейкоцитів більше 30 у полі зору [21].

У 2020 р. М. Caserovsky та його колеги висловили нову думку про роль рівня глюкози в амніотичній рідині. Вони виявили, що зниження рівня глюкози є характерним явищем як при хоріоамніоніті, підтвердженному бактеріологічними дослідженнями, так і при стерильному запальному процесі. Дослідники встановили, що критичним рівнем глюкози в амніотичній рідині для діагностики хоріоамніоніту є 1 мг/л (0,56 ммоль/л) [22].

Сьогодні існують інші маркери для передклінічної діагностики хоріоамніоніту, проте їхнє рутинне використання обмежене складністю і високою вар-

тістю дослідження, а також відсутністю доказових даних щодо їхньої точності. Один з таких маркерів – це людський β-дефензин-3 (HBD-3), який є потужним фактором протизапального захисту [23]. Дослідження продемонстрували, що його рівень в амніотичній рідині підвищується при клінічних проявах хоріоамніоніту, незалежно від того, чи відбувся передчасний розрив плодних оболонок, чи пологи відбулися спонтанно з непошкодженими оболонками.

Ще одним популярним маркером хоріоамніоніту є рівень інтерлейкіну-6. Дослідження А. Leafos-Miranda та його колег (2021), засновані на даних 452 амніоцентезів, встановили, що рівень інтерлейкіну-6 понад 2,6 нг/мл асоціюється з легкими формами хоріоамніоніту, а рівень понад 11,3 нг/мл – з його тяжким перебігом. Дослідники також виявили зв'язок між рівнем інтерлейкіну-6 і негативними перинатальними результатами [24].

Ще одним фактором такого роду є адипонектин. Він виробляється адипоцитами, тобто жировими клітинами, і відіграє важливу роль у регуляції запальних процесів та імунної відповіді. Рівень цієї молекули в амніотичній рідині зростає зі збільшенням терміну вагітності, але за наявності хоріоамніоніту він значно вищий, ніж без нього. Додаткові дослідження необхідні для більш глибокого розуміння ролі адипонектину у цьому запальному процесі та можливості його використання як потенційного біомаркера для діагностики та прогнозування хоріоамніоніту [25].

ВИСНОВКИ

1. Зниження рівня глюкози в амніотичній рідині менше 0,5 ммоль/л пов'язане з більш частими клінічними проявами амніотичної інфекції (20% при недоношеній вагітності та 14,8% – при доношеній вагітності), ніж у групах з вмістом глюкози більше 0,5 ммоль/л (8,8% при недоношеній вагітності та 5,9% – при доношеній; $p \leq 0,05$).

2. У пацієнток із вмістом глюкози в амніотичній рідині менше 0,5 ммоль/л частіше виявляли лабораторні прояви інтраамніотичної інфекції (40% при недоношеній вагітності та 42,5% – при доношеній), ніж у вагітних з вмістом глюкози більше 0,5 ммоль/л (20% як при доношеній, так і недоношеній вагітності; $p \leq 0,05$).

3. Визначення рівня глюкози у навколоплідних водах можна розглядати як доступний метод доклінічної діагностики хоріоамніоніту для індивідуального вибору тактики ведення у разі передчасного розриву плодних оболонок, що особливо важливо при недоношеній вагітності.

Відомості про авторів

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

ORCID: 0000-0003-0424-8380

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

ORCID: 0000-0002-3139-2313

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

ORCID: 0000-0002-7159-784X

Тимошук Катерина Володимирівна – акушер-гінеколог, КНП «Перинатальний центр м. Києва»

ORCID: 0009-0004-3932-1896

Information about the authors

Zahorodnia Oleksandra S. – MD, PhD, DSc, Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology № 1, National Medical University named by O. Bogomolets, Kyiv; tel: (050) 687-32-68. E-mail: gyner2007@gmail.com

ORCID: 0000-0003-0424-8380

Bila Viktoriya V. – MD, PhD, Director of the Communal Non-Commercial «Enterprise Perinatal Center of Kyiv»

ORCID: 0000-0002-3139-2313

Antonyuk Maryana I. – MD, Assistant of Professor, Department of Obstetrics and Gynecology № 1, National Medical University name by O. Bogomolets, Kyiv

ORCID: 0000-0002-7159-784X

Tymoshchuk Kateryna V. – MD, Obstetrician-Gynecologist, Communal Non-Commercial «Enterprise Perinatal Center of Kyiv»

ORCID: 0009-0004-3932-1896

ПОСИЛАННЯ

- Benyuk VO, Korniets NG, Oleshko VF. Premature rupture of fetal membranes in premature pregnancy - a modern view of etiology and pathogenesis. *Health Woman*; 2019;138(12):8-13. doi:10.15574/HW.2019.138.8.
- Mosendz OV. Causes and clinic of very early premature birth. *Women's Reprod Health*. 2021;6(51):44-9.
- Shimada H, Wakiya R, Mansouretal M, Nakashima S. FRI0209 low-dose glucocorticoid could affect adverse pregnancy outcomes, especially in preterm birth, light-for-date newborns, preterm premature rupture of membrane in connective tissue disease patients. *Annal Rheumatic Dis*. 2019;78(2):783-4. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-eular.4633.
- Ventskivska IB, Bila W, Leush SST, Zagorodnya OS. Concentration of fetuine in rainy waters and its role in early development of fruit tunics. *Tauride Med Biol Bull*. 2013;2(11):39-42.
- Lyubomyrska KS, Syusyuka VG, Krut YuYa, Kirilyuk OD, Izbytska NG, Boguslavskaya NY, et al. Non-invasive prognostic markers the risk of premature rupture of the membranes during premature pregnancy. *Women's Reprod Health*. 2022;4(59):23-9.
- Ventskivska IB, Strashko IV, Ventskivskiy KO, Zagorodnia OS. Premature rupture of fetal membranes: new genetic factors and possible pathogenesis of their implementation. *Women's Health*. 2017;(2):26-9.
- MacDonald T, Saurette K. Management of Prelabour Rupture of Membranes at Term. Ontario: Association of Ontario Midwives; 2010. 134 p.
- Leizer JM, Ibrahim AM, Foulke LA, Tauber KA, Feustel P, Zelig CM. Using Middle Cerebral Artery Doppler Ultrasound to Predict Clinical Chorioamnionitis After Preterm Prelabour Rupture of Membranes. *Cureus*. 2023;15(7):e41508. doi: 10.7759/cureus.41508.
- Yu S, Tani H, Chigusa Y, Kawamura Y, Kondoh E, Mandai M, Mogami H. Residual amniotic fluid volume predicts the sealing of preterm prelabour rupture of fetal membranes in the pre- and periviable period. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2023;62(4):543-6. doi: 10.1016/j.tjog.2022.09.016.
- Bonasoni MP, Palicelli A, Dalla DG, Comitini G, Pazzola G, Russello G, et al. Kingella kingae Intrauterine Infection: An Unusual Cause of Chorioamnionitis and Miscarriage in a Patient with Undifferentiated Connective Tissue Disease. *Diagnosics (Basel)*. 2021;11(2):243. doi: 10.3390/diagnostics11020243.
- Lee KN, Park KH, Ahn K, Im EM, Oh E, Cho I. Extracellular matrix-related and serine protease proteins in the amniotic fluid of women with early preterm labor: Association with spontaneous preterm birth, intra-amniotic inflammation, and microbial invasion of the amniotic cavity. *Am J Reprod Immunol*. 2023;90(1):e13736. doi: 10.1111/aji.13736.
- Wojcieszek AM, Stock OM, Flenady V. Antibiotics for prelabour rupture of membranes at or near term. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;(10):CD001807. doi: 10.1002/14651858.
- Lanier L, Scarbrough R, Fillingim D. Incidence of maternal and fetal complications associated with rupture of the membranes before onset of labor. *Am J Obstet Gynecol*. 1965;93:398-404. doi: 10.1016/0002-9378(65)90068-2.
- Ronzoni S, Boucoiran I, Yudin MH, Coolen J, Pylpyjuk C, Melamed N, et al. Guideline No. 430: Diagnosis and management of preterm prelabour rupture of membranes. *J Obstet Gynaecol Can*. 2022;44(11):1193-208.e1. doi: 10.1016/j.jogc.2022.08.014.
- Thomson AJ; Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Care of Women Presenting with Suspected Preterm Prelabour Rupture of Membranes from 24+0 Weeks of Gestation: Green-top Guideline No. 73. *BJOG*. 2019;126(9):e152-e166. doi: 10.1111/1471-0528.15803.
- William ES. Term prelabour rupture of membranes (PROM): Queensland Clinical Guidelines. *QueenslandHealth*. 2018;F18:47-1-V1-R23.
- Chhabra S, Kaira P. Safety of prolonged latency in preterm prelabour rupture of membranes. *Int J Pregn Child Birth*. 2018;4(14):202-07. doi: 10.15406/ipcb.2018.04.00110.
- Intrapartum management of intraamniotic infection. Committee Opinion No. 712. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Obstet Gynecol*. 2017;130:e95-101.
- Drazancic A, Kuvacic I. Amniotic fluid glucose concentration. *Am J Obstet Gynecol*. 1974;120(11):40-8. doi: 10.1016/0002-9378(74)90176-8.
- Kirshon B, Rosenfeld B, Mari G, Belfort M. Amniotic fluid glucose and intraamniotic infection. *Am J Obstet Gynecol*. 1991;164(3):818-20. doi: 10.1016/0002-9378(91)90522-s.
- Romero R, Yoon BH, Mazor M, Gomez R, Diamond MP, Kenney JS, et al. The diagnostic and prognostic value of amniotic fluid white blood cell count, glucose, interleukin-6, and Gram stain in patients with preterm labor and intact membranes. *Am J Obstet & Gynecol*. 1993;169(14):805-16. doi: 10.1016/0002-9378(93)90009-8.
- Kacerovsky M, Holecikova M, Stephan M, Gregor M, Vescicik P, Lesko D, et al. Amniotic fluid glucose level in PPRM pregnancies: a glance at the old friend. *The J Maternal-Fetal & Neonatal Med*. 2022;35(112):2247-59. doi: 10.1080/14767058.2020.1783232.
- Para R, Romero R, Miller D, Panaitescu B, Varrey A, Chaiworapongsa T, et al. Human β -defensin-3 participates in intra-amniotic host defense in women with labor at term, spontaneous preterm labor and intact membranes, and preterm prelabour rupture of membranes. *J Maternal-Fetal & Neonatal Med*. 2020;33(124):4117-32. doi: 10.1080/14767058.2019.1597047.
- Leanos-Miranda A, Nolasco-Leanos AG, Carrillo-Juarez RI, Molina-Perez CJ, Isordia-Salas I, Ramirez-Valenzuela KL. Interleukin-6 in Amniotic Fluid: A Reliable Marker for Adverse Outcomes in Women in Preterm Labor and Intact Membranes. *Fetal Diagnosis Therapy*. 2021;48:313-20. doi: 10.1159/000514898.
- Mazaki-Tovi S, Romero R, Vaisbuch E, Kusanovic JP, Erez O, Mittal P, et al. Adiponectin in amniotic fluid in normal pregnancy, spontaneous labor at term, and preterm labor: A novel association with intra-amniotic infection/inflammation. *J Maternal-Fetal & Neonatal Med*. 2010;23(12):120-30. doi: 10.3109/1476705090302648.

Стаття надійшла до редакції 13.07.2023. – Дата першого рішення 18.07.2023. – Стаття подана до друку 22.08.2023

Значення деяких показників варіабельності серцевого ритму у діагностиці затримки росту плода

I. V. Lakhno¹, O. V. Martynenko², G. Raimondi³, V. I. Shulgin⁴

¹ Харківський національний медичний університет

² Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна

³ Університет Ла Сап'єнца, м. Рим (Італія)

⁴ Національний аерокосмічний університет ім. М. Є. Жуковського «ХАІ», м. Харків

Затримка росту плода (ЗРП) є однією з найбільш серйозних проблем у сучасній перинатології. Ця патологія призводить не лише до погіршення перинатальних наслідків, а й значно підвищує захворюваність у дорослому віці. Відомо, що ЗРП супроводжується його сповільненим «неврологічним дозріванням». Це проявляється у зниженні автономної нервової регуляції за даними вивчення варіабельності серцевого ритму (ВСР) плода.

Мета дослідження: вивчення ВСР у плодів з нормальними біометричними показниками порівняно з аналогічними параметрами на тлі ЗРП.

Матеріали та методи. Було обстежено 47 вагітних, які мали плоди із нормальними біометричними показниками (I група) і 33 пацієнтки із ЗРП (II група). Вивчення ВСР плода проводили шляхом оброблення R–R-інтервалів, отриманих за допомогою неінвазивної електрокардіограми (ЕКГ), що включало такі показники ВСР: STV (short term variations – короткотривалі варіації), LTV (long term variations – довготривалі варіації), AC/DC (acceleration capacity/deceleration capacity – схильність до акцелерацій/схильність до децелерацій), TP (total power – загальна потужність), SI (stress index – стресовий індекс), SDNN (standard deviation of normal to normal intervals – стандартне відхилення середніх значень інтервалів NN), EnRE (ентропія часового ряду), D2 (кореляційна розмірність часового ряду), Z (часова незворотність) і FL (fuzzy logic – показник міри нечіткої логіки, інтегральний показник ВСР).

Результати. Отримані дані свідчать, що показники ВСР плода були знижені у пацієнток із ЗРП. Це свідчить про можливість їхнього застосування у скринінгових програмах щодо порушення внутрішньоутробного живлення і травлення плода. Результати дослідження дають змогу вважати, що здатність до акцелерацій частоти серцевих скорочень певним чином зберігається й на тлі ЗРП. Це може свідчити про дуже давню філогенетичну природу реакції серцевої системи плода на його рухову активність. Проте децелерації, за даними вивчення DC, є характерними для ЗРП. Можливо, що неінвазивна ЕКГ плода може стати корисним додатковим методом дослідження у сучасному арсеналі лікаря перинатальної медицини.

Висновок. Отже, розроблення алгоритмів діагностики ЗРП потребує визначення таких показників ВСР: STV, LTV, DC, TP, SI, SDNN, D2, Z, FL. Ці біофізичні маркери ЗРП можуть бути використані у якості скринінгової програми в умовах відсутності доступу до якісної ультразвукової діагностики або бути цінним доповненням до існуючих перинатальних стратегій.

Ключові слова: затримка росту плода, автономна нервова регуляція, варіабельність серцевого ритму плода, неінвазивна електрокардіограма плода.

The value of some indices of heart rate variability in the diagnosis of fetal growth retardation

I. V. Lakhno, O. V. Martynenko, G. Raimondi, V. I. Shulgin

Fetal growth retardation (FGR) is one of the most serious problems in current perinatology. This pathology leads not only to the deterioration of perinatal outcomes but also significantly increases morbidity during adult life. FGR is known to be featured by its delayed “neurological maturation”. This is manifested in a decrease in autonomic nervous regulation according to the fetal heart rate variability (HRV) scores and indices.

The objective: to study HRV in fetuses with normal biometric indices compared to similar parameters of growth retarded fetuses.

Materials and methods. The 47 pregnant women who had fetuses with normal biometric indices (I group) and 33 patients with fetal growth retardation (II group) were included in the study. The investigation of the fetal HRV was performed by processing the R–R intervals obtained via non-invasive electrocardiogram (ECG) and involved the following indices: STV (short term variations), LTV (long term variations), AC/DC (acceleration capacity/deceleration capacity), TP (total power), SI (stress index), SDNN (standard deviation of normal to normal intervals), EnRE (entropy of the time series), D2 (correlation dimension of the time series), Z (temporary irreversibility) і FL (measure of fuzzy logic, integrated measure of HRV).

Results. The obtained data indicated that the indices of fetal HRV were reduced in the patients with FGR. These indices have utility in screening programs for the detection of fetal intrauterine nutrition and growth disturbances. The results of the study

allow us to believe that the ability to accelerate heart rate patterns is partly preserved even during FGR. This may indicate a very ancient phylogenetic nature of the reaction of the heart system of the fetus to its motile activity. However, decelerations according to the DC were typical for FGR. A non-invasive fetal ECG could become a useful supplementary method in the current methods' spectrum used in perinatal medicine.

Conclusions. Therefore, the development of algorithms for the diagnosis of FGR requires the inclusion of the following HRV indices: STV, LTV, DC, TP, SI, SDNN, D2, Z, and FL. These biophysical markers of FGR can be used as a screening program in conditions of lack of access to high-quality ultrasound diagnostics or be a valuable addition to existing perinatal strategies.

Keywords: fetal growth retardation, autonomic nervous regulation, fetal heart rate variability, non-invasive fetal ECG.

Розвиток автономної нервової регуляції плода поширює свій вплив на систему гемодинаміки, забезпечуючи його трофічні потреби та гомеостаз. Порушення розвитку і дозрівання нервової системи є характерним для затримки росту плода (ЗРП) [1–3]. ЗРП є синдромом, який не лише порушує живлення і травлення в антенатальний період, але й має довготривалі наслідки на стан здоров'я у майбутньому [4].

Гіпотеза «плодового програмування» хвороб дорослого віку пояснює підвищену частоту серцево-судинних захворювань, метаболічних розладів і порушень соціальної поведінки у контингенту пацієнтів, які народилися із ЗРП [5]. Відомо, що рівень розвитку автономної нервової регуляції на тлі ЗРП знижений [6]. Тому вивчення показників варіабельності серцевого ритму (ВСР), які вважають доступним інструментом оцінювання вегетативної функції, може бути перспективним підходом у діагностиці ЗРП.

Безумовно, що використання ультразвукової біометрії та доплерометрії є «золотим стандартом» діагностики ЗРП [7]. Проте апаратура для проведення цього дослідження дуже високоякісна. Також потрібна тривала підготовка сертифікованого спеціаліста у цій галузі. Тому необхідним є пошук альтернативних недорогих методів діагностики ЗРП і моніторингу стану плода. Це особливо важливо в умовах гуманітарної кризи, що виникла внаслідок широкомасштабної агресії росії [8].

На сьогодні для вивчення ВСР використовують як лінійні, так і нелінійні методи. Водночас нелінійність – важлива умова функціонування серцево-судинної системи. Втрата нелінійності, що призводить до пригнічення ВСР, супроводжується однаковими за тривалістю серцевими циклами та появою синусоїдального ритму на кардіотокограмі [9]. При цьому серце функціонує як маятник, що описується лінійною функцією. Це може виникати на тлі дистресу або анемії плода [10].

Останнім часом все більшу увагу приділяють нелінійним методам вимірювання взаємодії між парасимпатичними і симпатичними відділами нервової системи. До них у першу чергу належить метод оцінювання потужності прискорень і уповільнень серцевого ритму (англ. acceleration capacity/deceleration capacity (AC/DC) – схильність до акцелерацій/схильність до децелерацій) на підставі аналізу фазово-випрямлених сигналів [11]. Цей метод оброблення сигналів підходить для аналізу послідовностей $R-R$ -інтервалів, отриманих за допомогою неінвазивної електрокардіографії (ЕКГ) плода. Він дозволяє одержувати достовірні результати навіть за низької амплітуди сигналу і великій кількості артефактів [12, 13].

Часова незворотність є тією фундаментальною властивістю системи, яка визначає обґрунтованість та необхідність застосування нелінійних методів для аналізу динаміки системи. У той самий час аналіз динаміки часу перетворюваних систем цілком може бути обмежений статистичними або спектральними методами, що активно застосовують у власних ВСР [14].

Даних про значення часової незворотності у вигляді показника Z плода на сьогодні ще немає. Складність ВСР описано у даній статті двома параметрами: ентропією – $EnRE$ і хаотичною розмірністю – $D2$ [15, 16]. Існує багато визначень складності, але «одне з найбільш консенсусних полягає у тому, що складність є властивістю кожної системи, яка визначає кількість структурованої інформації» [17].

Безумовно, обрані величини – $EnRE$ і $D2$ не можуть претендувати на повну характеристику складності ВСР. Проте, зважаючи на їхні властивості, це може бути достатнім для поточного розгляду [9, 11]. Нарешті, використання нечіткої логіки (англ. fuzzy logic) – це можливість інкорпорувати різні та не завжди точно визначені дані, які отримують під час спостереження за системою, у єдину математичну модель нечіткого логічного судження про стан системи.

У даному дослідженні визначали рівень належності до нормального стану як кожної з окремих метрик ВСР (часову, частотну і нелінійну), так і ВСР пацієнта у цілому [18]. Цілісний погляд на ВСР можливий лише тоді, коли є технологія, подібна до нечіткої логіки, що дозволяє об'єднати усі використовувані методи та підходи в інтегральне оцінювання.

Мета дослідження: вивчення ВСР у плодів з нормальними біометричними показниками порівняно з аналогічними параметрами на тлі ЗРП.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

У крос-секційному проспективному дослідженні взяли участь 80 вагітних. Було обстежено 47 вагітних, у яких плоди мали нормальні біометричні показники (І група), і 33 пацієнтки із ЗРП (ІІ група).

У І групі 26 жінок мали термін вагітності до 32 тиж, а 21 пацієнтка – більше 32 тиж. У ІІ групі 17 пацієнток мали ЗРП з раннім початком (до 32 тиж вагітності), а 16 – ЗРП з пізнім початком (після 32 тиж вагітності).

Дослідження було виконано у межах науково-дослідницької роботи № 0122U200400 «Розробка апаратури і програмного забезпечення холтерівської системи фетального моніторингу» на базі комунального некомерційного підприємства «Міський перинатальний центр» Харківської міської ради.

Усі пацієнтки були поінформовані про методологію, мету та умови проведення дослідження. Діагноз

ЗРП був встановлений на підставі зниження біометричних показників плода нижче 10-го перцентилі за даними УЗД.

У дослідженні не брали участі жінки з генетичними аномаліями або вадами розвитку плода, багатоплідною вагітністю, інфекційними захворюваннями або іншою тяжкою екстрагенітальною патологією (цукровий діабет, тиреотоксикоз, серцево-судинні, ниркові або печінкові захворювання та ін.).

Середній вік обстежених пацієнток вірогідно не відрізнявся і становив відповідно $26,4 \pm 6,3$ та $28,5 \pm 7,1$ у I та II групах ($p=0,1677$). Індекс маси тіла у жінок з нормальними показниками росту плода був $24,9 \pm 3,5$, а у вагітних із ЗРП – $23,8 \pm 4,1$ ($p=0,2012$). Це свідчило про відсутність метаболічного синдрому у обстежених жінок. Проте паритет суттєво відрізнявся у пацієнток I і II груп – $2,1 \pm 0,5$ і $1,7 \pm 0,6$ відповідно ($p=0,0017$). Тобто першовагітних у II групі було значно більше.

На момент залучення до дослідження жодної гестаційної патології у жінок I групи встановлено не було. А от у вагітних із ЗРП діагностували прееклампсію або гестаційну гіпертензію у 18,2 %, загрозу передчасних пологів – у 9,1 % і анемію легкого ступеня – у 6,1%.

Оцінювання ВСР плода проводили шляхом оброблення R–R-інтервалів, отриманих за допомогою обладнання «Cardiolab Baby Card» (НТЦ «ХАІ Медика», Україна). Реєстрацію ЕКГ плода здійснювали в абдомінальному відведенні протягом 30–60 хв. Вивчали такі показники ВСР [19–24]:

- STV (англ. short term variations – короткотривалі варіації),
- LTV (англ. long term variations – довготривалі варіації),
- AC/DC (англ. acceleration capacity/deceleration capacity – схильність до акцелерацій/схильність до децелерацій),
- TP (англ. total power – загальна потужність),
- SI (англ. stress index – стресовий індекс;
 $SI = AMo (\%) / (2 \times Mo \times Var)$;
- Var = NNmax – NNmin, де AMo – найчастіше значення NN-інтервалу у найвищому стовпчику на гістограмі),
- SDNN (англ. standard deviation of normal to normal intervals – стандартне відхилення середніх значень інтервалів NN),
- EnRE (ентропія часового ряду),
- D2 (кореляційна розмірність часового ряду),
- Z (часова незворотність),
- FL (англ. fuzzy logic – показник міри нечіткої логіки, інтегральний показник ВСР).

Статистичне оброблення результатів було проведено за допомогою пакета програм для медико-біологічних досліджень (IBM SPSS Statistics for Windows, Version 25.0. Armonk, NY: IBM Corp.).

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Отримані дані свідчать, що показники ВСР плода були знижені у пацієнток II групи (таблиця). При цьому наведені зміни були характерними як для ЗРП з раннім, так і пізнім початком. Статистично вірогідні

зміни були зареєстровані для таких показників: STV, LTV, DC, TP, SI, SDNN, D2, Z, FL. Тобто відзначали зменшення як лінійних, так і нелінійних параметрів ВСР плода.

Відомо, що STV і LTV є критеріями вивчення функціонального стану плода за шкалою Dawes–Redman. Значне зниження STV є характерним для дистресу плода [22]. Тому можна вважати це показником погіршення стану плода у пацієнток II групи.

Наявність децелерацій у спокої та у періоди активності плода не є ознакою патології до 26 тиж вагітності. Поява акцелерацій серцевого ритму у відповідь на внутрішньоутробне ворухіння плода є ознакою його «неврологічного дозрівання» у терміні 26 тиж. Саме з цього терміну плід має демонструвати реактивність у нестресовому тесті [23].

Отримані результати дають змогу вважати, що здатність до акцелерацій певним чином зберігається й на тлі ЗРП. Це може свідчити про дуже давню філогенетичну природу реакції серцевої системи плода на його рухову активність. Проте децелерації за даними вивчення DC є характерними для ЗРП. Тому цей показник може мати певне перспективне значення у діагностиці ЗРП.

Як лінійні (SDNN), так і нелінійні (TP) показники загального рівня ВСР були знижені на тлі ЗРП. Це свідчило про пригнічення автономної нервової регуляції у даної категорії плодів і підтверджувало думку про затримку неврологічного розвитку при ЗРП [24–26].

Зниження рівня автономної нервової регуляції призводило до дезадаптації плода і порушення процесів гомеостазу. Його характеризувало значне зростання показника SI, що відображало ступінь переважання активності центральних механізмів регуляції над автономними, значення яких для здорових плодів практично вдвічі вище протягом усієї вагітності [27]. Останнє також свідчило про переважання симпатичних впливів на синусовий вузол серця у плодів II групи.

Зниження рівня параметрів ВСР, які вимірюють непередбачуваність і складність серії R–R-інтервалів (кореляційної розмірності – D2, часової незворотності – Z та інтегрального показника аналізу із використанням нечіткої логіки – FL-score), свідчило про високий ризик фатальних станів у системі. Отримані дані дозволяють вважати, що подальше вивчення ролі цих параметрів у діагностиці ЗРП є досить обґрунтованим. Їх можна застосовувати як доповнення до автономного вегетативного числа мозку плода (fABAS), розробленого вченими з університету м. Єна (Німеччина) [28].

Отримані у дослідженні дані про зниження деяких лінійних і нелінійних показників ВСР на тлі ЗРП свідчать про можливість їхнього застосування у ранній діагностиці шляхом використання скринінгових програм щодо порушення внутрішньоутробного живлення і травлення плода [29–31]. Можливо, що неінвазивна ЕКГ плода може стати корисним додатковим методом дослідження у сучасному арсеналі лікаря перинатальної медицини. Також слід відзначити великі можливості спостереження за станом плода шляхом дистанційного моніторингу за допомогою неінвазивної ЕКГ.

АКУШЕРСТВО

Параметри ВСР плода в обстежених вагітних

Показник	Група обстежених	Середнє значення у терміні < 32 тиж (Aver. Early)	Середнє значення у терміні > 32 тиж (Aver. Late)	Середнє значення	Min	Max	Середнє квадратичне відхилення	Статистична вірогідність (значення р)
STV, мс	I	6,24	8,81	7,08	4,1	17,5	2,87	
	II	3,96	5,2	4,58	2,8	9,4	2,48	0,001*
LTV, мс	I	30,12	39,1	34,22	18,3	55,6	12,8	
	II	24,6	27,0	25,8	9,1	57,0	13,6	0,0060*
AC, мс	I	1,75	2,47	1,95	1,54	4,44	0,81	
	II	1,75	1,51	1,63	0,8	3,1	0,72	0,0727
DC, мс	I	1,97	2,73	2,27	1,43	4,2	0,77	
	II	1,42	1,04	1,23	0,9	2,8	0,73	< 0,0001*
TP, мс ²	I	381	562	453	144	1219	323	
	II	111	198	154	54	412	191	< 0,0001*
SI, ум. од.	I	1185	918	1070	431	1636	374	
	II	2330	2262	2296	778	3100	844	< 0,0001*
SDNN, мс	I	20	23	21	12	35	17	
	II	14	11	13	6	21	14	0,0290*
EnRE, ум. од.	I	1,69	1,86	1,77	1,24	2,39	0,4	
	II	1,57	1,84	1,71	0,91	3,69	0,6	0,5928
D2, ум. од.	I	2,52	2,50	2,51	2,01	3,15	0,45	
	II	2,14	2,125	2,13	1,02	3,05	0,74	0,0056*
Z, ум. од.	I	2,99	3,576	3,28	1,63	5,92	1,09	
	II	6,53	5,89	6,21	1,63	9,45	2,53	< 0,0001*
FL, ум. од.	I	0,607	0,532	0,671	0,223	0,897	0,225	
	II	0,22	0,11	0,16	-0,457	0,534	0,337	< 0,0001*

Примітка. * – Відмінності є статистично вірогідними (p<0,05).

ВИСНОВКИ

Розроблення алгоритмів діагностики затримки росту плода (ЗРП) потребує включення таких показників ВСР: STV, LTV, DC, TP, SI, SDNN, D2, Z, FL. Ці біофізичні маркери ЗРП можуть бути використані у якості скринінгової програми в умовах відсутнос-

ті доступу до якісної ультразвукової діагностики або бути цінним доповненням до існуючих перинатальних стратегій.

Конфлікт інтересів. Автори заперечують жодний конфлікт інтересів.

Відомості про авторів

Лакно Ігор Вікторович – д-р мед. наук, проф., в.о. завідувача, кафедра акушерства та гінекології № 3, Харківський національний медичний університет. *E-mail: iv.lakhno@kmmu.edu.ua*
ORCID: 0000-0002-7914-7296

Мартиненко Олександр Віталійович – д-р фіз.-мат. наук, проф., кафедра гігієни та соціальної медицини, Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна. *E-mail: Alexander.v.martynenko@karazin.ua*
ORCID: 0000-0002-0609-2220

Раймонді Жанфранко – д-р філософії, проф., Римський університет Сапієнца, Італія. *E-mail: gianfrancoraimondi@uniroma1.it*
ORCID: 0000-0002-4136-966X

Шульгін В'ячеслав Іванович – канд. тех. наук, проф., кафедра аерокосмічних радіоелектронних систем, Національний аерокосмічний університет ім. М. Є. Жуковського «Харківський авіаційний інститут». *E-mail: v.shulgin@khai.edu*
ORCID: 0000-0002-4128-8085

Information about the authors

- Lakhno Igor V.** – MD, PhD, DSc, Professor, Acting Head of the Department of Obstetrics and Gynecology №3, Kharkiv National Medical University. *E-mail: iv.lakhno@kmmu.edu.ua*
ORCID: 0000-0002-7914-7296
- Martynenko Olexander V.** – PhD, DSc, Professor, Department of Hygiene and Social Medicine, V. N. Karazin Kharkiv National University. *E-mail: Alexander.v.martynenko@karazin.ua*
ORCID: 0000-0002-0609-2220
- Raimondi Gianfranco** – MD, PhD, Professor, Sapienza University of Rome, Italy. *E-mail: gianfrancoraimondi@uniroma1.it*
ORCID: 0000-0002-4136-966X
- Shulgin Vyacheslav I.** – PhD, Professor, Department of Aerospace Radioelectronic Systems, National Aerospace University H. E. Zhukovsky «Kharkiv Aviation Institute». *E-mail: v.shulgin@khai.edu*
ORCID: 0000-0002-4128-8085

ПОСИЛАННЯ

- Hoyer D, Żebrowski J, Cysarz D, Gonçalves H, Pytlík A, Amorim-Costa C, et al. Monitoring fetal maturation-objectives, techniques and indices of autonomic function. *Physiol Meas.* 2017;38(5):R61-R88. doi: 10.1088/1361-6579/aa5fca.
- Hadas IM, Joseph M, Luba Z, Michal KL. Maturation of the cardiac autonomic regulation system, as function of gestational age in a cohort of low risk preterm infants born between 28 and 32 weeks of gestation. *J Perinat Med.* 2021;49(5):624-9. doi: 10.1515/jpm-2020-0482.
- Deinichenko OV, Siusiuka VG, Krut' YuY, Pavlyuchenko MI, Kyryliuk OD, Boguslavskaya NYu. Prediction of the development of fetal growth retardation in pregnant women with chronic arterial hypertension. *Reprod Health Woman.* 2022;7:14-20.
- Nardoza LM, Caetano AC, Zamarian AC, Mazzola JB, Silva CP, Marçal VM, et al. Fetal growth restriction: current knowledge. *Arch Gynecol Obstet.* 2017;295(5):1061-77. doi: 10.1007/s00404-017-4341-9.
- Priante E, Verlati G, Giordano G, Stocchero M, Visentin S, Mardegan V, et al. Intrauterine Growth Restriction: New Insight from the Metabolic Approach. *Metabolites.* 2019;9(11):267. doi: 10.3390/metabo9110267.
- Velayo CL, Funamoto K, Silao JN, Kimura Y, Nicolaidis K. Evaluation of Abdominal Fetal Electrocardiography in Early Intrauterine Growth Restriction. *Front Physiol.* 2017;8:437. doi: 10.3389/fphys.2017.00437.
- Kingdom JC, Audette MC, Hobson SR, Windrim RC, Morgen E. A placenta clinic approach to the diagnosis and management of fetal growth restriction. *Am J Obstet Gynecol.* 2018;218(2S):S803-17. doi: 10.1016/j.ajog.2017.11.575.
- Lakhno I. The Insight into Obstetric Care near the Front Line in Kharkiv. *Acta Med Lit.* 2022;29(2):236-44. doi: 10.15388/Amed.2022.29.2.10.
- Frasch MG. Heart rate variability code: does it exist and can we hack it? *Bioengineering (Basel).* 2023;10(7):822. doi: 10.3390/bioengineering10070822.
- Semeia L, Sippel K, Moser J, Preissl H. Evaluation of parameters for fetal behavioural state classification. *Sci Rep.* 2022;12(1):3410. doi: 10.1038/s41598-022-07476-x.
- Hoyer D, Schmidt A, Gustafson KM, Lobmaier SM, Lakhno I, van Leeuwen P, et al. Heart rate variability categories of fluctuation amplitude and complexity: diagnostic markers of fetal development and its disturbances. *Physiol Meas.* 2019;40(6):064002. doi: 10.1088/1361-6579/ab205f.
- Nayak SK, Bit A, Dey A, Mohapatra B, Pal K. A Review on the Non-linear Dynamical System Analysis of Electrocardiogram Signal. *J Healthc Eng.* 2018;2018:6920420. doi: 10.1155/2018/6920420.
- Liu B, Thilaganathan B, Bhide A. Correlation of short-term variation derived from novel ambulatory fetal electrocardiography monitor with computerized cardiocardiography. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2023;61(6):758-64. doi: 10.1002/uog.26191.
- Zizzo AR, Kirkegaard I, Uldbjerg N, Hansen J, Mølgaard H. Towards better reliability in fetal heart rate variability using time domain and spectral domain analyses. A new method for assessing fetal neurological state? *PLoS One.* 2022;17(3):e0263272. doi: 10.1371/journal.pone.0263272.
- Martynenko A, Raimondi G, Budreiko N. Robust entropy estimator for heart rate variability. *Klin Inform Telemed.* 2019;14(15):67-73. doi: 10.31071/kit2019.15.06.
- Martynenko A, Raimondi G, Budreiko N. Time Irreversibility and Complexity of Heart Rate Variability. *J Karazin KhNU Series Med.* 2021;41:5-15. doi: 10.26565/2313-6693-2021-41-01.
- Henriques T, Ribeiro M, Teixeira A, Castro L, Antunes L, Costa-Santos C. Non-linear Methods Most Applied to Heart-Rate Time Series: A Review. *Entropy (Basel).* 2020;22(3):309. doi: 10.3390/e22030309.
- Raimondi G, Martynenko A, Barsi L, Maliarova L. Heart rate variability series analyzing by fuzzy logic approach. *J Karazin KhNU Series Med.* 2021;43:5-7. doi: 10.26565/2313-6693-2021-43-01.
- Shaffer F, Ginsberg JP. An overview of heart rate variability metrics and norms. *Front Public Health.* 2017;5:258. doi: 10.3389/fpubh.2017.00258.
- Widatalla N, Khandoker A, Alkhodari M, Koide K, Yoshida C, Kasahara Y, et al. Similarities between maternal and fetal RR interval tachograms and their association with fetal development. *Front Physiol.* 2022;13:964755. doi: 10.3389/fphys.2022.964755.
- Lakhno IV. The hemodynamic repercussions of the autonomic modulations in growth-restricted fetuses. *Alexandria J Med.* 2017;53(4):333-6. doi: 10.1016/j.ajme.2016.12.007.
- Liu B, Ridder A, Smith V, Thilaganathan B, Bhide A. Feasibility of antenatal ambulatory fetal electrocardiography: a systematic review. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2023;36(1):2204390. doi: 10.1080/14767058.2023.2204390.
- Stroux L, Redman CW, Georgieva A, Payne SJ, Clifford GD. Doppler-based fetal heart rate analysis markers for the detection of early intrauterine growth restriction. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2017;96(11):1322-9. doi: 10.1111/aogs.13228.
- Zizzo AR, Hansen J, Peteren OB, Mølgaard H, Uldbjerg N, Kirkegaard I. Growth-restricted human fetuses have preserved respiratory sinus arrhythmia but reduced heart rate variability estimates of vagal activity during quiescence. *Physiol Rep.* 2022;10(22):e15458. doi: 10.14814/phy2.15458.
- Odendaal HJ, Kieser E, Crookart IC, Brink LT, Du Plessis C, Nel DG. Clinical associations of fetal heart rate accelerations as derived from transabdominal fetal electrocardiograms. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2022;279:5-11. doi: 10.1016/j.ejogrb.2022.10.005.
- Aisa MC, Cappuccini B, Favilli A, Datti A, Nardicchi V, Coata G, et al. Biochemical and Anthropometric Parameters for the Early Recognition of the Intrauterine Growth Restriction and Preterm Neonates at Risk of Impaired Neurodevelopment. *Int J Mol Sci.* 2023;24(14):11549. doi: 10.3390/ijms241411549.
- Benítez Marín MJ, Blasco Alonso M, González Mesa E. Prenatal Predictors of Neurobehavioral Outcome in Children with Fetal Growth Restriction at 6 Years of Age: A Retrospective Cohort Study. *Children (Basel).* 2023;10(6):997. doi: 10.3390/children10060997.
- Hoyer D, Schmidt A, Pytlík A, Viehöfer L, Gonçalves H, Amorim-Costa C, et al. Can fetal heart rate variability obtained from cardiocardiography provide the same diagnostic value like from electrophysiological interbeat intervals? *Physiol Meas.* 2021;42(1):015006. doi: 10.1088/1361-6579/abc791.
- García-Jiménez R, Borrero González C, García-Mejido JA, Fernández-Palacín A, Robles A, Sosa F, et al. Assessment of late on-set fetal growth restriction using SMI (superb microvascular imaging) Doppler. *Quant Imaging Med Surg.* 2023;13(7):4305-12. doi: 10.21037/qims-22-807.
- Jie M, Jaufuraully S, Lambert J, Napolitano R, Siassakos D. Second trimester abnormal uterine artery Dopplers and adverse obstetric and neonatal outcomes when PAPP-a is normal. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2023;36(2):2230515. doi: 10.1080/14767058.2023.2230515.
- Vdovichenko YuP, Golyanovsky VO. Determination of diagnostic markers of fetal growth retardation in early pregnancy. *Women's Reprod Health.* 2021;1(46):61-5.

Стаття надійшла до редакції 02.08.2023. – Дата першого рішення 07.08.2023. – Стаття подана до друку 08.09.2023

Ураження шийки матки на тлі інфікування вірусом папіломи людини: аспекти профілактики, діагностики та лікування

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

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

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

³Сумський державний університет

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

Рак шийки матки (РШМ) залишається серйозною глобальною проблемою охорони здоров'я, зумовлюючи значну захворюваність та смертність серед жінок у всьому світі. Незважаючи на великі дослідницькі зусилля та досягнення у стратегіях скринінгу та профілактики, РШМ, як і раніше, є невирішеною проблемою для громадської охорони здоров'я, особливо в країнах з низьким та середнім рівнем доходу. Щороку у світі більш ніж у півмільйона жінок діагностують РШМ.

Стаття присвячена огляду сучасних наукових публікацій стосовно профілактики, діагностики та лікування уражень шийки матки на фоні інфікування вірусом папіломи людини (ВПЛ). Хронічне інфікування високоонкогенними штамами ВПЛ у 99,7% є причиною виникнення РШМ. Усебічне розуміння кофакторів персистенції та реалізації онкогенного потенціалу ВПЛ має вирішальне значення для оптимізації стратегій раннього виявлення, лікування та профілактики рецидивів диспластичних уражень епітелію шийки матки та РШМ.

Науково обгрунтованим, доступним для практичного застосування та клінічно ефективним у пацієнок з наявністю інфікування ВПЛ є вагінальний гель, який містить інгредієнти натурального походження (ніосоми гіалуронової кислоти, ніосоми β-глюкану, фітосоми *Centella asiatica*, екстракт *Coriolus versicolor*, екстракт *Neem*, пребіотик, екстракт *Aloe vera* та ін.) та створює захисний і лікувальний бар'єри у зоні трансформації шийки матки. Блокуючи інтеграцію ВПЛ, гель запобігає утворенню нових уражень, діє як допоміжний засіб для реепітелізації вже існуючих, стимулює регенерацію вагінальної мікробіоти.

Доведено ефективність та безпечність вагінального застосування даного гелю на основі природних компонентів у жінок репродуктивного віку із ВПЛ-асоційованими ураженнями епітелію шийки матки (результати багатоцентрового відкритого контрольованого рандомізованого клінічного дослідження PALOMA, 2021). Установлено доцільність та ефективність його застосування у жінок із ВПЛ-асоційованими ураженнями епітелію шийки матки пізнього репродуктивного та перименопаузального віку. Удосконалення та впровадження у практику системи профілактики патології шийки матки та наблизення її до європейських стандартів є реальним кроком до подолання захворюваності на РШМ. Зазначений вагінальний гель є інноваційним і безпечним лікарським засобом, що містить лише натуральні інгредієнти, а його терапевтична дія спрямована на підвищення кліренсу ВПЛ, репарацію інтраепітеліальних уражень епітелію шийки матки та підтримання нормальної бактеріальної мікрофлори піхви.

Ключові слова: вірус папіломи людини, рак шийки матки, профілактика, лікування, вагінальний гель.

Injuries of the cervix on the background of human papilloma virus infection: aspects of prevention, diagnostics and treatment

V. K. Kondratiuk, N. E. Horban, I. M. Nikitina, K. O. Kondratiuk

Cervical cancer (CC) remains a major global health problem, causing significant morbidity and mortality among women worldwide. Despite significant research efforts and advances in screening and prevention strategies, CC remains an unsolved public health challenge, particularly in low- and middle-income countries. Every year in the world, more than half a million women are diagnosed with CC.

The article is devoted to the review of modern scientific publications on the prevention, diagnosis and treatment of cervical lesions on the background of human papilloma virus (HPV) infection. Chronic infection with highly oncogenic strains of HPV in 99.7% is a cause of CC development. A comprehensive understanding of the cofactors of the persistence and realization of the oncogenic potential of HPV is crucial for optimizing strategies for early detection, treatment and prevention of recurrences of dysplastic lesions of the cervical epithelium and cervical cancer.

A vaginal gel that contains ingredients of natural origin (hyaluronic acid niosomes, β-glucan niosomes, *Centella asiatica* phytosomes, *Coriolus versicolor* extract, *Neem* extract, prebiotic, *Aloe vera* extract, etc.) is scientifically based, available for practical use and clinically effective in patients with HPV infection, it makes a protective and therapeutic barrier in the transformation zone of the cervix. The gel blocks the integration of HPV and in such way it prevents the formation of new lesions, acts as an support medication for re-epithelialization of already existing ones, and stimulates the regeneration of the vaginal microbiota.

The effectiveness and safety of vaginal use of this gel which include the natural components in women of reproductive age with HPV-associated lesions of the cervical epithelium has been proven (the results of the multicenter open controlled randomized

clinical trial PALOMA, 2021). The expediency and effectiveness of its use in women with HPV-associated lesions of the cervical epithelium of late reproductive and perimenopausal age have been established. Improvement and implementation in practice of the prevention system of cervical pathology and making it closer to European standards is a real step towards overcoming the cervical cancer rate.

The mentioned vaginal gel is an innovative and safe medicine which contains only natural ingredients, and its therapeutic effect is aimed at increasing the clearance of HPV, repairing intraepithelial lesions of the cervical epithelium and maintaining the normal bacterial microflora of the vagina.

Keywords: *human papilloma virus, cervical cancer, prevention, treatment, vaginal gel.*

Рак шийки матки (РШМ) залишається серйозною глобальною проблемою охорони здоров'я, зумовлюючи значну захворюваність та смертність серед жінок у всьому світі. Незважаючи на великі дослідницькі зусилля та досягнення у стратегіях скринінгу та профілактики, РШМ, як і раніше, є не вирішеною проблемою для громадської охорони здоров'я, особливо у країнах з низьким та середнім рівнем доходу. Щороку у світі більш ніж у півмільйона жінок діагностують РШМ [1–4].

Хронічне інфікування високоонкогенними штамами вірусу папіломи людини (ВПЛ) у 99,7% є причиною розвитку РШМ. Вірус переважно передається статевим шляхом, однак його передача не вимагає статевого акту з проникненням, оскільки вона також може відбуватися при тілесному контакті, включаючи анальний та оральний секс, а також при контакті з гострими конділомами [2, 5].

Злоякісна трансформація клітин шийки матки та розвиток пухлини мають багатофакторне походження і залежать від онкогенності генотипу ВПЛ, кофакторів (генетичний та імунологічний статус, високий паритет, наявність інфекцій, що передаються статевим шляхом (ІПСШ), застосування оральних контрацептивів, тютюнопаління, погані соціально-економічні умови, харчування тощо) [6–8].

Світова наукова спільнота приділяє надзвичайну увагу вивченню епідеміології, патогенезу, лікуванню та розробленню профілактики неопластичних процесів взагалі та РШМ зокрема. Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) закликала до дій щодо викорінення РШМ як проблеми суспільної охорони здоров'я. Було розроблено стратегію потрібного втручання з чітко визначеними глобальними цілями, які мають бути досягнуті до 2030 р.:

- 90% дівчаток мають бути повністю щеплені вакциною проти ВПЛ до 15 років;
- 70% жінок потребують дворазового скринінгу високоєфективним тестом до 35 та 45 років відповідно;
- 90% жінок з виявленим захворюванням шийки матки потребують адекватного лікування та догляду [9, 10].

Профілактика за допомогою вакцинації, скринінгу з виявленням штамів ВПЛ високого ризику за результатами мазків за Папаніколау є найбільш ефективними методами зниження тягаря РШМ та смертності від нього. Тестування дезоксирибонуклеїнової кислоти (ДНК) ВПЛ сьогодні замінює цитологію у скринінгу РШМ. Згідно з останніми рекомендаціями ВООЗ, саме його рекомендують використовувати як основний тест як на етапі первинного скринінгу, так і під час сортування й лікування [11–13].

Більшість програм скринінгу РШМ у всьому світі використовують для виявлення ВПЛ як основний інструмент відповідно до рекомендацій ВООЗ. Мета комбінації вакцинації проти ВПЛ та скринінгу на ВПЛ – зробити РШМ рідкісним явищем, який ще залишається основною причиною смерті від раку у всьому світі [14–16].

Ранній початок статевого життя та велика кількість сексуальних партнерів є факторами підвищеного ризику зараження ВПЛ та іншими ІПСШ. Травматизація епітелію шийки матки – механічна чи внаслідок ІПСШ – може сприяти проникненню ВПЛ у базальний шар епітелію шийки матки. РШМ передують ураження епітелію шийки матки ВПЛ, у тому числі плоскоклітинні інтраепітеліальні ураження низького ступеня (low-grade squamous intraepithelial lesion (LSIL) – цервікальна інтраепітеліальна неоплазія (cervical intraepithelial neoplasia – CIN I) та плоскоклітинні інтраепітеліальні ураження високого ступеня (high-grade squamous intraepithelial lesion (HSIL) – CIN II, CIN III), які зазвичай діагностують у жінок репродуктивного віку [17].

Лікування дисплазії шийки матки варіюється залежно від віку пацієнтки, наявності вагітності, поширеності цервікальної інтраепітеліальної неоплазії та оцінки ризику розвитку CIN III на підставі комбінації лабораторних, інструментальних результатів обстеження та анамнезу. Усім невагітним пацієнткам, незалежно від віку, з гістопатологічним діагнозом CIN III рекомендується лікування (спостереження є неприйнятним), причому ексцизійне лікування краще абляційного [18].

Невагітним пацієнткам із CIN II рекомендується лікування, якщо побоювання пацієнтки щодо впливу ефекту лікування на майбутню вагітність не переважають такі щодо РШМ. Для пацієнток віком до 25 років можливе спостереження за допомогою кольпоскопії, цитологічного дослідження і тестування на ВПЛ [18, 19].

Хірургічна ексцизійна терапія може бути виконана з використанням процедури петльової електрохірургічної ексцизії (Loop electrosurgical excision procedure – LEEP), біопсії холодним ножом або біопсії лазерним конусом. Численні дослідження намагалися визначити ті чи інші переваги методу вибору, але жоден з методів не був визнаний найкращим з погляду ефективності лікування або виникнення рецидивів захворювання після лікування [19].

Оскільки персистенція ВПЛ є провідним і єдиним фактором, що впливає на ризик прогресування уражень CIN у дисплазію шийки матки високого ступеня і рак, було запропоновано проводити ад'ювантну вакцинацію у пацієнток, які отримали лікування з приво-

ду дисплазії шийки матки високого ступеня (CIN III). Незважаючи на передові методи діагностики та лікування, включаючи кольпоскопію, LEEP та хірургічну конізацію, рецидив чи залишкова хвороба уражує від 6,0 до 30% пацієнток [18–20].

Відтак всебічне розуміння кофакторів персистенції та реалізації онкогенного потенціалу ВПЛ має вирішальне значення для оптимізації стратегій профілактики, раннього виявлення, лікування та профілактики рецидивів диспластичних уражень епітелію шийки матки та РШМ [21, 22].

ВПЛ та онкогенез

Існує понад 100 різних типів ВПЛ, які поділяються на три групи ризику: високий, середній та низький залежно від їхнього потенційного зв'язку з РШМ. Типи ВПЛ високого ризику можуть спричинювати персистувальні інфекції та призводити до розвитку передракових уражень, які зрештою можуть прогресувати у рак. До типів високого ризику належать штами ВПЛ 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58-й та 59-й. Слід наголосити, що ВПЛ 16-го та 18-го типу є найпоширенішими штамми високого ризику, відповідальними приблизно за 95% випадків РШМ [23, 24].

Проникаючи через ділянки пошкодженого епітелію шийки матки, ВПЛ інфікує стовбурові клітини базального шару, які у подальшому є постійним джерелом інфікування епітеліальних клітин, що проходять послідовні стадії функціонування з персистувальним реплікативно неактивним вірусом. Життєвий цикл

ВПЛ тісно пов'язаний з диференціюванням епітеліальних клітин хазяїна:

- а) зараження і встановлення вірусної ДНК у вигляді багатокопійної ядерної плазмиди, що відбувається тільки у базальних клітинах багатшарового епітелію, що діляться;
- б) підтримання низької копійності вірусної ДНК;
- с) ампліфікація ДНК з високим числом копій та інкапсуляція диференційованих епітеліальних клітин з отриманням потомства віріонів.

Ранні гени ВПЛ експресуються протягом усього життєвого циклу вірусу, тоді як пізні капсидні гени L1 і L2 експресуються лише у термінально диференційованих епітеліальних клітинах, що наведені на рис. 1 [25–27].

ВПЛ має здатність проникати у базальні клітини епітелію через пошкоджений епітелій шийки матки, при цьому метапластичний епітелій є найбільш уразливим. Персистенція ВПЛ-інфекції відбувається на тлі широкого набору механізмів ухилення від імунної відповіді, які розвинули папіломавіруси високого ризику. На тлі персистувальної інфекції можуть розвинути дисплазія шийки матки та цервікальна інтраепітеліальна неоплазія (CIN), які можуть прогресувати в інвазивний РШМ (інтеграція вірусної ДНК у клітинний геном хазяїна). Прогресування захворювання залежить від тривалості персистенції типу ВПЛ та наявності початкових ознак диспластичного процесу, а саме LSIL [28–30].

Інтеграція вірусного геному і порушення регуляції білка E2, що регулює онкобілки E6 та E7, призводять

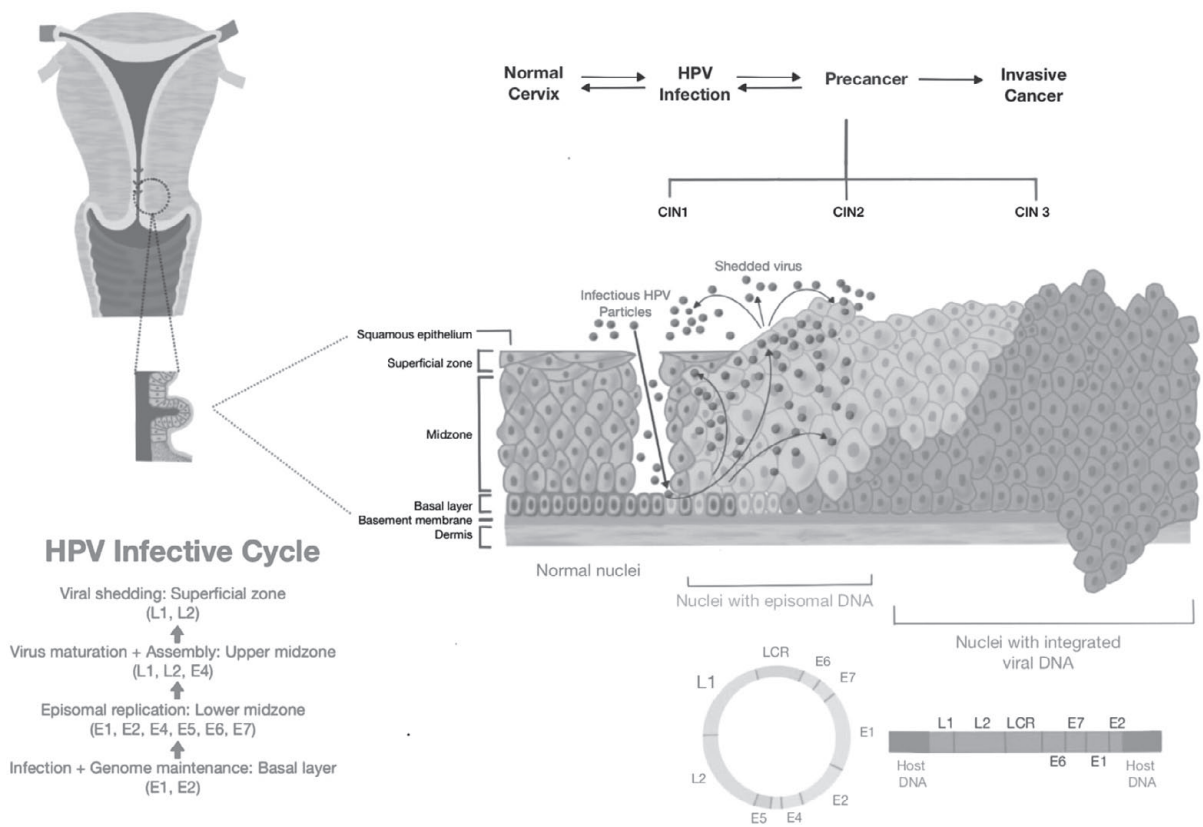


Рис. 1. Інфекційний цикл ВПЛ та цервікальний канцерогенез [27]

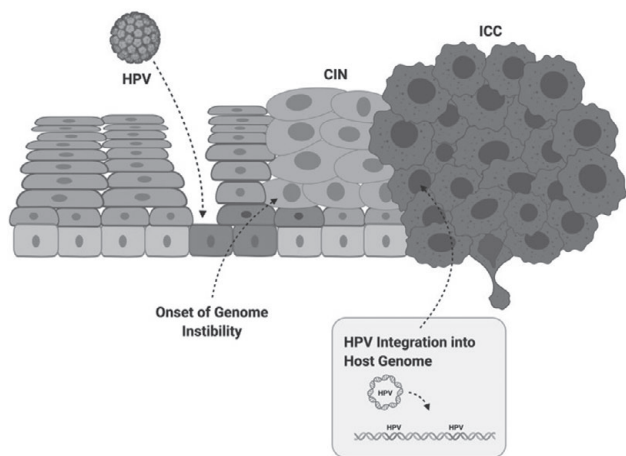


Рис. 2. Еволюція інфекції ВПЛ до інтраепітеліальної неоплазії шийки матки та інвазивного РШМ [32]

до їхньої надекспресії та неконтрольованого поділу клітин. Вірус уражує клітини базального шару та здійснює інфекційний цикл, який дуже схожий на програму диференціювання оточуючих клітин, що ускладнює його розпізнавання імунною системою хазяїна [31–33].

Унаслідок втрати стабільності геному через мутації пухлинного білка-супресора та виникнення додаткових соматичних мутацій пухлина «проривається» через базальний шар епітелію шийки матки та класифікується як рак. У цьому контексті слід виділити фактори, на які неможливо вплинути (тип вірусу, наявність генетичної схильності до захворювання), та чинники, які можна коригувати (стан мікробіому, цілісність епітелію та статус імунного захисту); рис. 2 [32, 34–36].

Більшість сучасних рекомендацій зазначають, що при первинному виявленні CIN I (LSIL) можна призначати лікування або продовжувати спостереження за даними пацієнтками, якщо зміни зберігаються протягом щонайменше двох років. Регресію ураження CIN I відзначають тоді, коли цитологічний мазок стає нормальним. Персистенцію захворювання фіксують за підтвердження ураження CIN I шляхом біопсії через два роки. Доведено взаємозв'язок між тривалістю персистенції ВПЛ та прогресуванням патологічного процесу. Прогресування хвороби встановлюють при гістологічно підтвердженій CIN II [37–39].

Елімінацію ВПЛ відзначають приблизно у 80% пацієнток, при цьому регресію диспластичного ураження епітелію шийки матки фіксують у 70–80% випадків. Проте у кожному конкретному клінічному випадку важливо прогнозувати, яким шляхом буде розвиватися процес (прогрес чи регрес захворювання). Наявність та експресія ВПЛ в організмі є недостатнім чинником для канцерогенезу. Ймовірно, на додачу до вірусної експресії генів-ініціаторів цервікальної неоплазії існують інші кофактори, що вагомо впливають на розвиток пухлинної прогресії епітелію шийки матки [38–41].

Одним з надзвичайно значущих кофакторів персистенції ВПЛ є стан мікробіоценозу піхви. У жінок з патологією шийки матки виявляють умовно-патогенну флору та/або патогенну мікрофлору бактеріальної, ві-

русної, грибкової або змішаної етіології. При неспецифічних запальних процесах патологічні зміни у слизовій оболонці шийки матки зумовлені дією умовно-патогенних мікроорганізмів, серед яких найчастіше спостерігається кишкова паличка, стрептококи, стафілококи.

У здоровій вагінальній флорі переважають лактобацили, різні види бактерій можуть спричинити появу низки патологічних симптомів, що клінічно діагностують як «бактеріальний вагіноз» (БВ). Цей стан «полімікробіозу» також збільшує ризик розвитку деяких ПСШ, у тому числі ВПЛ [42–47].

Докази зв'язку зміненої вагінальної флори з небажаними наслідками ВПЛ накопичувалися ще з 1990-х років. Зменшення кількості лактобактерій, що продукують молочну кислоту, спричинює аномально високий рівень рН піхви (> 4,5), може також спричинити надмірне бактеріальне зростання та зменшення захисної флори. У ділянках ектопії та зоні трансформації епітелію шийки матки у патологічному середовищі піхви згодом розвивається запальна реакція, і вони є місцем тривалої персистенції різноманітних патогенів, що може сприяти розвитку диспластичних процесів [45–47].

Результати наукових досліджень свідчать, що у здорової вагінальній флорі зазвичай переважають лактобактерії, в основному представлені видом *L. crispatus*. Цей вид справляє захисний ефект, виділяє молочну кислоту та білки, які знижують рН піхви, що робить навколишнє середовище несприятливим для аномальних цервіковагінальних бактерій [48].

БВ також пов'язаний з підвищеним продукуванням ферментів, які руйнують епітеліальну вистілку, що може призвести до ініціації ВПЛ-інфекції. Зокрема, один вид лактобактерій (*L. iners*) виробляє менш корисну форму молочної кислоти, а також здатен виробляти сполуки, що можуть руйнувати епітеліальний та слизовий шари і, за відсутності генів синтезу бактеріоцину, сприяти розвитку патогенної мікрофлори.

Крім того, наявність БВ асоціюється з підвищеним рівнем прозапальних цитокінів та хронічним запальним процесом на ділянках слизової оболонки піхви. Доведено, що жінки з підвищеним рівнем прозапального інтерлейкіну-1 β приблизно у 300 разів більш схильні до персистувальної інфекції ВПЛ [49–52].

Накопичені результати наукових досліджень демонструють, що певні вірусні інфекції, включаючи ВПЛ, віруси гепатиту В та С, віруси герпесу людини, можуть сприяти розвитку патологічного процесу та прогресуванню РШМ. Молекулярні механізми, залучені до зв'язку між вірусними інфекціями та розвитком РШМ:

- інтерференція вірусних онкогенів з клітинними регуляторними білками, що призводить до неконтрольованої клітинної проліферації та злоякісної трансформації;
- інактивація генів-супресорів пухлин вірусними білками;
- ухилення вірусів від імунної відповіді хазяїна;
- індукція стійкої запальної реакції – внесок у мікрооточення, що сприяє розвитку пухлин;
- епігенетичні модифікації, що призводять до аберрантної експресії генів;

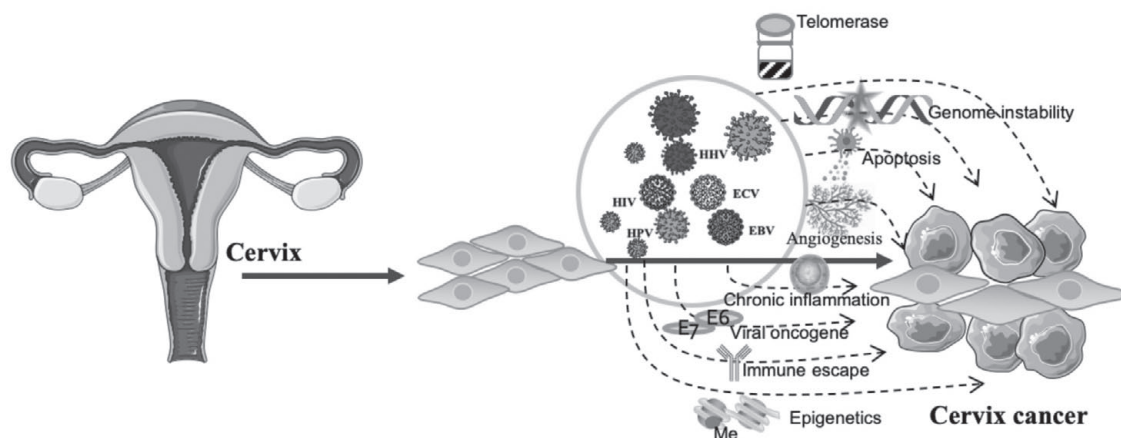


Рис. 3. Вірусний патогенез раку шийки матки [53]

- стимуляція ангиогенезу вірусами;
- активація теломерази вірусними білками, що призводить до іморталізації клітин.

Розуміння складної взаємодії між вірусними інфекціями та ризиком розвитку РШМ має вирішальне значення для розроблення нових профілактичних і терапевтичних стратегій; рис. 3 [53, 54].

Оксидантний стрес також є значущим фактором, що сприяє активації неопластичного потенціалу ВПЛ-інфекції. Установлено, що вірусіндукований мутагенез реалізується через експресію білка ранньої проліферації ВПЛ Е6, котрий активує гіперпродукування активних форм кисню, що призводить до ураження ДНК клітин плоского епітелію шийки матки.

Оксидантний стрес призводить до збільшення продукування активних форм кисню і як наслідок – окиснювальної модифікації білків: їхньої агрегації та фрагментації, що супроводжується незворотними змінами фізико-хімічних та біологічних властивостей білкової молекули. Вважають, що взаємодія активних форм кисню з ДНК лежить в основі мутагенного, канцерогенного та тератогенного процесів [55–57].

Відтак, особливістю ВПЛ є здатність до тривалого латентного перебування в організмі людини, безсимптомний та атиповий перебіг інфекції. Ураховуючи особливості життєдіяльності ВПЛ, можливу його спонтанну прогресію після інфікування, актуальними є питання щодо застосування оптимальних профілактично-лікувальних заходів за наявності диспластичних уражень епітелію у жінок репродуктивного віку на тлі інфікування ВПЛ.

Науково обґрунтованим, доступним для практичного застосування та клінічно ефективним у пацієнток з ВПЛ є вагінальний гель PAPILOCARE® (фармацевтична компанія Gedeon Richter), котрий поєднує інгредієнти натурального походження та утворює захисний і лікувальний бар'єри у зоні трансформації шийки матки. Діючі речовини вагінального гелю PAPILOCARE® глибоко проникають у базальний шар епітелію та пролонговано вивільнюються, що забезпечує утворення захисного мукоадгезивного гелю-плівки на слизовій оболонці шийки матки та піхви із довготривалою бар'єрною дією [58, 59].

До складу вагінального гелю PAPILOCARE® входять:

- *екстракт Coriolus versicolor* (гриб коріолус різнобарвний) – локальна імуномодулювальна, антиоксидантна, відновлювальна, реепітелізувальна дія при ураженнях та мікропошкодженнях шийки матки та піхви (за рахунок реепітелізації відбувається потенційна мінімізація поверхні з ймовірною інтеграцією ВПЛ).

У своєму складі гриб *Coriolus versicolor* має полісахариди β-глюкану, здатні зумовлювати селективний апоптоз ракових клітин, не впливаючи на здорові клітини, а також полісахарид крестин, відомий своїми імуностимулювальними властивостями, протимікробною та протипухлинною дією. Біомаса гриба діє як неспецифічний імуномодулятор, зміцнюючи імунну систему, зумовлює індукцію протизапальних цитокінів, інтерферону-γ, впливає на НК-клітини й через експресію фактора некрозу пухлини стимулює апоптоз [60–62];

- *фітосоми Centella asiatica* (центела азіатська, тигрова трава) – імуномодулювальна, реепітелізувальна дія, спрямована на відновлення ураженої слизової оболонки [63–65];
- *ніосоми гіалуронової кислоти* – зволожувальна дія, підтримка еластичності тканини, профілактика рубцювання [66, 67];
- *ніосоми β-глюкану* – антиоксидантні властивості підтримують структуру й природну функціональність епітелію слизових оболонок, нормалізують мікробіоту піхви [68, 69];
- *екстракт Neem* (мелія індійська) – індуктор локальної імунної дії, сприяє природному процесу загоєння [70, 71];
- *BioEcolia®* – пребіотик, який стимулює ріст корисної бактеріальної флори та відновлює баланс мікробіоти піхви [72];
- *екстракт Aloe vera* – чинить зволожувальну, реепітелізувальну й відновлювальну дію на епітелій шийки матки та піхви [72, 73].

PAPILOCARE® – гель, що утворює плівку на слизовій оболонці шийки матки, створюючи захисний бар'єр та перешкоджаючи інтеграції ВПЛ. Блокуючи його інтеграцію, гель запобігає утворенню нових ура-

жень, а також діє як допоміжний засіб для реепітелізації вже існуючих, стимулює регенерацію вагінальної мікробіоти [58, 59].

Показання до використання:

- для контролю і сприяння реепітелізації зони трансформації шийки матки з метою запобігання ризику розвитку диспластичних інтраепітеліальних уражень легкого ступеня (LSIL), спричинених ВПЛ;
- для допоміжного лікування інтраепітеліальних уражень, спричинених ВПЛ;
- для відновлення і сприяння реепітелізації пошкоджень слизової оболонки шийки матки і піхви;
- для лікування сухості слизової оболонки шийки матки і піхви;
- для відновлення балансу вагінальної мікрофлори; для поліпшення загального стану піхви;
- для пришвидшення загоєння висипки, спричиненої розчухуванням через відчуття поколювання або свербіж;
- для формування захисної плівки, яка швидко зменшує дискомфорт, створюючи належні умови для природного процесу загоєння.

Спосіб застосування гелю PAPILOCARE®: тривалість лікування становить 6 міс, але може бути збільшена за призначенням лікаря. Для отримання бажаних результатів важливо пройти повний курс терапії. Починати лікування рекомендується після менструації. Перший місяць: застосовувати одну канюлю на добу 21 день поспіль, потім слід зробити перерву на наступні 7 днів. Наступні місяці (з 2-го до 6-го місяця): застосовувати одну канюлю через добу протягом 21 дня [59].

Ефективність та безпечність застосування вагінального гелю PAPILOCARE® у жінок репродуктивного віку із ВПЛ-асоційованими ураженнями епітелію шийки матки доведено за результатами багатоцентрового відкритого контрольованого рандомізованого клінічного дослідження PALOMA. Через 3 та 6 міс використання вагінального гелю PAPILOCARE® нормалізацію результатів ПАП-тесту (при LSIL) фіксували відповідно у 79,5 і 87,8% пацієток з наявністю ВПЛ високого ризику порівняно з пацієтками, яким терапію не проводили (52,0 і 56,0% відповідно).

Після шестимісячного періоду спостереження кліренс ВПЛ відзначали у більшості жінок, яким при-

значали лікування (62,5%), порівняно з тими, хто не отримував терапії (40,0%). Реепітелізація шийки матки у жінок, які застосовували вагінальний гель PAPILOCARE®, була вищою, ніж у групі спостереження (середнє значення 4,5 проти 4,1 відповідно), а його використання добре переносилося пацієтками. Також відзначено зниження рівня стресу у пацієток, які отримували лікування, порівняно з пацієтками, які його не отримували [74].

Santiago Palacios Gil-Antuñano та співавтори (2022) акцентують увагу на сприйнятливості жінок до ВПЛ у різні періоди життя. На думку авторів, у жінок пізнього репродуктивного віку та у перименопаузальний період ризик інфікування ВПЛ є вищим порівняно з жінками репродуктивного віку. Це пов'язано зі зниженням рівня естрогенів, що зумовлює інволюцію слизових оболонок піхви з подальшим розвитком атрофії епітелію й дефіциту лактобактерій (як наслідок – нестача перексиду водню, молочної кислоти й бактеріоцинів), що створює сприятливе середовище для розмноження патогенів та ураження епітелію шийки матки та піхви ВПЛ. Автори підкреслюють доцільність та ефективність застосування комплексного підходу до ведення даного контингенту пацієток із застосуванням саме гелю PAPILOCARE® [75].

ВИСНОВКИ

Удосконалення та впровадження у практику системи профілактики патології шийки матки та наближення її до європейських стандартів є реальним кроком до подолання захворюваності на рак шийки матки.

За останнє десятиліття був досягнутий суттєвий прогрес як у діагностичних, так і у терапевтичних втручаннях у жінок з диспластичними ураженнями епітелію шийки матки на тлі інфікування вірусом папіломи людини (ВПЛ). Відповідно до результатів багатоцентрових рандомізованих клінічних досліджень сформульовано конкретні науково обґрунтовані та практичні рекомендації.

Вагінальний гель PAPILOCARE® – інноваційний, ефективний і безпечний лікарський засіб, що містить тільки натуральні інгредієнти, а його терапевтична дія спрямована на підвищення кліренсу ВПЛ, репарацію цервікальних інтраепітеліальних уражень та відновлення і збереження нормальної бактеріальної мікрофлори піхви.

Відомості про авторів

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

ORCID: 0000-0001-6220-2116

Горбань Наталія Євгенівна – д-р мед. наук, завідувачка, відділення медичних та психосоціальних проблем здоров'я сім'ї ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О. М. Лук'янової НАМН України», м. Київ; тел.: (050) 547-16-92. *E-mail:* n.gorban@i.ua

ORCID: 0000-0001-8175-6579

Нікітіна Ірина Миколаївна – д-р мед. наук, проф., кафедра акушерства, гінекології в планування сім'ї, Сумський державний університет; тел.: (066) 294-73-60. *E-mail:* nikitina1med@gmail.com

ORCID: 0000-0001-6595-2502

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

ORCID: 0000-0001-5915-1821

Information about the authors

Kondratiuk Valentyna K. – MD, PhD, DSc, Professor, Department of obstetrics, gynecology and fetal medicine, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv; tel.: (050) 334-53-87. *E-mail: kondratiuk1968valentina@gmail.com*
ORCID: 0000-0001-6220-2116

Horban Nataliia Ye. – MD, PhD, DSc, Head, Department of medical and psychosocial problems of family health, SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after Academician O. M. Lukyanova of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kyiv; tel.: (050) 547-16-92. *E-mail: n.gorban@i.ua*
ORCID 0000-0001-8175-6579

Nikitina Iryna M. – MD, PhD, DSc, Professor, Department of obstetrics, gynecology in family planning, Sumy State University; tel.: (066) 294-73-60. *E-mail: nikitina1med@gmail.com*
ORCID: 0000-0001-6595-2502

Kondratiuk Kateryna O. – MD, PhD, Associate Professor, Department of endocrinology, O. O. Bogomolets National Medical University, Kyiv; tel.: (050) 353-98-94.
E-mail: kate.kondratiuk88@gmail.com
ORCID: 0000-0001-5915-1821

ПОСИЛАННЯ

- World Health Organization. Global Strategy Towards Eliminating Cervical Cancer as a Public Health Problem [Internet]. Geneva: WHO; 2020. 56 p. Available from: <https://www.who.int/publications/item/9789240014107>.
- Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, Parkin DM, Piñeros M, Znaor A, et al. Cancer statistics for the year 2020: An overview. *Int J Cancer*. 2021. doi: 10.1002/ijc.33588.
- Denny L, de Sanjose S, Mutebi M, Anderson BO, Kim J, Jeronimo J, et al. Interventions to close the divide for women with breast and cervical cancer between low-income and middle-income countries and high-income countries. *Lancet*. 2017;389(10071):861-70. doi: 10.1016/S0140-6736(16)31795-0.
- Brisson M, Kim JJ, Canfell K, Drolet M, Gingras G, Burger EA, et al. Impact of HPV vaccination and cervical screening on cervical cancer elimination: a comparative modelling analysis in 78 low-income and lower-middle-income countries. *Lancet*. 2020;395(10224):575-90. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30068-4.
- Okunade KS. Human papillomavirus and cervical cancer. *J Obstet Gynaecol*. 2020;40(5):602-08. doi: 10.1080/01443615.2019.1634030.
- Brisson J, Morin C, Fortier M, Roy M, Bouchard C, Leclerc J, et al. Risk factors for cervical intraepithelial neoplasia: differences between low- and high-grade lesions. *Am J Epidemiol*. 1994;140(8):700-10. doi: 10.1093/oxfordjournals.aje.a117318.
- Adam E, Berkova Z, Daxnerova Z, Icenogle J, Reeves WC, Kaufman RH. Papillomavirus detection: demographic and behavioral characteristics influencing the identification of cervical disease. *Am J Obstet Gynecol*. 2000;182(2):257-64. doi: 10.1016/S0002-9378(00)70208-0.
- Arnheim Dahlström L, Andersson K, Luostarinen T, Thoresen S, Ögmundsdóttir H, Tryggvadóttir L, et al. Prospective seroepidemiologic study of human papillomavirus and other risk factors in cervical cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2011;20(12):2541-50. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-11-0761.
- Wild C, Weiderpass E, Stewart B, editors. *World Cancer Report: Cancer Research for Cancer Prevention*. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2020. 595 p.
- World Health Organization. Global strategy to accelerate the elimination of cervical cancer as a public health problem [Internet]. Geneva: WHO; 2020 Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/359005>.
- Bosch FX, Castellsagué X, de Sanjosé S. HPV and cervical cancer: screening or vaccination? *Br J Cancer*. 2008;98(1):15-21. doi: 10.1038/sj.bjc.6604146.
- Meijer CJ, Berkhof J, Castle PE, Hesselink AT, Franco EL, Ronco G, et al. Guidelines for human papillomavirus DNA test requirements for primary cervical cancer screening in women 30 years and older. *Int J Cancer*. 2009;124(3):516-20. doi: 10.1002/ijc.24010.
- Wright TC, Stoler MH, Behrens CM, Sharma A, Zhang G, Wright TL. Primary cervical cancer screening with human papillomavirus: end of study results from the ATHENA study using HPV as the first-line screening test. *Gynecol Oncol*. 2015;136(2):189-97. doi: 10.1016/j.ygyno.2014.11.076.
- Arbyn M, Simon M, Peeters E, Xu L, Meijer CJLM, Berkhof J, et al. 2020 list of human papillomavirus assays suitable for primary cervical cancer screening. *Clin Microbiol Infect*. 2021;27(8):1083-95. doi: 10.1016/j.cmi.2021.04.031.
- Lew JB, Simms KT, Smith MA, Hall M, Kang YJ, Xu XM, et al. Primary HPV testing versus cytology-based cervical screening in women in Australia vaccinated for HPV and unvaccinated: effectiveness and economic assessment for the National Cervical Screening Program. *Lancet Public Health*. 2017;2(2):e96-e107. doi: 10.1016/S2468-2667(17)30007-5.
- Burd EM. Human Papillomavirus Laboratory Testing: the Changing Paradigm. *Clin Microbiol Rev*. 2016;29(2):291-319. doi: 10.1128/CMR.00013-15.
- Longworth MS, Laimins LA. Pathogenesis of human papillomaviruses in differentiating epithelia. *Microbiol Mol Biol Rev*. 2004;68(2):362-72. doi: 10.1128/MMBR.68.2.362-372.2004.
- World Health Organization. WHO guideline for screening and treatment of cervical pre-cancer lesions for cervical cancer prevention: 2nd edition. [Internet]. Geneva: WHO; 2021. 115 p. Available from: <https://www.who.int/publications/item/9789240030824>.
- Hu SY, Zhao XL, Zhang Y, Qiao YL, Zhao FH, Zhonghua Yi Xue Za Zhi. Interpretation of «WHO guideline for screening and treatment of cervical precancer lesions for cervical cancer prevention: 2nd edition. 2021;101(34):2653-7.
- Velentzis LS, Brotherton JML, Canfell K. Recurrent disease after treatment for cervical pre-cancer: determining whether prophylactic HPV vaccination could play a role in prevention of secondary lesions. *Climacteric*. 2019;22(6):596-602. doi: 10.1080/13697137.2019.1600500.
- Castellsagué X, Díaz M, de Sanjosé S, Muñoz N. Worldwide human papillomavirus etiology of cervical adenocarcinoma and its cofactors: implications for screening and prevention. *J Natl Cancer Inst*. 2006;98:303-15. doi: 10.1093/jnci/djj067.
- Hebner CM, Laimins LA. Human papillomaviruses: basic mechanisms of pathogenesis and oncogenicity. *Rev Med Virol*. 2006;16:83-97. doi: 10.1002/rmv.488.
- Bernard HU, Burk RD, Chen Z, van Doorslaer K, zur Hausen H, de Villiers EM. Classification of papillomaviruses (PVs) based on 189 PV types and proposal of taxonomic amendments. *Virol*. 2010;401(1):70-9. doi: 10.1016/j.virol.2010.02.002.
- Schiffman M, Clifford G, Buonaguro FM. Classification of weakly carcinogenic human papillomavirus types: addressing the limits of epidemiology at the borderline. *Infect Agent Cancer*. 2009;4:8. doi: 10.1186/1750-9378-4-8.
- Koshiol J, Lindsay L, Pimenta JM, Poole C, Jenkins D, Smith JS. Persistent human papillomavirus infection and cervical neoplasia: a systematic review and meta-analysis. *Am J Epidemiol*. 2008;168(2):123-37. doi: 10.1093/aje/kwn036.
- McBride AA. Mechanisms and strategies of papillomavirus replication. *Biol Chem*. 2017;398:919-27. doi: 10.1515/hsz-2017-0113.
- Illah O, Olaitan A. Updates on HPV Vaccination. *Diagnostics (Basel)*. 2023;13(2):243. doi: 10.3390/diagnostics13020243.
- Autier P, Coibion M, Huet F, Grivegne AR. Transformation zone location and intraepithelial neoplasia of the cervix uteri. *Br J Cancer*. 1996;74(3):488-90. doi: 10.1038/bjc.1996.388.
- Doorbar J, Quint W, Banks L, Bravo IG, Stoler M, Broker TR, et al. The biology and life-cycle of human papillomaviruses. *Vaccine*. 2012;30(5):55-70. doi: 10.1016/j.vaccine.2012.06.083.
- Schiffman M, Wentzensen N. Human papillomavirus infection and the multi-stage carcinogenesis of cervical cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2013;22(4):553-60. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-12-1406.
- Klinghutz AJ, Foster SA, McDougall JK. Telomerase activation by the E6 gene product of human papillomavirus type 16. *Nature*. 1996;380:79-82. doi: 10.1038/380079a0.
- Porter VL, Marra MA. The Drivers, Mechanisms, and Consequences of Genome Instability in HPV-Driven Cancers. *Cancers (Basel)*. 2022;14(19):4623. doi: 10.3390/cancers14194623.
- Shen-Gunther J, Wang Y, Lai Z, Poage GM, Perez L, Huang TH. Deep sequencing of HPV E6/E7 genes reveals loss of genotypic diversity and gain of clonal dominance in high-grade intraepithelial lesions of the cervix. *BMC Genomics*. 2017;18(1):231. doi: 10.1186/s12864-017-3612-y.
- Nelson CW, Mirabello L. Human papillomavirus genomics: Understanding carcinogenicity. *Tumour Virus Res*. 2023;15:200258. doi: 10.1016/j.tvr.2023.200258.
- Woodman CB, Collins SI, Young LS.

- The natural history of cervical HPV infection: unresolved issues. *Nat Rev Cancer*. 2007;7:11-22. doi: 10.1038/nrc2050.
36. Westrich JA, Warren CJ, Pyeon D. Evasion of host immune defenses by human papillomavirus. *Virus Res*. 2017;231:21-33. doi: 10.1016/j.virusres.2016.11.023.
37. Rosa MI, Fachel JM, Rosa DD, Medeiros LR, Igansi CN, Bozzetti MC. Persistence and clearance of human papillomavirus infection: a prospective cohort study. *Am J Obstet Gynecol*. 2008;199(6):617.e1-7. doi: 10.1016/j.ajog.2008.06.033.
38. Plummer M, Schiffman M, Castle PE, Maucourt-Boulch D, Wheeler CM; ALTS Group. A 2-year prospective study of human papillomavirus persistence among women with a cytological diagnosis of atypical squamous cells of undetermined significance or low-grade squamous intraepithelial lesion. *J Infect Dis*. 2007;195(11):1582-9. doi: 10.1086/516784.
39. Bosch FX, Lorincz A, Muñoz N, Meijer CJ, Shah KV. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. *J Clin Pathol*. 2002;55(4):244-65. doi: 10.1136/jcp.55.4.244.
40. Gravitt PE, Winer RL. Natural History of HPV Infection across the Lifespan: Role of Viral Latency. *Viruses*. 2017;9(10):267. doi: 10.3390/v9100267.
41. World Health Organization. Cervical Cancer Elimination [Internet]. Geneva: WHO. Available from: <https://www.who.int/initiatives/cervical-cancer-elimination-initiative>.
42. Audirac-Chalifour A, Torres-Poveda K, Bahena-Román M, Téllez-Sosa J, Martínez-Barnette J, Cortina-Ceballos B, et al. Cervical Microbiome and Cytokine Profile at Various Stages of Cervical Cancer: A Pilot Study. *PLoS One*. 2016;11(4):e0153274. doi: 10.1371/journal.pone.0153274.
43. Berggrund M, Gustavsson I, Aarnio R, Lindberg JH, Sanner K, Wikström I, et al. Temporal changes in the vaginal microbiota in self-samples and its association with persistent HPV16 infection and CIN2. *Viol J*. 2020;17(1):147. doi: 10.1186/s12985-020-01420-z.
44. Borgogna JC, Shardell MD, Santori EK, Nelson TM, Rath JM, Glover ED, et al. The vaginal metabolome and microbiota of cervical HPV-positive and HPV-negative women: a cross-sectional analysis. *BJOG*. 2020;127(2):182-92. doi: 10.1111/1471-0528.15981.
45. Brusselaers N, Shrestha S, van de Wijgert J, Verstraelen H. Vaginal dysbiosis and the risk of human papillomavirus and cervical cancer: systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2019;221(1):9-18.e8. doi: 10.1016/j.ajog.2018.12.011.
46. Cheng L, Norenhag J, Hu YOO, Brusselaers N, Fransson E, Åhrlund-Richter A, et al. Vaginal microbiota and human papillomavirus infection among young Swedish women. *NPJ Biofilms Microbiomes*. 2020;6(1):39. doi: 10.1038/s41522-020-00146-8.
47. Gillet E, Meys JF, Verstraelen H, Verhelst R, De Sutter P, Temmerman M, et al. Association between bacterial vaginosis and cervical intraepithelial neoplasia: systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2012;7(10):e45201. doi: 10.1371/journal.pone.0045201.
48. Eslami S, Hadjati J, Motevaseli E, Mirzaei R, Farashi Bonab S, Ansarpour B, et al. *Lactobacillus crispatus* strain SJ-3C-US induces human dendritic cells (DCs) maturation and confers an anti-inflammatory phenotype to DCs. *APMIS*. 2016;124(8):697-710. doi: 10.1111/apm.12556.
49. Renngeng Z, Renyong G, Jinxi W, Wei Z, Zongxin L. Contribution of *Lactobacillus iners* to Vaginal Health and Diseases: A Systematic Review. *Front Cell Infect Microbiol*. 2021;11:792787.
50. Carter KA, Fischer MD, Petrova MI, Balkus JE. Epidemiologic Evidence on the Role of *Lactobacillus iners* in Sexually Transmitted Infections and Bacterial Vaginosis: A Series of Systematic Reviews and Meta-Analyses. *Sex Transm Dis*. 2023;50(4):224-35. doi: 10.1097/OLQ.0000000000001744.
51. Di Paola M, Sani C, Clemente AM, Iossa A, Perissi E, Castronovo G, et al. Characterization of cervico-vaginal microbiota in women developing persistent high-risk Human Papillomavirus infection. *Sci Rep*. 2017;7(1):10200. doi: 10.1038/s41598-017-09842-6.
52. Shi W, Zhu H, Yuan L, Chen X, Huang X, Wang K, et al. Vaginal microbiota and HPV clearance: A longitudinal study. *Front Oncol*. 2022;12:955150. doi: 10.3389/fonc.2022.955150.
53. Chu D, Liu T, Yao Y. Implications of viral infections and oncogenesis in uterine cervical carcinoma etiology and pathogenesis. *Front Microbiol*. 2023;14:1194431. doi: 10.3389/fmicb.2023.1194431.
54. Cherpès TL, Hillier SL, Meyn LA, Busch JL, Krohn MA. A delicate balance: risk factors for acquisition of bacterial vaginosis include sexual activity, absence of hydrogen peroxide-producing lactobacilli, black race, and positive herpes simplex virus type 2 serology. *Sex Transm Dis*. 2008;35(1):78-83. doi: 10.1097/OLQ.0b013e318156a5d0.
55. Georgescu SR, Mitran CI, Mitran MI, Caruntu C, Sarbu MI, Matei C, et al. New Insights in the Pathogenesis of HPV Infection and the Associated Carcinogenic Processes: The Role of Chronic Inflammation and Oxidative Stress. *J Immunol Res*. 2018;2018:5315816. doi: 10.1155/2018/5315816.
56. Lin HY, Fu Q, Kao YH, Tseng TS, Reiss K, Cameron JE, Ronis MJ, Su J, Nair N, Chang HM, Hagensee ME. Antioxidants Associated With Oncogenic Human Papillomavirus Infection in Women. *J Infect Dis*. 2021;224(9):1520-8. doi: 10.1093/infdis/jiab148.
57. Ojha PS, Maste MM, Tubachi S, Patil VS. Human papillomavirus and cervical cancer: an insight highlighting pathogenesis and targeting strategies. *Virusdis-ease*. 2022;33(2):132-54. doi: 10.1007/s13337-022-00768-w.
58. Riera M, Rupérez B, Lázaro I. Effect of a multi-ingredient vaginal gel on clearance and/or cytology normalization in high-risk HPV positive patients. *J Low Genit Tract Dis*. 2020;24:16.
59. ProCare Health. Instructions for use of Papilocare® Vaginal Gel [Internet]. 2022. Available from: <http://papilocare.com>.
60. Couto S. Evaluation of *Corioliolus versicolor* supplementation in HPV patients. *Clin J of Mycol*. 2007;2(1):2-5.
61. Gaslain Y, Cortés J, Dexeus D, et al. Evaluation of the immunomodulatory properties of a *Corioliolus versicolor*-based vaginal gel in an in vitro human vaginal epithelium model test (poster presentation). In: 31st International Papillomavirus Conference. International Papillomavirus Society, 2017 28 Febr - 4 March, Cape Town. Cape Town; 2017. 1 p.
62. Palacios S, Losa F, Dexeus D, Cortés J. Beneficial effects of a *Corioliolus versicolor*-based vaginal gel on cervical epithelization, vaginal microbiota and vaginal health: a pilot study in asymptomatic women. *BMC Womens Health*. 2017;17(1):21. doi: 10.1186/s12905-017-0374-2.
63. 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.
64. ProCare Health. Papilocare® Vaginal Gel [Internet]. 2022. Available from: <https://papilocare.com/>.
65. Jodar A, Soto L, Turell E, Cortés J. Monotherapy With a Non-Hormonal *Centella Asiatica*, Hyaluronic Acid, and Prebiotic-Based Vaginal Gel in Women With Bacterial Vaginosis: Case Series. *Clin Med Insights Case Rep*. 2023;16:11795476231157244. doi: 10.1177/11795476231157244.
66. 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.
67. Laganà AS, Chiantera V, Gerli S, Proietti S, Lepore E, Unfer V, Carugno J, Favilli A. Preventing Persistence of HPV Infection with Natural Molecules. *Pathogens*. 2023;12(3):416. doi: 10.3390/pathogens12030416.
68. Chaichian S, Moazzami B, Sadoughi F, Haddad Kashani H, Zaroudi M, Asemi Z. Functional activities of beta-glucans in the prevention or treatment of cervical cancer. *J Ovarian Res*. 2020;13(1):24. doi: 10.1186/s13048-020-00626-7.
69. Chan GC, Chan WK, Sze DM. The effects of beta-glucan on human immune and cancer cells. *J Hematol Oncol*. 2009;2:25. doi: 10.1186/1756-8722-2-25.
70. Moga MA, Bălan A, Anastasiu CV, Dimienescu OG, Neculoiu CD, Gavrîș C. An Overview on the Anticancer Activity of *Azadirachta indica* (Neem) in Gynecological Cancers. *Int J Mol Sci*. 2018;19(12):3898. doi: 10.3390/ijms19123898.
71. Krishnan NM, Katoh H, Palve V, Pareek M, Sato R, Ishikawa S, et al. Functional genomics screen with pooled shRNA library and gene expression profiling with extracts of *Azadirachta indica* identify potential pathways for therapeutic targets in head and neck squamous cell carcinoma. *Peer J*. 2019;7:e6464. doi: 10.7717/peerj.6464.
72. Diniz LRL, Calado LL, Duarte ABS, de Sousa DP. *Centella asiatica* and Its Metabolite Asiatic Acid: Wound Healing Effects and Therapeutic Potential. *Metabolites*. 2023;13(2):276. doi: 10.3390/metabo13020276.
73. Sánchez M, González-Burgos E, Iglesias I, Gómez-Serranillos MP. Pharmacological Update Properties of Aloe Vera and its Major Active Constituents. *Molecules*. 2020;25(6):1324. doi: 10.3390/molecules25061324.
74. Serrano L, López AC, González SP, Palacios S, Dexeus D, Centeno-Mediavilla C, et al. Efficacy of a *Corioliolus versicolor*-Based Vaginal Gel in Women With Human Papillomavirus-Dependent Cervical Lesions: The PALOMA Study. *J Low Genit Tract Dis*. 2021;25(2):130-6. doi: 10.1097/LGT.0000000000000596.
75. Gil-Antuñano SP, Serrano Cogollor L, López Díaz AC, González Rodríguez SP, Dexeus Carter D, Centeno Mediavilla C, et al. Efficacy of a *Corioliolus versicolor*-Based Vaginal Gel in Human Papillomavirus-Positive Women Older Than 40 Years: A Sub-Analysis of PALOMA Study. *J Pers Med*. 2022;12(10):1559. doi: 10.3390/jpm12101559.

Стаття надійшла до редакції 21.08.2023. – Дата першого рішення 25.08.2023. – Стаття подана до друку 27.09.2023

Дослідження цервіковагінальної мікробіоти жінок з внутрішньоматковою патологією та безпліддям

С. О. Шурпяк, І. М. Ярмола, В. І. Пирогова

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

Широке впровадження гістероскопії у клінічну практику суттєво розширило можливості діагностики причин безпліддя. Майже у 25% пацієнок із безпліддям при гістероскопії виявляють внутрішньоматкову патологію, яку не завжди діагностують під час ультрасонографії та/або гістеросальпінгографії. Всесвітня організація охорони здоров'я рекомендує використовувати офісну гістероскопію у всіх випадках підозри на внутрішньоматкову патологію.

Серед всіх ускладнень гістероскопії, частота яких коливається від 0,4 до 6,0%, інфекційно-запальні ускладнення реєструють найчастіше (0,6–2,5%). Внутрішньоматкові втручання порушують «шийковий» бар'єр захисту, що, за наявності дисбіотичних або запальних процесів генітального тракту, збільшує ризик ускладнень. З огляду на зростання частоти внутрішньоматкової патології та відповідно частоти діагностично-операційних внутрішньоматкових втручань у жінок репродуктивного віку актуальним є розроблення алгоритмів профілактики інфекційно-запальних ускладнень.

Мета дослідження: вивчення стану цервіковагінальної мікробіоти жінок репродуктивного віку з внутрішньоматковою патологією та безпліддям, які готуються до проведення гістероскопії.

Матеріали та методи. До виконання гістероскопії обстежено 45 жінок віком від 26 до 45 років (основна група) та 30 жінок аналогічного віку без гінекологічної патології (група порівняння). Комплексне дослідження стану цервіковагінальної мікробіоти, діагностика інфікування збудниками, що передаються статевим шляхом, включало проведення рН-метрії вагінального вмісту, бактеріоскопічного дослідження мазків з піхви, полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР).

Результати. Показаннями до проведення гістероскопії були хронічні аномальні маткові кровотечі (13,3%), гіперплазія ендометрія (8,9%); підозра на поліпи ендометрія (8,9%), підслизову міому (8,9%) або вади розвитку матки (17,8%); безпліддя неясного генезу (42,2%). У пацієнок основної групи запальні і дисбіотичні процеси нижнього відділу статевих органів в анамнезі фіксували у 5,6 рази частіше. У 22,2% пацієнок основної групи визначали нормальний рівень рН піхви (3,8–4,5) при 60,0% у жінок групи порівняння ($p < 0,05$).

За даними бактеріоскопії нормоценоз було встановлено у 28,9% жінок основної групи і 43,3% – групи порівняння, тоді як за результатами ПЛР нормоценоз реєстрували у 35,6% і 63,3% випадків відповідно. Виявлено значну частоту проміжного стану мікробіоти (37,8% в основній групі і 23,3% – у групі порівняння), що корелювало зі змінами рН вагінального вмісту ($r = 0,567$). Із 18 пацієнок основної групи у 22,2% випадків діагностовано бактеріальний вагіноз, у 4,4% – вульвовагінальний кандидоз, у 8,9% – хламідіоз.

Висновки. Для пацієнок з безпліддям і внутрішньоматковою патологією характерною є значна частота захворювань нижнього відділу генітального тракту в анамнезі. У 77,8% пацієнок з безпліддям і внутрішньоматковою патологією фіксували зсув рН піхви у лужний бік ($> 4,5$), який створює умови для розмноження умовно-патогенної і патогенної мікрофлори. Це підтверджується низькою частотою (35,6%) у них нормоценозу цервіковагінальної мікробіоти при 63,3% у пацієнок без гінекологічної патології та корелює з частотою проміжного стану мікробіоти. Ураховуючи ризик висхідного інфікування під час проведення внутрішньоматкових втручань, для адекватної діагностики стану цервіковагінальної мікробіоти показано використання діагностичних методів з високою чутливістю та специфічністю (ПЛР), що водночас дозволить уникнути необґрунтованих лікувальних заходів.

Ключові слова: мікробіота, безпліддя, гістероскопія, внутрішньоматкова патологія, бактеріальний вагіноз, діагностика.

Study of the cervical and vaginal microbiota in women with intrauterine pathology and infertility

S. O. Shurpyak, I. M. Yarmola, V. I. Pyrohova

The widespread introduction of hysteroscopy into clinical practice has significantly expanded the possibilities of diagnosis the causes of infertility. Almost 25% of patients with infertility are diagnosed with intrauterine pathology during hysteroscopy, which is not always identified during ultrasonography and/or hysterosalpingography. The World Health Organization recommends the use of office hysteroscopy in all cases of suspected intrauterine pathology.

Among all complications of hysteroscopy, the frequency of which ranges from 0.4 to 6.0%, infectious and inflammatory complications occur most often (0.6-2.5%). Intrauterine interventions disturb the "cervical" protective barrier, which, in the presence of dysbiotic or inflammatory processes of the genital tract, increases the risk of complications. In view of the increase in the frequency of intrauterine pathology, and, accordingly, the frequency of diagnostic and operative intrauterine interventions in women of reproductive age, the development of algorithms for the prevention of infectious and inflammatory complications is relevant.

The objective: to investigate the state of the cervical and vaginal microbiota of women of reproductive age with intrauterine pathology and infertility who are preparing for hysteroscopy.

Materials and methods. 45 women aged 26 to 45 years (main group) and 30 women of the same age without gynecological pathology (comparison group) were examined before hysteroscopy. A comprehensive study of the state of the cervical and vaginal microbiota, diagnosis of infection with sexually transmitted pathogens, included pH-metry of vaginal contents, bacterioscopic examination of vaginal smears, and polymerase chain reaction (PCR).

Results. Indications for hysteroscopy were chronic abnormal uterine bleeding (13.3%), endometrial hyperplasia (8.9%); suspicion of endometrial polyps (8.9%), submucosal myoma (8.9%) or uterine malformations (17.8%); infertility of unclear origin (42.2%). In patients of the main group, inflammatory and dysbiotic processes of the lower part of the genital organs in the anamnesis occurred 5.6 times more often. In 22.2% of the patients of the main group, the normal vaginal pH level was determined (3.8–4.5) versus 60.0% of the women of the comparison group ($p < 0.05$). According to bacterioscopy, normocenosis was found in 28.9% of women in the main group and 43.3% – in the comparison group, while according to PCR normocenosis was determined in 35.6% and 63.3% of cases, respectively. A significant frequency of the intermediate state of the microbiota was estimated (37.8% in the main group and 23.3% – in the comparison group), which correlated with changes in the pH of the vagina ($r = 0.567$). Of the 18 patients in the main group, bacterial vaginosis was diagnosed in 22.2% of cases, vulvovaginal candidiasis – in 4.4%, and chlamydia – in 8.9%.

Conclusions. A significant frequency of diseases of the lower part of the genital tract in the anamnesis is typical for patients with infertility and intrauterine pathology. In 77.8% of patients with infertility and intrauterine pathology, a shift in vaginal pH to the alkaline side (> 4.5) is found, which creates conditions for the reproduction of opportunistic and pathogenic microflora. This is confirmed by the low frequency (35.6%) of normocenosis of the cervical and vaginal microbiota at 63.3% in patients without gynecological pathology and correlates with the frequency of intermediate microbiota state. Taking into account the risk of ascending infection during intrauterine interventions, the use of diagnostic methods with high sensitivity and specificity (PCR) is revealed for adequate diagnosis of the state of the cervical and vaginal microbiota, which at the same time will avoid unfounded medical measures.

Keywords: *microbiota, infertility, hysteroscopy, intrauterine pathology, bacterial vaginosis, diagnosis.*

Безпліддя є однією з актуальних медико-соціальних проблем сучасності, що пов'язано зі значною частотою патології і тенденцією до її підвищення – частота безплідних шлюбів у популяції, за даними різних авторів, коливається від 10 до 30% [1, 3, 4, 14]. Широке впровадження гістероскопії у клінічну практику суттєво розширило можливості діагностики причин безпліддя [17]. Майже у 25% пацієнок із безпліддям під час гістероскопії виявляють внутрішньоматкову патологію, яку не завжди діагностують під час ультрасонографії та/або гістеросальпінгографії (ГСГ) [10, 17, 26].

Офісна, або амбулаторна, гістероскопія дозволяє проводити як діагностичні, так і хірургічні втручання в амбулаторних умовах, а Всесвітня організація охорони здоров'я рекомендує використовувати амбулаторну гістероскопію у всіх випадках підозри на внутрішньоматкову патологію під час ультразвукового обстеження або ГСГ [9, 11, 12]. Амбулаторна гістероскопія передбачає можливість проведення як діагностичної, так і хірургічної операції в умовах амбулаторії.

Класичними показаннями до застосування амбулаторної хірургічної гістероскопії є необхідність видалення поліпів і м'ом розмірами менше 1 см, розсічення синехій; оцінювання внутрішньоматкових аномалій розвитку матки; уточнення етіології тазового болю, стану рубця на матці після кесарева розтину тощо [15, 25].

Упровадження амбулаторної гістероскопії є одним із кращих прикладів, що демонструють сучасні тенденції у розвитку вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги. Низка авторів вважає амбулаторну гістероскопію «золотим стандартом» діагностики внутрішньоматкової патології [17, 25]. Поряд з високою ефективністю сучасних амбулаторних діагностично-лікувальних технологій існує проблема профілактики ускладнень після застосування цих технологій [9].

За певних умов внутрішньоматковій втручання, а саме – гістероскопія, мають ризик ускладнень, частота яких, за даними світової літератури, коливається від 0,4 до 6,0% [7, 19]. Серед усіх видів порушень гі-

стерорезектоскопії інфекційно-запальні ускладнення, які виникають відтерміновано, через 2–3 доби, діагностують найчастіше (0,6–2,5%), що становить одну з актуальних проблем застосування діагностичної та хірургічної гістероскопії [15, 25].

Проведення амбулаторної хірургічної гістероскопії має певні обмеження. Жінки із запальними захворюваннями статевих органів, соматичною патологією можуть потребувати додаткових обстежень для забезпечення безпеки внутрішньоматкового втручання в амбулаторних умовах [13].

Піхва є напіввідкритим середовищем, і її мікробіота може легко піддаватися різним впливам. Порожнина матки та піхва є фізіологічно суміжними каналами. Однак порожнина матки майже закрита, і отже, її мікробіота більш стабільна і знаходиться під унікальним селективним тиском. Цервікальна слизова пробка між порожниною матки та піхвою блокує вільне проникнення мікробів.

Теоретично бактерії, які колонізують піхву, мають можливість мігрувати у порожнину матки через шийку матки. Анатомічна близькість забезпечує міграцію вагінальної мікробіоти у порожнину матки через шийку матки, причому це перенесення може регулюватися періодичними фізико-хімічними або імунними змінами цервікального слизу протягом менструального циклу або провокуватися запальними процесами. До того ж відносна ізоляція та незалежність порожнини матки можуть бути порушені іншими факторами, зокрема медичними внутрішньоматковими втручаннями [27].

Отже, екологічна стабільність мікробіоти піхви та матки відіграє важливу роль у здоров'ї жіночої репродуктивної системи. Мікробіота піхви є динамічною спільнотою, на склад якої впливає низка факторів, таких, як етнічне походження, рівень статевих гормонів, гормональна контрацепція, стиль статевого життя, гігієнічні особливості, дієта, паління, спадковість тощо [16, 20, 23]. Вагінальний тракт є місцем існування симбіотичних структурованих мікробних співтовариств,

відомих як вагінальна мікробіота, у якій на сьогодні ідентифіковано 282 філотипи (види) мікроорганізмів, які не ідентичні у різних індивідуумів та різних етнічних групах [5, 21].

Нормальна вагінальна мікробіота у здорових фертильних жінок представлена лактобактеріями, біфідобактеріями, а також умовно-патогенними факультативними та облігатними (асоційованими з бактеріальним вагінозом) анаеробами. Домінуючим типом нормальної вагінальної мікробіоти у жінок з білим кольором шкіри репродуктивного віку є мікробіота із превалюванням лактобактерій.

Лактобактерії відіграють найважливішу роль у формуванні здорової вагінальної екосистеми та забезпечують природний механізм захисту вагінальної мікробіоти у переважній частині жінок репродуктивного віку. Здорова вагінальна екосистема жінки – це неушкоджений епітелій, лактобацилярна мікрофлора, ефективна імунна відповідь [8, 22].

Пошкодження епітелію, зниження кількісного вмісту *Lactobacillus spp.*, зміни рН вагінального середовища залежно від переважаючої бактеріальної флори призводять до розвитку аеробного вагініту або бактеріального вагінозу, у тому числі у випадках, які не супроводжуються вираженою клінічною картиною [4–6, 28].

Внутрішньоматкові втручання порушують «шийковий» бар'єр проти запального захисту верхнього відділу репродуктивних органів, що, за наявності дисбіотичних або запальних процесів нижнього відділу генітального тракту, збільшує ризик інфекційно-запальних ускладнень, особливо у випадках недиагностованих і нелікованих інфекцій, що передаються статевим шляхом (хламідіоз, гонорея тощо) [2, 3, 18, 23, 27].

Ураховуючи останнє, з огляду на зростання частоти внутрішньоматкової патології та відповідно частоти діагностично-операційних внутрішньоматкових втручань у жінок репродуктивного віку, актуальним є розроблення клініко-мікробіологічного моніторингу для оптимізації тактики ведення пацієнток із внутрішньоматковою патологією та обґрунтування ефективних алгоритмів профілактики післяопераційних інфекційно-запальних ускладнень.

Мета дослідження: вивчення стану цервіковагінальної мікробіоти жінок репродуктивного віку з внутрішньоматковою патологією та безпліддям, які готуються до проведення гістероскопії.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Проведено обстеження 45 жінок репродуктивного віку – 26–45 років (основна група) до виконання гістероскопії у гінекологічному відділенні Кошарсько-некомерційного підприємства «Клінічна лікарня швидкої медичної допомоги м. Львова» і 30 жінок аналогічного віку без гінекологічної патології на час обстеження (група порівняння).

Критерії включення до дослідження: репродуктивний вік, підозра на наявність внутрішньоматкової патології, безпліддя.

Критерії виключення: туберкульоз, інфікування вірусом імунодефіциту людини (ВІЛ), гострі запальні захворювання статевих органів, екстрагенітальна

патологія у стадії субкомпенсації та декомпенсації, менопауза, злоякісні новоутворення або підозра на такі будь-якої локалізації.

Проаналізовано: скарги, пов'язані з патологією нижніх відділів статевих органів; перенесені урологічні і гінекологічні захворювання; репродуктивний анамнез; інформативність попередніх досліджень мікробіоти піхви; попереднє лікування, якщо таке проводилось.

Комплексне вивчення стану цервіковагінальної мікробіоти виконували за рН-метрією вагінального вмісту (діагностичні тест-смужки СІТОЛАВ рН), бактеріоскопічним дослідженням мазків з шийки матки і піхви. Паралельно стан цервіковагінальної мікробіоти досліджували молекулярно-біологічним методом з використанням полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) у режимі реального часу за допомогою детектуючого ампліфікатора Rotor-Gene (Corbet Research, Австралія) з використанням реагентів Seegene (Південна Корея).

Дослідження передбачало виявлення ДНК *Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma genitalium*, *Trichomonas vaginalis* (якісне), *Candida spp.*, з кількісним визначенням титрів *Lactobacillus spp.*, *Gardnerella vaginalis*, *Atopobium vaginae*, *Enterobacteriaceae*, *Staphylococcus spp.*, *Streptococcus spp.* [24]. Матеріал для дослідження отримували з каналу шийки матки, заднього та бокових склепін'я піхви послідовно одноразовими стерильними інструментами Сyтоbrush.

Стан цервіковагінальної мікробіоти за даними мікроскопії оцінювали так:

- нормоценоз – домінування лактобактерій, відсутність грамнегативної флори, спор, міцелію, псевдогіфів, поодинокі лейкоцити та клітини поверхневого епітелію;
- проміжний тип: кількість лактобактерій помірно знижена, помірна кількість грампозитивних коків та грамнегативних паличок, збільшена кількість лейкоцитів;
- дисбіоз піхви: кількість лактобактерій різко зменшена або вони відсутні, наявні поліморфні коки та палички, при цьому для анаеробного дисбіозу (бактеріальний вагіноз) характерним є виявлення «ключових клітин», відсутність або поодинокі лейкоцити, незавершеність фагоцитозу, натомість для аеробного (неспецифічного) вагініту притаманна велика кількість лейкоцитів, поліморфна флора, макрофаги, фагоцитоз.

Дослідження проводили відповідно до принципів Гельсінської декларації, Конвенції Ради Європи про права людини і біомедицини, відповідних законів України, сучасних біоетичних норм щодо безпеки для здоров'я пацієнток за отримання інформованої згоди та конфіденційності особистих і медичних даних (Висновки комісії з питань етики наукових досліджень, експериментальних розробок і наукових творів Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, протокол № 2 від 22.02.2021 р.).

Статистичне оброблення одержаних результатів проведено з використанням програм Microsoft Excel і Statistica 6.0. Різницю показників вважали вірогідною при $p < 0,05$.

**РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ
ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ**

Показаннями до проведення гістероскопії у жінок основної групи, включених до дослідження, були:

- хронічні аномальні маткові кровотечі (АМК) нез'ясованої етіології (6 – 13,3%);
- гіперплазія ендометрія (4 – 8,9%);
- підозра на поліпи ендометрія (4 – 8,9%);
- підозра на підслизову міому (4 – 8,9%);
- підозра на вади розвитку матки (8 – 17,8%);
- безпліддя неясного генезу (19 – 42,2%).

Під час аналізу перенесених раніше пацієнтками захворювань нижнього відділу генітального тракту до уваги брали епізоди, підтверджені об'єктивними методами дослідження (бактеріологічне та молекулярно-біологічне, кольпоскопія тощо). У більшості

пацієток основної групи в анамнезі виявляли фоннові (ектопія циліндричного епітелію, поліп каналу шийки матки) та запальні (неспецифічний вагініт, цервіцит) захворювання шийки матки, які, вочевидь, виникали на тлі анаеробного дисбіозу піхви (бактеріальний вагіноз – 48,9%), вагініту (26,7%) та інфекцій, що передаються статевим шляхом (хламідіоз, трихомоніаз). Це на загал в основній групі спостерігалось у 5,6 разу частіше, ніж у жінок групи порівняння; $p < 0,05$ (табл. 1).

На час обстеження характерних для захворювань нижнього відділу генітального тракту скарг більшість жінок не висловлювали. Періодичний дискомфорт у ділянці зовнішніх статевих органів відзначали 8 (17,8%) пацієток основної групи, 5 (11,1%) жінок – періодичний свербіж, 5 (11,1%) пацієток поскаржились на дискомфорт під час статевого акту, аналогічні скарги висловлювали 5 (16,7%) жінок групи порівняння. Під час бімануального гінекологічного дослідження, огляду шийки матки у дзеркалах патологічних змін виявлено не було. Усі обстежені пацієнтки зазначали, що протягом останніх 14 діб вони не застосовували ніяких вагінальних антисептиків чи комбінованих препаратів з антибіотиками.

рН-метрія піхвового вмісту показала значну варіабельність показників у жінок обох клінічних груп (рисунок).

Тільки у 10 (22,2%) пацієток основної групи виявили нормальний рівень рН піхви (3,8–4,5) проти 18 (60,0%) жінок групи порівняння ($p < 0,05$). Зсув рН піхви у лужний бік ($> 4,5$) створює умови для розмноження умовно-патогенної і патогенної мікрофлори, що спостерігалось у 77,8% пацієток основної групи (див. рисунок). рН є показником кислотно-лужного балансу піхви, який у першу чергу залежить від життєдіяльності резидентної флори (лактобактерій).

У процесі життєдіяльності лактобактерій при розщепленні глікогену епітелію піхви утворюється молочна кислота, що визначає кислу реакцію вагінального середовища [5]. Порушення цього механізму призводить до зсуву рН у бік лужної реакції, що створює умови для зростання кількості патогенної флори, у першу чергу анаеробів, які у незначній кількості можуть бути коменсалами цервіковагінальної мікробіоти [20]. Саме зменшення кількості лактобактерій у піхвовій мікробіоті та їхньої здатності продукувати молочну кислоту визначають перехід від нормоценозу до дисбіотичних змін [5, 21].

Під час аналізу результатів бактеріоскопічного та молекулярно-біологічного обстежень була встановлена певна відмінність у визначеному стані цервіковагінальної мікробіоти під час дослідження методами з різною чутливістю і специфічністю (табл. 2).

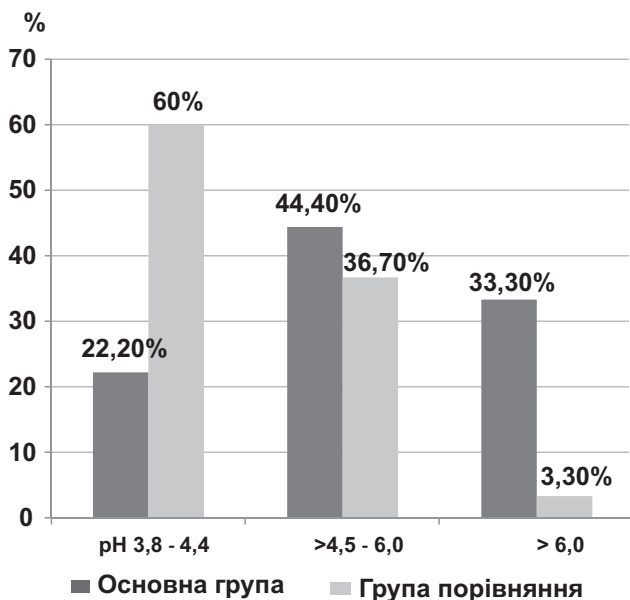
Так, за даними бактеріоскопічного дослідження нормоценоз було встановлено у 28,9% жінок основної групи і у 43,3% – групи порівняння, тоді як за даними ПЛР нормоценоз цервіковагінальної мікробіоти спостерігався у 35,6% і 63,3% випадків відповідно. Мінливість мікробного складу мікробіоти

Таблиця 1

Захворювання нижнього відділу генітального тракту в анамнезі обстежених пацієток, абс. число (%)

Патологія нижнього відділу генітального тракту	Група	
	Основна, n=45	Порівняння, n=30
Цервіцит	14 (31,1) *	2 (6,7)
Ектопія циліндричного епітелію шийки матки	12 (26,7)	7 (23,3)
Поліп каналу шийки матки	4 (8,9)	–
Неспецифічний вагініт	12 (26,7) *	1 (3,3)
Бактеріальний вагіноз	22 (48,9) *	6 (20,0)
Урогенітальний хламідіоз	5 (6,7)	–
Трихомоніаз	9 (17,8) *	2 (6,7)

Примітка. * – $p < 0,05$ – Вірогідність відмінностей між показниками основної групи і групи порівняння.



Показники рН піхвового вмісту обстежених жінок, %

Стан цервіковагінальної мікробіоти пацієнток за результатами бактеріоскопічного і молекулярно-біологічного (ПЛР) аналізу, абс. число (%)

Показник	Група			
	Основна, n=45		Порівняння, n=30	
	Бактеріоскопія	ПЛР	Бактеріоскопія	ПЛР
Нормоценоз	13 (28,9)	16 (35,6)	13 (43,3)*	19 (63,3)*
Проміжний стан	12 (26,7)	17 (37,8)*	6 (20,0)	7 (23,3)*
Бактеріальний вагіноз	12 (26,7)	10 (22,2)	9 (30,0)	4 (13,3)*
Аеробний вагініт	4 (8,9)	–	–	–
Вульвовагінальний кандидоз	4 (8,9)	2 (4,4)	2 (6,7)	–

Примітка. * – $p < 0,05$ – Вірогідність відмінностей між показниками основної групи та групи порівняння.

піхви призводить інколи до неправильного трактування результатів бактеріоскопічного дослідження, що тягне за собою агресивну санацію піхви або, навпаки, недостатність лікувально-профілактичних заходів перед проведенням діагностично-операційних внутрішньоматкових втручань [2, 21].

Привертала на себе увагу значна частота проміжного стану мікробіоти (37,8% в основній групі і 23,3% у групі порівняння), що корелювало зі змінами рН вагінального вмісту – $r = 0,567$ (див. табл. 2). Проміжний стан мікробіоти у першу чергу характеризується зниженням чисельності лактобактерій, які є домінуючою флорою цервіковагінальної мікробіоти і показником її мікробного благополуччя.

Кисла реакція вмісту піхви (рН 3,8–4,2) інгібує проникнення та розмноження патогенної мікрофлори, за нейтральної кислотності відбувається елімінація лактобактерій, що призводить до зростання кількості представників умовно-патогенної мікрофлори й підвищення ризику виникнення не тільки дисбіозів нижнього відділу генітального тракту, але й висхідного інфікування, особливо у разі проведення внутрішньоматкових втручань [8, 27].

Дисбіоз піхви розглядається як неоптимальний стан, за якого мікробіота піхви порушується через низку факторів, таких, як стрес, вживання антибіотиків, особливості сексуальної активності, соматичні захворювання тощо [23]. Зниження відносної кількості *Lactobacillus spp.* зумовлює підвищення рН піхви та колонізацію статевих шляхів цілою низкою патогенних організмів. Вагінальний дисбіоз призводить до надмірного росту умовно-патогенних мікроорганізмів, таких, як *E. coli*, *G. Vaginalis*, та бактерій, асоційованих з бактеріальним вагінозом (BVAB), або до інфікування збудниками, що передаються статевим шляхом. Це загрожує розвитком хронічного ендометриту, запальними ускладненнями під час проведення діагностичних і операційних внутрішньоматкових втручань [4, 6, 21].

Неспецифічні вагініти та бактеріальний вагіноз не просто спричиняють значний дискомфорт і погіршують якість життя жінок, але й підвищують ризик виникнення інфекційних процесів нижніх відділів

статевих органів з розвитком хронічних запальних захворювань органів малого таза, хронічного ендометриту, дисплазії шийки матки, післяопераційних запальних ускладнень, перинатальної й акушерської патології [6, 8, 10, 14, 22].

Із 18 пацієнток основної групи, у яких були певні скарги, у 22,2% випадків діагностовано бактеріальний вагіноз, у 4,4% – вульвовагінальний кандидоз (див. табл. 2). У 4 (8,9%) пацієнток основної групи методом ПЛР було діагностовано хламідіоз, при цьому у двох з них фіксували рецидивний вульвовагінальний кандидоз. Це підтверджує тезу, що вульвовагінальний кандидоз може утруднювати виявлення інфекцій, що передаються статевим шляхом [23, 28].

Отже, як продемонструвало комплексне дослідження стану цервіковагінальної мікробіоти пацієнток з безпліддям і внутрішньоматковою патологією, у 26,7% жінок існує ризик висхідного інфікування при проведенні як гістерорезектоскопії, так і амбулаторної гістероскопії, що вимагає виконання відповідних профілактично-лікувальних заходів.

ВИСНОВКИ

1. Для пацієнток з безпліддям і внутрішньоматковою патологією характерною є висока частота захворювань нижнього відділу генітального тракту в анамнезі.

2. У 77,8% пацієнток з безпліддям і внутрішньоматковою патологією фіксували зсув рН піхви у лужний бік ($> 4,5$), який створює умови для розмноження умовно-патогенної і патогенної мікрофлори, що підтверджується низькою частотою – 35,6% нормоценозу цервіковагінальної мікробіоти проти 63,3% у пацієнток без гінекологічної патології та корелює з частотою проміжного стану мікробіоти.

3. Ураховуючи ризик висхідного інфікування при виконанні внутрішньоматкових втручань, для адекватної діагностики стану цервіковагінальної мікробіоти показано використання діагностичних методів з високою чутливістю та специфічністю (ПЛР). Це водночас дозволить уникнути проведення необґрунтованих лікувальних заходів.

Відомості про авторів

Шурпяк Сергій Олександрович – д-р мед. наук, проф., кафедра сімейної медицини, факультет післядипломної освіти, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького; тел.: (097) 051-42-21. *E-mail: serhiy_shurpyak@yahoo.com*

ORCID:0000-0002-5445-6375

Пирогова Віра Іванівна – д-р мед. наук, проф., завідувачка, кафедра акушерства, гінекології та перинатології, факультет післядипломної освіти, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького; тел.: (050) 581-94-48. *E-mail: vira.pyrohova@gmail.com*

ORCID: 0000-0002-1205-6365

Ярмола Ірина Михайлівна – аспірантка, кафедра акушерства, гінекології та перинатології, факультет післядипломної освіти, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького; тел.: (093) 749-44-60. *E-mail: irunayarmola@gmail.com*

ORCID 0000-0002-3759-6579

Information about the authors

Shurpyak Serhiy O. – MD, PhD, DSc, Professor, Department of Family Medicine, Faculty of Postgraduate Education, Danylo Halytskyi Lviv National Medical University; tel.: (097) 051-42-21. *E-mail: serhiy_shurpyak@yahoo.com*

ORCID:0000-0002-5445-6375

Pyrohova Vira I. – MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Faculty of Postgraduate Education, Danylo Halytskyi Lviv National Medical University; tel.: (050) 581-94-48. *E-mail: vira.pyrohova@gmail.com*

ORCID: 0000-0002-1205-6365

Yarmola Iryna M. – MD, PhD-Student, Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Faculty of Postgraduate Education, Danylo Halytskyi Lviv National Medical University; tel.: (093) 749-44-60. *E-mail: irunayarmola@gmail.com*

ORCID 0000-0002-3759-6579

ПОСИЛАННЯ

- Veropovtelyan PN. Women's reproductive health is one of the most important problems of the state. *Medical Aspects Women's Health*. 2017;3:34-46. doi: 10.15574/HW.2020.150.73.
- Genyk NI, Lasytchuk OM, Pakhareno LV, Kinash NM, Orishchak I.K. Prevention of postoperative purulent-inflammatory complications in gynecology. *Actual Probl Pediatr, Obst Gynecol*. 2016;(2):54-6. doi: 10.11603/24116-4944.2016.2.6860.
- Dubchak AE, Milevskiy OV, Obeid NM. Vaginal microbiome in women with infertility who underwent surgical treatment of uterine appendages. *Women's Health*. 2018;(8):98-102.
- Kaminsky AV, Sumenko W. Features of vaginal microflora in women with infertility and psychosomatic disorders. *Women's Health*. 2018;9:50-2.
- Nosenko EN. The role of lactobacilli in the ecological dynamics of vaginal microbial communities in normal and pathological conditions. *Obst Gynecol Genet*. 2016;2(4):25-31.
- Pirogov VI, Shurpyak SO. Modern trends in the prevention and treatment of infectious processes of the lower parts of the genital organs. *Reprod Endocrinol*. 2019;6(50):18-22. doi: 10.18370/2309-4117.2019.50.18-21.
- Bahar R, Shimonovitz M, Benshushan A, Shushan A. Case-control study of complications associated with bipolar and monopolar hysteroscopic operations. *J Minim Invasive Gynecol*. 2013;20(3):376-80. doi: 10.1016/j.jmig.2012.12.012.
- Chen C, Song X, Wei W, Zhong H, Dai J, Lan Z, et al. The microbiota continuum along the female reproductive tract and its relation to uterine-related diseases. *Nature Commun*. 2017;8:875. doi: 10.1038/s41467-017-00901-0.
- Cholkeri-Singh A, Sasaki K J. Hysteroscopy safety. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2016;28(4):250-4. doi: 10.1097/GCO.0000000000000289.
- Cicinelli E, Trojano G, Mastroauro M, Vimercati A, Marinaccio M, Mitola PC, et al. Higher prevalence of chronic endometritis in women with endometriosis: a possible etiopathogenetic link. *Fertil Steril*. 2017;108(2):289-95. e1. doi: 10.1038/s41467-017-00901-010.1016/j.fertnstert.2017.05.016.
- Closon F, Tulandi T. Future research and developments in hysteroscopy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2015;29(7):994-1000. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2015.03.008.
- Di Spiezo Sardo A, Calagna G, Scognamiglio M, O'Donovan P, Campo R, De Wilde RL. Prevention of intrauterine post-surgical adhesions in hysteroscopy. A systematic review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2016;203:182-92. doi: 10.1016/j.ejogrb.2016.05.050.
- Gupta N, Gupta A. Complications during hysteroscopy for gynecological procedures: prevention is better than cure! *Korean J Anesthesiology*. 2019;73(1):79-80. doi: 10.4097/kja.19339.
- Elnashar AM. Impact of endometrial microbiome on fertility. *Middle East Fertility Society Journal*. 2021;26:4. doi: 10.1186/s43043-020-00050-3.
- Jacobsen LJ. Results of conventional and hysteroscopic surgery. *Hum Reprod*. 2017;12:1376-81. doi: 10.1093/oxfordjournals.humrep.a019589.
- Leonardi M, Hicks C, El-Assaad F, El-Omar E, Condous G. Endometriosis and the microbiome: a systematic review. *BJOG*. 2020;127:239-49. doi: 10.1111/1471-0528.15916.
- Marciniak A, Nawrocka-Rutkowska J, Wiśniewska B, Szydłowska I, Brodowska A, Starczewski A. Role of office hysteroscopy in the diagnosis and treatment of uterine pathology. *Pol Merkur Lekarski*. 2015;39(232):251-3.
- Miles SM, Hardy BL, Merrell DS. 2017 Investigation of the microbiota of the reproductive tract in women undergoing a total hysterectomy and bilateral salpingo-oophorectomy. *Fertility and Sterility*. 2017;107(813):820. doi: 10.1016/j.fertnstert.2016.11.028.
- Munro MG, Christianson LA. Complications of Hysteroscopic and Uterine Resectoscopic Surgery. *Clin Obstet Gynecol*. 2015;58(4):765-97. doi: 10.1097/GRF.0000000000000146.
- Peric A, Weiss J, Vulliemoz N, Baud D & Stojanov M. Bacterial colonization of the female upper genital tract. *Inter J Molecular Sciences*. 2019;20:3405. doi: 10.3390/ijms2014340.
- Ravel J, Gajer P, Abdo Z, Schneider GM, Koenig SS, McCulle SL, et al. Vaginal microbiome of reproductive-age women. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011;108(1):4680-7. doi: 10.1073/pnas.1002611107.
- Qi W, Li H, Wang C, Li H, Zhang B, Dong M, et al. Recent Advances in Presentation, Diagnosis and Treatment for Mixed Vaginitis. *Front Cell Infect Microbiol*. 2021;11:759795. doi: 10.3389/fcimb.2021.759795.
- Saraf VS, Sheikh SA, Ahmad A, Gillevet PM, Bokhari H, Javed S. Vaginal microbiome: normalcy vs dysbiosis. *Arch Microbiol*. 2021;203(7):3793-802. doi: 10.1007/s00203-021-02414-3.
- Sherrard J, Wilson J, Donders G, Mendling W, Jensen JS. European (IUSTI/WHO) International Union against sexually transmitted infections (IUSTI), World Health Organization (WHO) guideline on the management of vaginal discharge. *Intern J STD AIDS*. 2018;29(13):1258-72. doi: 10.1177/0956462418785451.
- Stockler L, Umranikar A, Moors A, Umranikar S. An overview of hysteroscopy and hysteroscopic surgery. *Obst, Gynaecol & Reprod Med*. 2013;23(5):146-53. doi: 10.1016/J.OGRM.2013.03.007.
- Vitner D, Filmer S, Goldstein I, Khatib N, Wein Z. A comparison between ultrasonography and hysteroscopy in the diagnosis of uterine pathology. *Europ J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2013;171(1):143-5. doi: 10.1016/j.ejogrb.2013.08.024.
- Wang J, Li Z, Ma X, Du L, Jia Z, Cui X, et al. Translocation of vaginal microbiota is involved in impairment and protection of uterine health. *Nature Communications*. 2021;12:4191. doi: 10.1038/s41467-021-24516-8.
- Workowski K, Bachmann LH, Chan PA, Johnston CM, Muzny CA, Park I, et al. Sexually transmitted infections treatment guidelines, 2021. *MMWR. Recomm Reports*. 2021;70(4):187. doi: 10.15585/mmwr.r7004a1.

Стаття надійшла до редакції 01.08.2023. – Дата першого рішення 08.08.2023. – Стаття подана до друку 11.09.2023

ВИМОГИ ДО ПОДАННЯ НАУКОВИХ СТАТЕЙ

Редакція приймає на розгляд статті за умови, що:

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

Під час подання статті до журналу автори повинні підтвердити її відповідність усім встановленим вимогам, зазначеним нижче. У разі виявлення невідповідності поданої роботи до пунктів цих вимог редакція повертатиме авторам матеріали на доопрацювання.

Стаття подається до редакції українською та англійською мовами як файл у форматі Microsoft Word .docx, доданий до електронного листа. Стаття англійською мовою публікується без перекладу на українську мову. Рукопис має бути набраний у Microsoft Word, формат листа А4, шрифт Times New Roman, кегль 14, міжрядковий інтервал 1,5.

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

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

Титул

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

Основний текст

1. Основний текст статті та матеріали до нього за структурою та змістом мають відповідати певному виду наукової публікації (оригінальна стаття, оглядова стаття, опис клінічних випадків, матеріали наукових медичних форумів).
2. У статті не допускається скорочення слів, крім загальноприйнятих в науковій літературі. Усі вимірювання подаються у системі одиниць СІ. Аббревіатури, що наводяться у статті, повинні бути розшифровані при першому згадуванні.
3. Ілюстрації (таблиці, рисунки) повинні розташовуватися після першого згадування у тексті.
4. У тексті слід вказувати бібліографічні посилання у вигляді цифри у квадратних дужках, що відповідає номеру у списку цитованої літератури.

Додатки до основного тексту

До статті повинні бути додані всі використовувані в роботі таблиці, ілюстрації, список літератури.

Ілюстрації мають бути подані у формі фотографії, слайду, рентгенограми, електронного файлу та підготовлені на високому якісному рівні.

- Ілюстрації мають відповідати основному змісту статті.
- Ілюстрація повинна бути максимально вільна від написів, які слід перенести у підпис до неї.
- Підписи до ілюстрацій подаються на окремому аркуші у кінці статті.
- Кожна ілюстрація повинна мати загальну назву.
- Оригінальні ілюстрації слід передавати в окремому конверті із зазначенням назви статті та ПІБ автора.
- У статті слід зазначити місце, де, на думку автора, бажано було б помістити ілюстрацію.
- Ілюстрація, подана в електронному вигляді, повинна мати роздільну здатність не менше 300 dpi (масштаб 1:1).

Таблиці повинні мати заголовок і порядковий номер. На всі таблиці повинні бути посилання в основному тексті. Їх слід пронумерувати послідовно у тому порядку, в якому вони зустрічаються в основному тексті.

- Розміщувати таблиці слід в основному тексті статті одразу після абзацу, де вони згадуються.
- Посилання на таблицю робиться за допомогою арабських цифр.
- Таблиці не повинні дублювати зміст тексту.
- Автори повинні переконатися, що дані у таблицях відповідають

тим, які зазначені у відповідних місцях у тексті.

- Підсумкові суми необхідно складати коректно, а відсотки – правильно розрахувати.
- 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



Активний
фолат



Сумавіт. 30 капсул. Склад: глюкозамінова сіль (6S)-5-метилтетрагідрофолату (Кватрефолік/Quatrefolic®), йод, вітамін В₁, вітамін В₂, вітамін В₆, вітамін В₁₂, вітамін D₃, вітамін Е, кальцій, ДГК, ЕПК. Не є лікарським засобом. Free Sale Certificate – Сумавіт матерна від 12.12.2019 р.
* Quatrefolic® – зареєстрована торговельна марка Gnosis, www.quatrefolic.com.

Виробник: **mibe** GmbH Arzneimittel, Німеччина
Представник в Україні: ТОВ «Мібе Україна», 01021, м. Київ, Кловський узвіз, 13
Тел./факс: (044) 254-39-36(38).

Інформація надається для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ, лікарів та фармацевтичних працівників, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики.



ГАРДАСИЛ
[квадривалентна рекомбінантна вакцина проти вірусу папіломи людини (типів 6, 11, 16, 18)]

САМЕ ЧАС ЗАХИСТИТИ ВІД ВПЛ

ГАРДАСИЛ – вакцина проти вірусу папіломи людини, типів 6, 11, 16, 18*



РЕКОМЕНДАЦІЯ, ЩО МОЖЕ ДОПОМОГТИ ЗАПОБІГТИ РАКУ ТА ЗАХВОРЮВАННЯМ, АСОЦІЙОВАНИМ ІЗ ВПЛ

Вірус папіломи людини є найпоширенішою причиною вірусних інфекцій статевих шляхів у світі та спостерігається у 99% передракових захворювань шийки матки^{1,2,3}

90% випадків раку анального отвору пов'язані з ВПЛ 16 та 18 типу.

90% випадків аногенітальних кондилом спричинені ВПЛ 6 та 11 типу.

70% випадків раку вульви та піхви пов'язані з ВПЛ 16 та 18 типу.

КОМУ ТА ЯК ЗАСТОСОВУВАТИ?⁴

ДІТЯМ ВІД 9 ДО 13 РОКІВ • **ЗА СХЕМОЮ ІЗ ДВОХ ДОЗ (0,5 МЛ: 0 ТА 6 МІСЯЦІВ)**

ДІТЯМ ВІД 14 РОКІВ ТА ДОРΟΣЛИМ • **ЗА ТРЬОХДОЗОВОЮ СХЕМОЮ (0,5 МЛ: 0, 2 ТА 6 МІСЯЦІВ)**

Вакцинація рекомендована усім дорослим: жінкам до 45 років та чоловікам до 26 років

Література
1. ВООЗ. Інформаційний бюлетень. Вірус папіломи людини і рак шийки матки, 22.02.2022. 2. CDC. Cancer Home. Basic Information About HPV and Cancer, https://www.cdc.gov/cancer/hpv/basic_info. 3. Meites E, et al. Human Papillomavirus, Aug 2021, pp. 165–178. 4. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Гардасил/Gardasil®, вакцина проти вірусу папіломи людини (типів 6, 11, 16, 18) квадративалентна рекомбінантна, РП №UA/13451/01/01. Наказ МОЗ України №2378 від 29.12.2022.

Ключова інформація з безпеки

Показання. Вакцина Гардасил показана до застосування дівчатам та жінкам віком від 9 до 45 років і хлопчикам та чоловікам віком від 9 до 26 років для попередження захворювань, які викликаються вірусом папіломи людини (ВПЛ) 6, 11, 16, 18 типів*. Протипоказання. Плерутливість до діючих речовин або до будь-якого компонента вакцини. Особам, у яких розвиваються симптоми, які свідчать про плерутливість після введення дози препарату Гардасил, введення наступної дози вакцини протипоказано. Як і щодо інших вакцин, застосування вакцини Гардасил потрібно відкласти у разі наявності у пацієнта гострого захворювання, що супроводжується лихоманкою. Спосіб застосування та дозу. Вакцину слід вводити шляхом внутрішньом'язової ін'єкції. Препарат не можна вводити внутрішньовенно. Дозування. Діти віком від 9 до 13 років включно: Гардасил можна застосовувати за схемою із двох доз (по 0,5 мл: 0 та 6 місяців). Якщо другу дозу вводять раніше, ніж через 6 місяців після першої, то слід обов'язково ввести третю дозу. Діти віком від 14 років і дорослі: Гардасил слід застосовувати за тридозовою схемою (0,5 мл: 0, 2 та 6 місяців). Найбільш поширені побічні реакції. Частота побічних реакцій встановлена як: дуже часто (≥ 1/10): еритема, біль, набряк у місці ін'єкції, головний біль; часто (від ≥ 1/100 до < 1/10): нудота, біль у кінцівках, лихоманка, гематома, свербіж у місці ін'єкції. Особливі заходи безпеки: перед застосуванням вакцину добре збовтати. Слід використовувати рекомендоване дозування в повному об'ємі. Попередньо наповнений шприц призначений тільки для разового використання.

*Мається на увазі дівчатам та жінкам віком від 9 до 45 років для попередження захворювань, які викликаються ВПЛ 6, 11, 16, 18 типів: рак шийки матки, вульви, піхви та раку анального каналу, спричинений ВПЛ типів 16 та 18; генітальні кондиломи, спричинені ВПЛ типів 6 та 11, та інфекції і наступні передракові або диспластичні стани, спричинені ВПЛ типів 6, 11, 16 та 18; цервікальна внутрішньоепітеліальна неоплазія 2 та 3 ступеня та аденокарцинома шийки матки *in situ*; цервікальна внутрішньоепітеліальна неоплазія 1 ступеня; внутрішньоепітеліальна неоплазія вульви 2 та 3 ступеня; внутрішньоепітеліальна неоплазія піхви 2 та 3 ступеня; внутрішньоепітеліальна неоплазія анального каналу 1, 2 та 3 ступеня; Дівчатам та жінкам віком від 9 до 26 років для попередження цервікальної внутрішньоепітеліальної неоплазії, що пов'язана з ВПЛ типів 31, 33, 32 та 35, або аденокарциноми шийки матки *in situ*. Хлопчикам та чоловікам віком від 9 до 26 років для попередження захворювань та інфекцій, спричинених ВПЛ типів 6, 11, 16 та 18; рак анального каналу, спричинений ВПЛ типів 16 та 18; генітальні кондиломи, спричинені ВПЛ типів 6 та 11. Вакцина також показана для попередження передракових та диспластичних станів, спричинених ВПЛ типів 6, 11, 16 та 18; внутрішньоепітеліальна неоплазія анального каналу 1, 2 та 3 ступеня. Перед застосуванням лікарського засобу, будь ласка, ознайомтесь з чинною інструкцією для медичного застосування. Компанія «МСД» не рекомендує застосування лікарських засобів інакше, ніж це передбачено в чинній інструкції для медичного застосування. Інструкція для медичного застосування Гардасил (РП №UA/13451/01/01).



UA-HPV-00064 Матеріал затверджений: 04.2023. Матеріал дійсний до: 04.2025.

ТОВ «МСД Україна» м. Київ, 03038, Бізнес-центр «Горизонт Парк», вул. Амосова, 12, пов. 3, корп. 1. www.msd.ua

Якщо у Вас виникли запитання з медичної інформації про продукцію компанії «МСД» або скарги на якість препарату, напишіть нам на froc.ukraine.cis@merck.com. Матеріал призначений виключно для фахівців сфери охорони здоров'я. Для розповсюдження/демонстрації від час спеціалізованих медичних заходів. Для повідомлення про небажані явища при застосуванні лікарських засобів компанії «МСД» зателефонуйте нам +38 044 393 74 80 або напишіть pharmacovigilance.ukraine@cis@merck.com.