

Reproductive health

SCIENTIFIC-PRACTICAL JOURNAL

№8 (71) '2023



Репродуктивне здоров'я жінки

НАУКОВО-ПРАКТИЧНИЙ ЖУРНАЛ

ISSN 2708-8723 (Print)

ISSN 2708-8731 (Online)

of woman

РОЗСІЯНИЙ СКЛЕРОЗ
ТА ФЕРТИЛЬНІСТЬ 15

КОМПЛЕКСНИЙ ПІДХІД
ДО ТЕРАПІЇ АТРОФІЧНОГО
ВАГІНІТУ ТА СТРЕСОВОГО
НЕТРИМАННЯ СЕЧІ 30

СУЧАСНІ ПОГЛЯДИ
НА МЕТАБОЛІЧНІ АСПЕКТИ
СИНДРОМУ ПОЛІКІСТОЗНИХ
ЯЄЧНИКІВ 64

ЛІКУВАННЯ БЕЗПЛІДДЯ
У ЖІНОК З ПАТОЛОГІЄЮ
ЕНДОМЕТРІЯ 72





PAPILOCARE®

Вагінальний гель

НАСТАВ ЧАС ПРОТИДІЯТИ ВПЛ



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

ЛИСТОК-ВКЛАДКА ДО ВАГІНАЛЬНОГО ГЕЛЮ PAPILOCARE:

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

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

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

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

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

ПОБІЧНІ РЕАКЦІЇ: Papilocare® має хороший профіль безпеки, і не спостерігалось жодних серйозних побічних реакцій в клінічних дослідженнях, проведених із його застосуванням або з моменту його виведення на ринок. Єдина побічна реакція, зареєстрована з моменту виведення продукту на ринок — це подразнення після нанесення, частота виникнення якого не перевищує одного випадку на 10 000. Ця реакція частіше зустрічається у жінок з дуже чутливою або значно пошкодженою областю статевих органів або в 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.

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

УПОВНОВАЖЕНИЙ ПРЕДСТАВНИК: ПІІ ТОВ «Гедеон Ріхтер Україна», ОІ054, 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 Україна»: 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

8 (71)/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
25.10.2023 № 1309 науково-практичний журнал
«Reproductive Health of Woman» включено до Категорії «А»
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», «SCOPUS»,
а також інші міжнародні наукові реферативні бази,
електронні пошукові системи, інтернет каталоги та
бібліотеки.*

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

РЕКОМЕНДОВАНО

Наказ від 23.11.2023 № 4569 “Про введення в дію рішень
вченої ради НУОЗ України імені П. Л. Шупика від 22.11.2023”

Підписано до друку 30.11.2023.

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,
кафедра акушерства,
гінекології та перинатології
НУОЗ України
імені П.Л. Шупика

О.С. Щербінська,

д. м. н., доцент, професор
кафедри акушерства,
гінекології та медицини
плода НУОЗ України імені
П.Л. Шупика, президент
Всеукраїнської Асоціації
безперервної професійної
освіти лікарів та фармацевтів

НАУКОВИЙ РЕДАКТОР

В.І. Пирогова

ДИРЕКТОР ПРОЕКТУ

О.С. Щербінська

РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ

З. Бен-Рафаель (Ізраїль)
В.О. Бенюк
В.І. Бойко
Р.Г. Ботчоришвілі (Франція)
М. Брінкат (Мальта)
О.В. Булавенко
І.Б. Венцківська
А.Д. Вітюк
Н.А. Володько
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
Л.Г. Назаренко
М. Паулсон (Швеція)
Л.В. Пахаренко
В.О. Потапов
В.С. Свінціцький
Г.О. Слабкий
В.Г. Сюсюка
Т.Ф. Татарчук
К.Г. Хажиленко
Р. Хомбург (Великобританія)
О.С. Шаповал
С.О. Шурпяк
О.М. Юзько

РЕДАКЦІЙНА РАДА

Г. Бітман (Ізраїль)
І.З. Гладчук
Г.В. Зайченко
Т.В. Лещева
Н.Ф. Лигирда
О.П. Манжура
В.І. Медведь
А.А. Суханова
Р.О. Ткаченко
Л.О. Турова
М.Є. Яроцький

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

REPRODUCTIVE HEALTH OF WOMAN

8 (71)/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 25.10.2023 № 1309 scientific and practical journal «Reproductive health of woman» is included in Category «A» 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», «SCOPUS», scientific abstracts, electronic search engines, online catalogs and libraries.

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

RECOMMENDED BY

Order dated November 23, 2023 No. 4569 «On the implementation of the decisions of the Academic Council Shupyk National Healthcare University of Ukraine from November 22, 2023»

Passed for printing 30.11.2023.

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,
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 Edu-
cation of Doctors
and Pharmacists

SCIENTIFIC EDITOR

V. I. Pyrohova

PROJECT DIRECTOR

O. S. Shcherbinska

EDITORIAL BOARD

Z. Ben-Rafael (Israel)
V. O. Beniuk
V. I. Boiko
R. G. Botchorishvili (France)
M. Brincat (Malta)
O. V. Bulavenko
I. B. Ventskivska
A. D. Vitiuk
N. A. Volodko
N. G. Goyda
V. M. Goncharenko
O. V. Gorbunova
I. I. Gorpynchenko
R. Homburg (UK)
Yu. O. Dubossarska
N. Ya. Zhylka
S. I. Zhuk
K. H. Khazhlyenko
D. H. Konkov
A. H. Kornatska
I. V. Lakhno
L. G. Nazarenko
L. V. Pakhareno
M. Paulson (Sweden)
V. O. Potapov
V. S. Svintsitskiy
G. O. Slabkiy
V. G. Syusyuka
T. F. Tatarchuk
V. O. Tovstanovska
O. S. Shapoval
S. O. Shurpyak
O. M. Yuzko

EDITORIAL COUNCIL

G. Bitman (Israel)
I. Z. Hladchuk
T. V. Leshcheva
N. F. Lygyrda
O. P. Manzhura
V. I. Medved
A. A. Suhanova
R. O. Tkachenko
L. O. Turova
M. Ye. Yarotskiy
G. V. Zaychenko

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

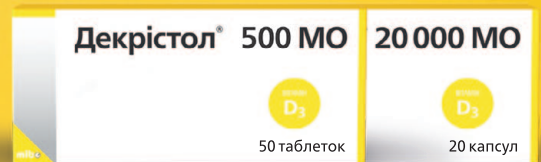
L. V. Sukhikh

DESIGN AND LAYOUT

A. O. Bondarenko

НІМЕЦЬКИЙ ВІТАМІН D
ДЛЯ ВСІЄЇ РОДИНИ

D₃ Декрістол®



НАЙБІЛЬШИЙ АСОРТИМЕНТ ДОЗ • ЩОДЕННИЙ / ЩОТИЖНЕВИЙ ПРИЙОМ

Certificate of Free Sale Декрістол® D3 – 1000 MO, 18 грудня 2017 р.; 2000 MO – 14 серпня 2017 р.; 4000 MO – 4 грудня 2017 р.; 5600 MO – 14 серпня 2017 р.
Інструкція для медичного застосування Декрістол® 500 MO. Куриль, злегка опілей, таблетки білого або жовтуватого кольору. Будь ласка, зверніть увагу! Більш детально інформація викладена в інструкції для медичного застосування препарату, також її можна отримати у ТОВ «МІБЕ УКРАЇНА». Склад: 1 таблетка містить колекальциферолу (у вигляді концентрату [порошкової форми]) 12,5 мг, що відповідає 500 MO вітаміну D₃. Показання. Профілактика рахіту та остеомаліції у дітей, підлітків та дорослих. Профілактика дефіциту вітаміну D у дітей, підлітків та дорослих із виявленим ризиком такого дефіциту. Як доповнення до специфічної 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 проводилися. Більш детально 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 «Pharmlogica» – бренд Декрістол® займає перше місце в грошовому вираженні суцільно серед ринків лікарських засобів АТС B11A11C05 колекальциферол та дестичних добавок (дискретна монокомпонентна та вітамінотдобавки речовин) за підсумками 2022 року.
**Зображення упаковок Декрістол® у даному рекламному матеріалі відзнято згідно з оригінальними упаковками, що представлені в аптечних мережах України.



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

Декрістол® 20000 MO. Куриль, прозорі або білі капсули. Будь ласка, зверніть увагу! Більш детально інформація викладена в інструкції для медичного застосування препарату, також її можна отримати у ТОВ «МІБЕ УКРАЇНА». Склад: 1 капсула містить колекальциферолу 20,0 мг, що відповідає 0,5 мг, або 20 000 MO, вітаміну D₃. Показання. Лікування клінічно підтвердженого дефіциту вітаміну D у дорослих; профілактика дефіциту вітаміну D у пацієнтів з високим ризиком; як доповнення до специфічної терапії остеопорозу у пацієнтів із дефіцитом вітаміну D або з високим ризиком нестачі вітаміну D. Протипоказання. Підвищена чутливість до активної речовини, зростку, сої або будь-яких інших допоміжних речовин, що містяться в лікарському засобі. Гіперкальціємія. Гіперкальціємія. Гіпервітаміноз D. Псевдогіпопаратироз. Нейрофіліз. Нічкова недостатність. Саркоїдоз. 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 надсилається для медичних та фармацевтичних працівників виключно з метою ознайомлення. Перед застосуванням ознайомтеся з повним текстом інструкції.

ЗМІСТ 8 (71)/2023

АКТУАЛЬНІ ТЕМИ

Лікування та реабілітація пацієток із цервікальною інтраепітеліальною неоплазією тяжкого ступеня
О. П. Манжура, І. О. Маєвська 7

Розсіяний склероз та фертильність
О. Г. Коцюба, А. С. Чабанова, О. Д. Шульга,
В. В. Петровський 15

НА ДОПОМОГУ ЛІКАРЮ-ПРАКТИКУ

Динаміка неонатальних показників Перинатального центру м. Києва за 10 років діяльності
В. В. Біла 23

Комплексний підхід до терапії атрофічного вагініту та стресового нетримання сечі
В. О. Бенюк, В. М. Гончаренко, Т. В. Ковалюк,
В. Ф. Олешко, С. В. Бенюк, М. С. Пучко, М. Є. Россовська 30

Аналіз перинатальних наслідків на фоні запропонованого лікувального комплексу у вагітних після застосування допоміжних репродуктивних технологій
Л. М. Вигівська, В. О. Бенюк, В. Ф. Олешко, Т. В. Ковалюк,
І. А. Усевич, С. В. Бенюк,
І. В. Майданник 39

ГІНЕКОЛОГІЯ

Роль гестагенів у лікуванні ендометріозу
Н. Я. Жилка, О. С. Щербінська 47

Лактобактерії та молочна кислота у збереженні та відновленні жіночого здоров'я
О. М. Носенко, Р. Я. Демидчик 55

Сучасні погляди на метаболічні аспекти синдрому полікістозних яєчників
О. О. Корчинська, І. І. Хаща, Т. Р. Шуміліна 64

БЕЗПЛІДДЯ ТА ПЛАНУВАННЯ СІМ'Ї

Комплексний підхід до лікування безпліддя у жінок з патологією ендометрія
О. В. Горбунова, О. С. Щербінська, І. В. Ярова 72

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 РН

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 GmbH & Co. KG, 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 8 (71)/2023

TOPICAL ISSUES

Treatment and rehabilitation of patients with severe cervical intraepithelial neoplasia

O. P. Manzhura, I. O. Maievska..... 7

Multiply sclerosis and fertility

O. G. Kotsiuba, A. S. Chabanova, O. D. Shulga, V. V. Petrovskiy 15

TO HELP A PRACTICAL DOCTOR

Dynamics of neonatal indicators of the Kyiv Perinatal Center over 10 years of activity

V. V. Bila 23

Comprehensive approach to the treatment of atrophic colpitis and stress urinary incontinence

V. O. Beniuk, V. M. Goncharenko, T. V. Kovaliuk, V. F. Oleshko, S. V. Beniuk, M. S. Puchko, M. Ye. Rossovska 30

Analysis of perinatal consequences against the background of the proposed treatment complex in pregnant women after the application of assisted reproductive technologies

L. M. Vygivska., V. O. Beniuk, V. F. Oleshko, T. V. Kovaliuk, I. A. Usevych, S. V. Beniuk, I. V. Maidannyk 39

GYNECOLOGY

The role of progestogens in the treatment of endometriosis

N. Ya. Zhylka, O. S. Shcherbinska..... 47

Lactobacilli and lactic acid in maintaining and restoring women's health

O. M. Nosenko, R. Ya. Demidchik 55

Current perspectives on the metabolic aspects of polycystic ovary syndrome

O. O. Korchynska, I. I. Khascha T. R. Shumilina..... 64

INFERTILITY AND FAMILY PLANNING

A comprehensive approach to the treatment of infertility in women with endometrial pathology

O. V. Gorbunova, O. S. Shcherbinska, I. V. Iarova..... 72

УДК: 618.146 – 002.1 – 08 – 058.57 : 364.048.6

Лікування та реабілітація пацієнток із цервікальною інтраепітеліальною неоплазією тяжкого ступеня

О. П. Манжура¹, І. О. Маєвська²

¹ КНП «Київський міський клінічний онкологічний центр»

² Національний науковий центр радіаційної медицини НАМН України, м. Київ

Довготривале хронічне запалення у поєднанні із персистувальною інфекцією вірусу папіломи людини є однією з потенційних причин розвитку дисплазії та раку шийки матки. Хірургічне лікування тяжкої дисплазії, транзиторна неповноцінність епітеліального шару, запалення, що виникає як наслідок післяопераційної травми, можуть спричинити віддалені наслідки для біотопу піхви. Правильний вибір лікарського засобу у період реабілітації після хірургічного лікування попередить розвиток ускладнення та рецидивів порушення вагінальної флори.

Мета дослідження: зниження частоти ускладнень після ексцизійного лікування у жінок з цервікальною інтраепітеліальною неоплазією тяжкого ступеня та оцінювання клінічної ефективності і безпечності застосування вагінальних форм препаратів протимікробної та антисептичної дії у період післяопераційної реабілітації.

Матеріали та методи. У дослідженні взяли участь 79 жінок репродуктивного віку з верифікованою цервікальною інтраепітеліальною неоплазією тяжкого ступеня, які були розподілені на три групи. Усім пацієнткам виконано ексцизійне лікування в об'ємі радіохвильової конізації шийки матки.

У післяопераційний період жінкам 1-ї групи (n=27) призначено препарат для інтравагінального використання на основі хлорофіліпту екстракту густого, 2-ї групи (n=26) – препарат, до складу якого входять хлорофіліпту екстракт густий та хлоргексидину біглоконат, 3-ї групи (n=26) – свічки з хлоргексидином.

Післяопераційний період розподілено на 2 візити: на 30–35-й та 60–65-й день. Вивчали скарги, ступінь суб'єктивного відчуття комфорту під час лікування, тривалість та ступінь епітелізації шийки матки, порушення біоценозу піхви та ускладнення у формі гострих запальних захворювань органів малого таза, стриктури каналу шийки матки; кровотечі у післяопераційний період.

Результати. За результатами дослідження препарат, який призначено жінкам 2-ї групи, продемонстрував найвищу клінічну ефективність як на 30–35-й, так і на 60–65-й день післяопераційного періоду, на відміну від жінок 1-ї та 3-ї груп. Високий ступінь суб'єктивного відчуття комфорту на фоні лікування препаратом, який містить хлорофіліпту екстракт густий та хлоргексидину біглоконат (жінки 2-ї групи), на 30–35-й день становив 88,46%, що на 14,38% більше, ніж у жінок 1-ї групи, – 74,08% та на 23,08% більше, ніж у пацієнток 3-ї групи, – 65,38%.

Повна епітелізація шийки матки у жінок 2-ї групи завершилась у 76,92%, що на 21,36% більше, ніж у жінок 1-ї групи (55,56%), та на 7,69% більше, ніж у пацієнток 3-ї групи (69,23%). Біоценоз піхви оцінювали за критеріями Хей–Айсон: у жінок 2-ї групи 1-й ступінь чистоти було виявлено у 76,92%, на відміну від пацієнток 1-ї групи – у 55,56%, що на 21,36% більше, та на 11,54% більше, ніж у жінок 3-ї групи – у 65,38%.

Через 60–65 днів післяопераційного періоду, за даними дослідження, у всіх жінок 2-ї групи відбулась повна епітелізація шийки матки, нормоценоз – у 88,46% жінок, на відміну від однокомпонентних антисептичних препаратів; високий ступінь суб'єктивного відчуття комфорту відзначили всі пацієнтки. У жодної жінки з трьох досліджуваних груп за весь період спостереження не фіксували такі ускладнення, як гострі запальні захворювання органів малого таза, кровотечі та стриктури каналу шийки матки.

Висновки. Застосування вагінальних форм антисептиків у комбінації хлоргексидину біглоконату та екстракту хлорофіліпту у жінок з цервікальною інтраепітеліальною неоплазією тяжкого ступеня продемонструвало найвищу ефективність у реабілітації у післяопераційний період порівняно з однокомпонентними антисептичними препаратами з вмістом хлорофіліпту або хлоргексидину.

Ключові слова: цервікальна інтраепітеліальна неоплазія тяжкого ступеня, ексцизійне лікування шийки матки, хлоргексидину біглоконат, екстракт хлорофіліпту, епітелізація, біоценоз піхви.

Treatment and rehabilitation of patients with severe cervical intraepithelial neoplasia

O. P. Manzhura, I. O. Maievska

Long-term chronic inflammation in combination with persistent human papillomavirus infection is one of the potential causes of cervical dysplasia and cancer. Surgical treatment of severe dysplasia, transient insufficiency of the epithelial layer, inflammation that occurs as a result of postoperative trauma can cause long-term consequences for the vaginal biotope. The correct choice of the drug during the rehabilitation period after surgical treatment will prevent the development of complications and recurrences of vaginal flora disorders.

The objective: to reduce the frequency of complications after excisional treatment in women with severe cervical intraepithelial neoplasia and to evaluate the clinical effectiveness and safety of using vaginal forms of antimicrobial and antiseptic drugs during postoperative rehabilitation.

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

Materials and methods. 79 women of reproductive age with verified severe cervical intraepithelial neoplasia participated in the study and were divided into three groups. All patients had excisional treatment – radio wave conization of the cervix.

In the postoperative period women of the 1st group (n=27) were prescribed a preparation for intravaginal use based on chlorophyllipt thick extract, the 2nd group (n=26) – a preparation that includes chlorophyllipt thick extract and chlorhexidine bigluconate, the 3rd group (n=26) – suppository with chlorhexidine.

The postoperative period was divided into 2 visits: on the 30-35th and 60-65th day. Complaints, the degree of subjective feeling of comfort during treatment, the duration and degree of epithelization of the cervix, violation of the biocenosis of the vagina and complications in the form of acute inflammatory diseases of the pelvic organs, strictures of the cervical canal, bleeding in the postoperative period were studied.

Results. According to the results of the study, the drug which was prescribed to women of the 2nd group, demonstrated the highest clinical effectiveness both on the 30-35th and on the 60-65th day of the postoperative period, in contrast to the women of the 1st and 3rd groups. The high degree of subjective feeling of comfort after the treatment with the drug, which contains chlorophyllipt extract thick and chlorhexidine bigluconate (women of the 2nd group), on the 30-35th day was 88.46%, which is 14.38% more than in women of the 1st group – 74.08% and by 23.08% more than in patients of the 3rd group – 65.38%.

Complete epithelization of the cervix in women of the 2nd group was finished in 76.92%, which is 21.36% more than in the women of the 1st group (55.56%), and 7.69% more than in the patients of the 3rd group (69.23%). Biocenosis of the vagina was evaluated according to the Hay-Ison criteria: in the women of the 2nd group the 1st degree of purity was found in 76.92%, in contrast to the patients of the 1st group – 55, 56%, which is 21.36% more, and 11.54% more than that of women of the 3rd group – 65.38%.

After 60–65 days of the postoperative period according to the research data, all women of the 2nd group had complete epithelization of the cervix, normocenosis – in 88.46% of women, in contrast to single-component antiseptic preparations; all patients noted a high degree of subjective feeling of comfort. None of the women from the three studied groups had complications such as acute pelvic inflammatory disease, bleeding and strictures of the cervical canal during the entire observation period.

Conclusions. The use of vaginal forms of antiseptics in a combination of chlorhexidine bigluconate and chlorophyllipt extract in women with severe cervical intraepithelial neoplasia demonstrated the highest effectiveness in rehabilitation in the postoperative period compared to single-component antiseptic preparations containing chlorophyllipt or chlorhexidine.

Keywords: severe cervical intraepithelial neoplasia, excisional treatment of the cervix, chlorhexidine bigluconate, chlorophyllipt extract, epithelization, vaginal biocenosis.

Рак шийки матки – це захворювання, яке значною мірою можна попередити, проте це одна із провідних причин смерті жінок від злоякісних новоутворень у світі. Основною причиною передракових захворювань та раку шийки матки є персистувальна інфекція, що зумовлена здебільшого одним або декількома типами папіломавірусної інфекції високого канцерогенного ризику у поєднанні з бактеріальною патогенною флорою [1, 2].

Довготривале хронічне запалення внаслідок цього є однією із потенційних причин розвитку дисплазії та раку шийки матки [3].

Існують докази того, що запалення відіграє важливу роль у виникненні захворювань шийки матки, які спричинює дисбіоз. Клінічні дослідження встановили, що рівні вагінальних прозапальних цитокінів вище у жінок з дисбіозом [4, 5]. Це може призвести до хронічного запалення, яке є відомим фактором канцерогенезу [6].

Дослідження останніх років доводять важливу роль існування патологічного інтравагінального симбіозу вірусу і бактеріального збудника, які потенціюють дію один одного [7–9]. Аномальні вагінальні виділення, особливо за наявності бактеріального вагінозу, аеробного вагініту, трихомоніази, є значущим фактором ризику розвитку запальних захворювань органів малого таза (ЗЗОМТ) та післяопераційних ускладнень [10].

Комплексне оцінювання біоценозу піхви та, за необхідності, корекція у жінок перед або після хірургічного лікування цервікальної інтраепітеліальної неоплазії тяжкого ступеня (ЦІН 3) є важливою профілактичною ланкою післяопераційних ускладнень у формі ЗЗОМТ, кровотечі та ін. (табл. 1) [11, 12].

У жінок репродуктивного віку хірургічне лікування ЦІН 3 було пов'язано із підвищеним ризиком передчасних пологів [13].

Більшість хірургічних методів лікування тяжкої дисплазії шийки матки можуть спричинити значну кровотечу під час процедури, протягом перших 24 год (первинну кровотечу) або перших 14 дів (вторинну кровотечу), а також можуть призвести до постійних кров'янистих виділень зі статевих шляхів [14].

Деструктивне лікування шийки матки, транзиторна неповноцінність епітеліального шару, запалення, яке виникає внаслідок післяопераційної травми, можуть спричинити віддалені наслідки для біотопу піхви. Після проведення хірургічних методів лікування утворюється ранова поверхня, пошкодження тканин, мікробна інвазія; виникають локальні порушення у формі розладів мікроциркуляції, порушення обмінних процесів під дією хімічних медіаторів запалення, розвиток некротичних процесів, після яких відбуваються репаративні процеси [15].

Наявні дані клінічних досліджень не підтримують рутинне профілактичне призначення антибіотиків жінкам, які перенесли ексцизію зони трансформації шийки матки. Призначення антибіотиків для профілактики інфекційних ускладнень повинні обмежуватись проведеними клінічними дослідженнями [16,17].

Ураховуючи побічні ефекти антибактеріальної терапії (дисбіоз та ін.), в останні роки спостерігається

Таблиця 1
Основні ускладнення при конізації шийки матки

Найближчі ускладнення	Віддалені ускладнення
Кровотеча	Кровотеча (через 10–14 дів після операції)
Перфорація матки	Стеноз каналу шийки матки, безпліддя

тенденція до пошуку і створення нових ефективних лікарських засобів рослинного походження для лікування захворювань жіночої репродуктивної системи. Особливу увагу приділяють рослинам з досвідом використання у народній медицині [18] та антисептичним засобам [19, 20].

Після хірургічного лікування шийки матки використовують засоби, які прискорюють репаративні процеси [21, 22]. На фармацевтичному ринку з'являються нові сучасні препарати, що поєднують у собі різні види протимікробних та антисептичних засобів [23].

Наприклад, такі препарати, як Аргіс та Аргіс Дуо. Діюча речовина препарату Аргіс тільки рослинного походження – екстракт хлорофіліпту. Препарат Аргіс Дуо поєднує у собі дві речовини з антимікробною та антисептичною дією: екстракт хлорофіліпту та хлоргексидин.

Згідно зі стандартами медичної допомоги «Аномальні вагінальні виділення», під час комплексного лікування даної патології можливе використання місцевих комбінованих протимікробних та антисептичних препаратів (хлоргексидин, октенідин, повідон-йод, іони срібла та ін.), пробіотиків [10].

У чотирнадцятому випуск Державного формуляра лікарських засобів серед рекомендованих для використання у лікувальних закладах з урахуванням ефективності та безпеки входять такі антисептики, як хлоргексидин та хлорофіліпт.

Хлоргексидин – фармакотерапевтична група: G01AX – протимікробні та антисептичні засоби, що застосовуються у гінекології. Основна фармакотерапевтична дія: чинить швидку та виражену антибактеріальну дію на грампозитивні та грамнегативні бактерії, дріжджі та дерматофіти (*Treponema pallidum*, *Chlamydia* spp., *Neisseria gonorrhoeae*, *Gardnerella vaginalis*, *Bacteroides fragilis*). До препарату не чутливі кислотостійкі форми бактерій. При інтравагінальному застосуванні практично не всмоктуються, системної дії не чинить.

Показання до застосування:

- профілактика венеричних захворювань та інфекційно-запальних ускладнень в акушерстві та гінекології,
- перед оперативним лікуванням гінекологічних захворювань,
- перед пологами та абортom,
- до та після встановлення внутрішньоматкової спіралі,
- до та після діатермокоагуляції шийки матки,
- лікування бактеріального вагінозу, вагінітів,
- перед внутрішньоматковими дослідженнями.

Побічна дія – алергічні реакції, свербіж у місці введення.

Хлорофіліпт – фармакотерапевтична група: D08AX – антисептичні та дезінфікувальні засоби. Основна фармакотерапевтична дія: є сумішшю хлорофілів з листя евкаліпта, має антибактеріальну (бактеріостатичну і бактерицидну) активність щодо стафілококів, а також антисептичну та протизапальну активність.

Показання до застосування:

- лікування захворювань, спричинених антибіотикостійкими стафілококами,

- ерозії шийки матки, опіки, трофічні виразки і виразки, що довго загоюються,
- лікування післяопераційних, післяпологових та інших септичних станів,
- санація стафілококового носійства.

Отже, для реабілітації у післяопераційний період та профілактики ускладнень у жінок з ЦІН 3 виникла потреба пошуку вагінальних форм препаратів з вмістом антисептичних засобів, які не пошкоджують лактофлору, чинять протизапальну дію та добре переносяться пацієнтками у період лікування.

Мета дослідження: зниження частоти ускладнень у формі порушень біоценозу піхви, порушень епітелізації та відчуття дискомфорту, а також інфекційних, після ексцизійного лікування ЦІН 3 та порівняльне оцінювання клінічної ефективності і безпеки застосування вагінальних форм препаратів антисептичної дії у післяопераційній реабілітації.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Фахівцями медичного центру «МедЛена» було проведено проспективне короткострокове дослідження з лютого до липня 2023 р. Усі пацієнтки надали добровільну письмову згоду на участь у дослідженні.

У процесі дослідження всі жінки проходили опитування щодо відчуття комфорту згідно з розробленим нами опитувальником; був здійснений огляд шийки матки у дзеркалах щодо ступеня епітелізації. Його визначали під час гінекологічного огляду пацієнток шляхом простої та розширеної кольпоскопії за допомогою кольпоскопа «Scanner МК-200» (Україна). Порушення біоценозу піхви оцінювали за результатами мікроскопії вагінальних виділень за критеріями Хей–Айсон.

У дослідження було включено 79 пацієнток з морфологічно верифікованою ЦІН 3 – цервікальною інтраепітеліальною неоплазією тяжкого ступеня, віком від 20 до 45 років.

Критерії включення: репродуктивний вік пацієнток, верифікація ЦІН 3 та лікування аномальних вагінальних виділень у доопераційний період.

Критерії виключення: жінки у постменопаузі; вагітні, жінки з нормальним біоценозом піхви у доопераційний період, відома алергічна реакція на один зі складових препаратів, жінки з інфекціями, що передаються статевим шляхом.

Оцінювання статусу вірусу папіломи людини (ВПЛ-статусу) пацієнток у даному дослідженні не проводили у зв'язку з відсутністю впливу досліджуваних антисептиків саме на папіломавірус людини.

Усім жінкам було виконано ексцизійне лікування зони трансформації шийки матки з використанням височастотної радіохвильової електрохірургії на апараті Ellman Surgitron F.F.P.F. ЕМС, виробник США. Об'єм хірургічного втручання – радіохвильова конічна ексцизія шийки матки у режимі «Розріз» з частотою 3,5–4,0 МГц з регульованою середньою потужністю на позиції від 5 до 6, електродом серії W та G.

До хірургічного лікування пацієнтки пройшли стандартне обстеження згідно з протоколами.

Склад вагінальних форм препаратів-антисептиків

Препарат	Склад
Аргіс	Хлорофіліпту екстракт густий у перерахунку на суху речовину – 0,025 г, полісорбат-80 (твін-80), твердий жир «Естерін В 02»
Аргіс Дуо	Хлорофіліпту екстракт густий у перерахунку на суху речовину – 0,025 г, хлоргексидину біглюконат – 0,016 г; полісорбат-80 (твін-80) та ін.
Хлоргексидин	20% розчин хлоргексидину диглюконату у перерахунку на хлоргексидину диглюконат – 16 мг; допоміжні речовини: макрогол 1500, макрогол 400

Таблиця 3

Середній вік жінок досліджуваних груп

Показник	1-а група, n=27	2-а група, n=26	3-я група, n=26
Середній вік жінок, роки	34,05±3,5	26,12±4,3	33,47±2,8

Для досягнення мети дослідження нами було створено три групи пацієнток, яким з третього післяопераційного дня призначали вагінальні форми антисептиків протягом 20 днів так:

- 1-а група (n=27) – Аргіс;
 - 2-а група (n=26) – Аргіс ДУО;
 - 3-тя група (n=26) – вагінальна форма хлоргексидину.
- Опис препаратів Аргіс, Аргіс ДУО та супозиторіїв з вмістом хлоргексидину наведений у табл. 2.

Середній вік жінок досліджуваних груп представлено у табл. 3.

Після хірургічного лікування пацієнткам надавали інформацію щодо правил поведінки для уникнення можливих післяопераційних ускладнень: інфекційних або кровотеч.

Клінічну ефективність та безпечність оцінювали за такими критеріями: суб'єктивне відчуття комфорту, епітелізація ранової поверхні, порушення біоценозу піхви та наявність ускладнень.

• Ступінь суб'єктивного відчуття комфорту оцінювали за розробленим нами опитувальником за десятибальною системою:

- 0–3 бали – низький ступінь комфорту;
- 3–7 балів – середній ступінь комфорту;
- 7–10 балів – високий ступінь комфорту.

• Епітелізацію ранової поверхні оцінювали під час гінекологічного огляду пацієнток шляхом простої та розширеної кольпоскопії:

- висока епітелізація – до 80–100% ранової поверхні шийки матки;
- середня епітелізація – 50–80% ранової поверхні;
- низька епітелізація – до 50% ранової поверхні.

• Порушення біоценозу піхви оцінювали за результатами мікроскопії вагінальних виділень за критеріями Хей–Айсон: включає бактерії, які пов'язані з бактеріальним вагінозом (БВ), та інші варіанти порушення флори. Оцінка надана у вигляді ступеня порушення мікрофлори від 0 до 4.

Ступінь 0: не належить до БВ, при мікроскопії виявляють лише епітеліальні клітини, без лактобацил, що свідчить про недавню антибіотикотерапію.

Ступінь чистоти 1 (нормальний): переважають морфотипи *Lactobacillus*.

Ступінь чистоти 2 (проміжний): змішана флора з певною кількістю лактобацил, але також наявні морфотипи *Gardnerella* або *Mobiluncus*.

Ступінь чистоти 3 (БВ): переважно морфотипи *Gardnerella* та/або *Mobiluncus*, наявність «ключових клітин». Лактобацил мало або вони відсутні.

Ступінь чистоти 4: не належить до БВ, виявляють тільки грампозитивні коки, без лактобацил (флора відповідає аеробному вагініту).

• Ускладнення фіксували, якщо були наявні запальні захворювання органів малого таза – гострі сальпінгіти та оофорити, гострі запальні захворювання матки, а також кровотечі у післяопераційний період, стриктури каналу шийки матки.

Візити були розподілені таким чином:

1-й візит – до початку лікування для оцінювання стану пацієнтки згідно з критеріями включення та виключення;

2-й візит – через 30–35 днів. Оцінювали скарги, ступінь суб'єктивного відчуття комфорту після операції за десятибальною системою, характер виділень, рН вагінальних виділень, мікроскопію вагінальних виділень за критеріями Хей–Айсон, за допомогою простої кольпоскопії визначали ступінь епітелізації шийки матки. Виключали такі ускладнення, як кровотечі, стриктури каналу шийки матки, гострі запальні захворювання матки, сальпінгіти та оофорити;

3-й візит – через 60–65 днів. Оцінювали скарги, ступінь суб'єктивного відчуття комфорту після операції за десятибальною системою, характер виділень, рН вагінальних виділень, мікроскопію вагінальних виділень за критеріями Хей–Айсон, проводили просту та розширену кольпоскопію, визначали ступінь епітелізації шийки матки та ускладнення у формі гострих запальних захворювань матки, гострі сальпінгіти та оофорити, стриктури каналу шийки матки.

Отже, призначення вагінальних форм препаратів-антисептиків Аргіс, Аргіс ДУО та хлоргексидину пацієнткам після хірургічного лікування ЦІН 3 дозволило оцінити ефективність та безпечність у різних групах дослідження.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

За результатами проведеного дослідження, як видно із табл. 4, на 30–35-й день післяопераційного періоду у пацієнток, яким було призначено комбінований антисептичний препарат Аргіс Дуо,

Ступінь суб'єктивного відчуття комфорту після хірургічного лікування ЦІН 3, n (%)

Назва препарату (дні післяопераційного спостереження)	Ступінь комфорту			Усього
	0–3 (низький)	3–7 (середній)	7–10 (високий)	
Група пацієнок Аргіс до лікування	10 (37,04)	7 (25,93)	10 (37,04)	27 (100)
Аргіс (30–35)	1 (3,70)	6 (22,22)	20 (74,07)	27 (100)
Аргіс (60–65)	0 (0)	3 (11,11)	24 (88,89)	27 (100)
Група пацієнок Аргіс Дуо до лікування	4 (14,81)	9 (33,33)	14 (51,58)	26 (100)
Аргіс Дуо (30–35)	0	3 (11,54)	23 (88,46)	26 (100)
Аргіс Дуо (60–65)	0	0	26 (100)	26 (100)
Група пацієнок хлоргексидину до лікування	8 (29,63)	7 (25,93)	11 (40,96)	26 (100)
Свічки з хлоргексидином (30–35)	3 (11,54)	6 (23,08)	17 (65,38)	26 (100)
Свічки з хлоргексидином (60–65)	0	3 (11,54)	23 (88,46)	26 (100)

зафіксовано найвищу ефективність за ступенем суб'єктивного відчуття комфорту порівняно із одноконтентними антисептичними препаратами: високий – 88,46%, середній – 11,54%. Про низький ступінь комфорту або дискомфорт не повідомила жодна пацієнтка.

Під час лікування свічками із хлоргексидином у пацієнок спостерігалася низька клінічна ефективність порівняно з комбінованим антисептичним препаратом Аргіс Дуо. Високий ступінь суб'єктивного відчуття комфорту відзначали у меншій кількості жінок – у 65,38%, середній – у 23,08%, про низький ступінь комфорту або дискомфорт повідомили 11,54% жінок.

Ці результати дослідження є важливими з погляду визначення ефективності антисептичних препаратів у післяопераційний період. Вони свідчать про високий рівень комфорту та відсутність дискомфорту у більшості пацієнок, які отримували комбінований антисептичний препарат Аргіс Дуо.

Такий результат може мати важливе значення для клінічної практики та вибору оптимального методу лікування післяопераційних ускладнень у жінок. Відчуття комфорту та відсутність дискомфорту після хірургічних втручань є важливими аспектами для пацієнок і можуть позитивно вплинути на їхнє відновлення та загальний стан здоров'я.

Комбінований препарат Аргіс Дуо, здебільшого, продемонстрував вищий рівень комфорту порівняно зі свічками із хлоргексидином, що може свідчити про його більш високу ефективність або кращу переносимість пацієнтками.

Проте важливо також урахувати інші фактори, такі, як безпека, можливі побічні ефекти, вартість та можливість взаємодії з іншими лікарськими засобами, щоб зробити об'єктивний вибір у підтримці оптимального лікування для пацієнок.

Додаткові дослідження та клінічні випробовування можуть допомогти розширити розуміння профілю ефективності та безпеки цих антисептичних препаратів, дозволяючи лікарям та пацієнтам вибирати найбільш ефективні методи лікування.

Проте препарат Аргіс продемонстрував дещо кращу переносимість, ніж хлоргексидинвмісні свічки. Високий ступінь відчуття комфорту відчули 74,08% жінок, середній – 22,22% та дискомфорт відчула одна жінка – 3,70%.

На 30–35 день післяопераційного періоду кольпоскопічно високий ступінь епітелізації шийки матки (табл. 5) відзначали у жінок 2-ї групи, які використовували препарат Аргіс Дуо, – 76,92%, середній – 23,08%, низький не спостерігали у жодній жінки. Проте жінки, які використовували препарат з вмістом хлоргексидину, мали дещо нижчі показники: високий ступінь епі-

Ступінь епітелізації шийки матки у жінок після хірургічного лікування ЦІН 3 на 30–35 та 60–65 післяопераційні дні, n (%)

Назва препарату (дні післяопераційного спостереження)	Середній відсоток ступеня епітелізації шийки матки			Усього
	Низький, n (50%)	Середній, n (50–80%)	Високий, n (80–100%)	
Аргіс (30–35)	2 (7,41)	10 (37,03)	15 (55,56)	27 (100)
Аргіс (60–65)	0	3 (11,11)	24 (88,89)	27 (100)
Аргіс Дуо (30–35)	0	6 (23,08)	20 (76,92)	26 (100)
Аргіс Дуо (60–65)	0	0	26 (100)	26 (100)
Свічки з хлоргексидином (30–35)	0	8 (30,77)	18 (69,23)	26 (100)
Свічки з хлоргексидином (60–65)	0	2 (7,69)	24 (92,31)	26 (100)

Мікроскопія вагінальних виділень за критеріями Хей–Айсон після хірургічного лікування ЦІН 3 на 30–35-й та 60–65-й післяопераційні дні, n (%)

Назва препарату (дні післяопераційного спостереження)	Ступінь чистоти за критеріями Хей–Айсон.				Усього
	1-й	2-й	3-й	4-й	
Аргіс (30–35)	15 (55,56)	7 (25,93)	3 (11,11)	2 (7,40)	27 (100)
Аргіс (60–65)	17 (62,96)	7 (25,93)	3 (11,11)	0	27 (100)
Аргіс Дуо (30–35)	20 (76,92)	6 (23,08)	0	0	26 (100)
Аргіс Дуо (60–65)	23 (88,46)	3 (11,54)	0	0	26 (100)
Свічки з хлоргексидином (30–35)	17 (65,38)	8 (30,77)	0	1 (3,85)	26 (100)
Свічки з хлоргексидином (60–65)	19 (73,07)	6 (23,08)	0	1 (3,85)	26 (100)

телізації становив 69,23%, середній – 30,77%. Низький не спостерігався у жодної жінки.

У своїй роботі W. Dahoud та співавтори фіксували, що БВ був наявний у 17,6% випадків у пацієнок з цервікальною неоплазією. Існував значний зв'язок між БВ, позитивною інфекцією ВПЛ та ЦІН 3. У пацієнок з БВ та негативних щодо ВПЛ-інфекції виявили більше аномалій плоских клітин, ніж у БВ-негативних та ВПЛ-негативних пацієнок. Автори роблять висновки, що виявили значний зв'язок між БВ та цервікальною неоплазією. БВ є більш поширеним серед пацієнок з інфекцією ВПЛ і незалежно пов'язаний з аномаліями ураження плоского епітелію у мазках з шийки матки та після хірургічного втручання [7].

У той самий час Н. Г. Скурятіна у дослідженні 2016 р. доводить, що перебіг післяопераційного періоду після застосування деструктивних методів на шийці матки супроводжується порушенням біоценозу піхви у 43,5% жінок після кріодеструкції і у три з половиною рази більше – після радіохвильової ексцизії. Авторка інформує про користь застосування у комплексному лікуванні фонових захворювань шийки матки вагінальних супозиторіїв на післяопераційному етапі для покращення репараційних процесів і відновлення мікрофлори піхви, що дозволяє підвищити ефективність лікування [13].

У нашому дослідженні показники стану біоценозу піхви на 30–35-й та 60–65-й дні післяопераційного періоду можна відслідкувати за результатами мікроскопії вагінальних виділень за критеріями Хей–Айсон (табл. 6).

На 30–35-й день післяопераційного періоду найкращий результат також продемонстрував препарат Аргіс Дуо. На фоні його призначення ступінь чистоти 1 (нормоценоз) було виявлено у 76,92% жінок, ступінь чистоти 2 – у 23,08%. Інші зміни у біоценозі піхви цієї категорії пацієнок не визначали, що підтверджує стійкий антисептичний ефект та підтримання нормальної флори у післяопераційний період у даної категорії пацієнок.

У жінок, які використовували свічки з хлоргексидином, 1-й ступінь чистоти спостерігався у 65,38%, 2-й ступінь чистоти – у 30,77%. Аеробний вагініт виявлено у 3,85%, баквагінозу не виявлено.

Свічки з вмістом хлорофіліпту (препарат Аргіс) продемонстрували дещо нижчу протимікробну

активність. Нормоценоз виявлено у 55,56% жінок, ступінь чистоти 2 – у 25,93%, баквагіноз – в 11,11%, аеробний вагініт – у 7,40%.

На 3-у візиті, через 60–65 днів післяопераційного періоду, високий ступінь суб'єктивного відчуття комфорту (див. табл. 4) у жінок 1-ї групи після лікування становив 100%, тоді як препарат Аргіс та хлоргексидинвмісний препарат продемонстрували дещо менші та майже однакові показники – 88,89% та 88,24% відповідно. Показники середнього ступеня відчуття комфорту майже однакові: у препараті Аргіс – 11,11% та у жінок, які використовували хлоргексидинвмісні свічки, – 11,54%. Дискомфорт через 60–65 днів після оперативного лікування не відчула жодна пацієнтка зазначеної вище категорії.

Повну епітелізацію шийки матки на 60–65-й день після операції кольпоскопічно виявили у 100% жінок, які використовували препарат Аргіс Дуо, що на 11,11% більше, ніж у пацієнок 1-ї групи (88,89%), та на 7,69% більше, ніж у пацієнок 3-ї групи, – 92,31%. Середній відсоток ступеня епітелізації відзначили у жінок 1-ї групи – 11,11%, що на 3,42% більше, ніж у жінок 3-ї групи, – 7,69%.

На 60–65-й день післяопераційного періоду у жінок, які використовували препарат Аргіс Дуо, спостерігався найбільш тривалий протимікробний ефект, який відобразився у результатах мікроскопії за критеріями Хей–Айсон. Нормоценоз фіксували у 88,24% жінок. Проміжний тип мазка спостерігався після лікування в 11,76% пацієнок. Інших порушень вагінальної флори не відзначено.

Жодна жінка не скаржилась на дискомфорт у ділянці піхви. Жодного випадку порушення флори у формі БВ або аеробного вагініту не виявлено. Однак у жінок 1-ї та 3-ї груп, яким було призначено однокомпонентні антисептичні свічки, все ж таки виявили по одному випадку порушення вагінального біоценозу у формі аеробного вагініту – по 3,85% відповідно у кожній із зазначених груп.

Треба відзначити, що на 30–35-й та 60–65-й дні післяопераційного періоду такі ускладнення, як гострі запальні захворювання органів малого таза у формі сальпінгітів та оофоритів, гострих запальних захворювань матки, кровотеч та стриктур каналу шийки матки, не спостерігались взагалі у жодній з груп дослідження.



ARGIS DUO АРГІС ДУО®

Комплексна дія при вагінальних інфекціях без ризику рецидивів та ускладнень

1 супозиторій
НА ДОБУ



Без гормонів та антибіотиків⁵



Руйнує бактеріальні біоплівки²



Чинить протизапальну дію⁴



Широкий спектр дії¹



Не порушує функціональну активність лактобактерій³



Рекомендований для реабілітації в післяопераційний період⁴

ХЛОРОФІЛІПТ

Staphylococcus spp.
Streptococcus spp.
E.coli
Candida spp.
Proteus spp.

СПЕКТР ДІЇ

Г-, Г+
Gardnerella vaginalis
Treponema spp.
Chlamydia spp.
Trichomonas spp.
Neisseria gonorrhoeae

ХЛОРГЕКСИДИН

БІЛЬШЕ ІНФО



- <http://www.mif-ua.com/archive/article/51223>
- <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32941438/>
- <https://www.scirp.org/journal/paperinformation.aspx?paperid=55016>
- Науково - практичний журнал «Репродуктивне здоров'я жінки» №8 (71), 2023

Засіб гігієнічно-профілактичний «Аргіс Дуо». Не є лікарським засобом. Без ГМО. Інформація про засіб гігієнічно-профілактичний «Аргіс Дуо» призначена виключно для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників, для розповсюдження на спеціалізованих конференціях, симпозиумах та семінарах медичної тематики. Розповсюдження цієї інформації будь-якими способами, які дають доступ до неї невизначеному колу осіб – заборонено.

ВИСНОВКИ

Отже, аналізуючи отримані дані, можна зробити висновки, що комбінований препарат з вмістом двох антисептиків – хлорофіліпту та хлоргексидину продемонстрував найвищу ефективність у реабілітації жінок з ЦІН 3 у післяопераційний період порівняно з однокомпонентними антисептичними препаратами з вмістом хлорофіліпту або хлоргексидину.

Комбінований засіб Аргіс ДУО, що використовувався у даному клінічному спостереженні, не порушує нормального вагінального балансу, чинить протизапальну дію та запобігає виникненню ускладнень і рецидивів порушень вагінальної флори після хірургічного лікування тяжких цервікальних неоплазій шийки матки та рекомендований для реабілітації у післяопераційний період.

Відомості про авторів

Манжура Олена Петрівна – канд. мед. наук, доц., завідувачка, відділення онкогінекології, КНП «Київський міський клінічний онкологічний центр»; тел.: (067) 504-37-24. *E-mail: Manzhuraelena@gmail.com*
ORCID: 0000-0003-1070-8515

Маєвська Ірина Олегівна – акушер-гінеколог, Національний науковий центр радіаційної медицини НАМН України, м. Київ; тел.: (067) 962-30-18. *E-mail: irinamaievska74@gmail.com*

Information about the authors

Manzhura Olena P. – MD, PhD, Associate Professor, Head of Oncogynecology Department, Kyiv City Oncology Center; tel.: (067) 504-37-24. *Manzhuraelena@gmail.com*
ORCID: 0000-0003-1070-8515

Maievska Iryna O. – MD, Obstetrician-Gynecologist, National Research Center for Radiation Medicine of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv; tel.: (067) 962-30-18. *E-mail: irinamaievska74@gmail.com*

ПОСИЛАННЯ

- World Health Organization. Comprehensive cervical cancer control: a guide to essential practice – 2nd ed. Geneva: WHO; 2014. p. 4.
- Mitra A, MacIntyre DA, Marchesi JR, Lee YS, Bennett PR, Kyrgiou M. The vaginal microbiota, human papillomavirus infection and cervical intraepithelial neoplasia: what do we know and where are we going next? *Microbiome*. 2016;4(1):58. doi: 10.1186/s40168-016-0203-0.
- Fernandes JV, DE Medeiros Fernandes TA, DE Azevedo JC, Cobucci RN, DE Carvalho MG, et al. Link between chronic inflammation and human papillomavirus-induced carcinogenesis (Review). *Oncol Lett*. 2015;9(3):1015-26. doi: 10.3892/ol.2015.2884.
- Anderson BL, Cu-Uvin S, Raker CA, Fitzsimmons C, Hillier SL. Subtle perturbations of genital microflora alter mucosal immunity among low-risk pregnant women. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2011;90(5):510-5. doi: 10.1111/j.1600-0412.2011.01082.x.
- Hedges SR, Barrientes F, Desmond RA, Schwebke JR. Local and systemic cytokine levels in relation to changes in vaginal flora. *J Infect Dis*. 2006;193(4):556-62. doi: 10.1086/499824.
- Finzer P, Küppers V, Griesser H. Dysbiotic Co-Factors in Cervical Cancer. How the Microbiome Influences the Development of Cervical Intraepithelial Neoplasia (CIN). *Geburtshilfe Frauenheilkd*. 2023;83(8):1017-21. doi: 10.1055/a-2044-0162.
- Dahoud W, Michael CW, Gokozan H, Nakanishi AK, Harbhajanka A. Association of Bacterial Vaginosis and Human Papilloma Virus Infection With Cervical Squamous Intraepithelial Lesions. *Am J Clin Pathol*. 2019;152(2):185-9. doi: 10.1093/ajcp/aqz021.
- 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.
- Volodko NA, Vinnytska AB, Kaminsky W. Ukrainian national consensus on examination and treatment of women after primary cervical screening. *Reprod Endocrinol*. 2018;43(5):8-14.
- Ministry of Health. On the approval of the Standards of medical care «Abnormal vaginal discharge» [Internet]. 2022. Order No. 226415. 2022 December 15. Available at: <https://moz.gov.ua/article/ministry-mandates/nakaz-moz-ukrainivid-15122022-2264-pro-zatverdzhennjastandardiv-medichnoi-dopomogi-anomalni-vaginalni-vidilennja>.
- Kalendzhyan AS. Features of the biocenosis of the vagina after various methods of destruction of the cervix [dissertation]. Moscow: Peoples' Friendship University of Russia; 2011. 123 p.
- Martin-Hirsch PL, Kitchener H. Interventions for preventing blood loss during the treatment of cervical intraepithelial neoplasia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000;(2):CD001421. doi: 10.1002/14651858.CD001421.
- Skuriatina NG. Benign diseases of the cervix: ways to optimize destructive treatment methods. *Curr Issues Pediatr, Obstet Gynecol*. 2016;2:101-05.
- Kietpeerakool C, Chumworathayi B, Thinkhamrop J, Ussahgij B, Lumbiganon P. Antibiotics for infection prevention after excision of the cervical transformation zone. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;1(1):CD009957. doi: 10.1002/14651858.CD009957.pub2.
- Morrill MY, Schimpf MO, Abed H, Carberry C, Margulies RU, White AB, et al. Antibiotic prophylaxis for selected gynecologic surgeries. *Int J Gynaecol Obstet*. 2013;120(1):10-5. doi: 10.1016/j.ijgo.2012.06.023.
- Lasytchuk OM, Bazhan OI, Pakharenko LV, Zhurakivskyi VM, Basiuha IO, et al. Improvement of cervical epithelium recovery and prevention of complications after electrosurgical treatment. *Art Med*. 2022;22(2):48-2. doi: 10.21802/artm.2022.2.22.48.
- Molteni B, D'Antuono A, Bandini P, Sintini G, Barcellona E, Agnello A, et al. Efficacy and tolerability of a new chlorhexidine-based vaginal gel in vaginal infections. *Curr Med Res Opin*. 2004;20(6):849-53. doi: 10.1185/030079904125003692.
- Alvencal C, Mohanty S, Bohm-Starke N, Brauner A. Anti-biofilm activity of chlorhexidine digluconate against *Candida albicans* vaginal isolates. *PLoS One*. 2020;15(9):e0238428. doi: 10.1371/journal.pone.0238428.
- Manzhura OP. Cervical intraepithelial neoplasia (CIN). Modern approaches to diagnosis, treatment and rehabilitation. *Health woman*. 2016;111(5):19-25. doi: 10.15574/HW.2016.111.19.
- Zakharenko NF, Manolyak IP. Recurrent bacterial vaginosis: possible ways of correction. *Reprod Endocrinol*. 2020;(5):83-8.
- Butko AyU, Osodlo W. Retrospective analysis of pharmaceutical journal scientific publications from 1959 to 2022 on the issue of women's reproductive health (report 2: treatment of inflammatory diseases of the female genital organs). *Ukr J Military Med*. 2022;4(3):134. doi: 10.46847/ujmm.2022.
- Ministry of Health. On approval of the fifteenth issue of the State Formulary of Medicines and ensuring its availability [Internet]. 2022. Order No. 1102. 2023 June 16. Available from: <https://www.dec.gov.ua/materials/chinnij-vipuskerzhavnogo-formulyara-likarskih-zasobiv/?role=ua>.
- Mirzaeei S, Zangeneh M, Veisi F, Parsa S, Hematti M. Chlorhexidine, clotrimazole, metronidazole and combination therapy in the treatment of vaginal infections. *J Med Life*. 2021;14(2):250-6. doi: 10.25122/jml-2019-0160.

Стаття надійшла до редакції 09.10.2023. – Дата першого рішення 16.10.2023. – Стаття подана до друку 23.11.2023

Розсіяний склероз та фертильність

О. Г. Коцюба¹, А. С. Чабанова¹, О. Д. Шульга^{1,2}, В. В. Петровський³

¹КП «Волинська обласна клінічна лікарня», м. Луцьк

²Волинський національний університет імені Лесі Українки, м. Луцьк

³МЦ «Боголюби» ТОВ «Благотвір», с. Тарасове, Луцький район

Стаття є оглядом сучасних наукових публікацій, які присвячені проблемам фертильності та порушень репродуктивних функцій у пацієнтів з розсіяним склерозом, безпосереднього впливу даного захворювання та хворобомодифікувальної терапії на репродуктивне здоров'я людини.

Розсіяний склероз належить до аутоімунних нейродегенеративних захворювань, що на сьогодні залишається провідною причиною нетравматичної інвалідизації та призводить до формування стійких фізичних вад, когнітивних розладів та зниження якості життя. З кожним роком все у більшій кількості людей діагностують розсіяний склероз, особливо серед молодого населення репродуктивного віку, адже дебют захворювання припадає на вік від 20 до 40 років.

Дана патологія уражає осіб як жіночої, так і чоловічої статі. Причому слід зазначити, що жінок, хворих на розсіяний склероз, вдвічі більше, ніж чоловіків, і причина цього «феномену» на сьогодні залишається достеменно невідомою.

Не визначені є і те, чому у осіб різної статі перебіг та прояви захворювання відрізняються між собою. Розсіяний склероз справляє значний вплив на всі сфери життя людини, причому обмежуючи її можливість тою чи іншою мірою. Протягом багатьох років вважали, що жінкам з розсіяним склерозом вагітність шкідлива, тому лікарі не рекомендували вагітніти через побоювання, що пацієнтки не зможуть піклуватися про своїх дітей через значне погіршення перебігу та прогресування інвалідності. Йому сьогодні серед пацієнтів, як чоловічої, так і жіночої статі, досить часто виникають побоювання щодо: впливу даного захворювання та препаратів, що використовують у лікуванні розсіяного склерозу, на фертильність; безпечності та ризиків перебігу вагітності і післяпологового періоду; можливості та ефективності використання за потреби допоміжних репродуктивних технологій.

Досить важливим кроком для пацієнта з розсіяним склерозом є планування сім'ї, що має включати консультування щодо вибору методів контрацепції, препаратів хворобомодифікувальної та симптоматичної терапії, мультидисциплінарного підходу до ведення вагітності у таких пацієнток для можливості оптимізування лікування та мінімізування усіх можливих негативних ефектів задля забезпечення найкращого результату.

Ключові слова: розсіяний склероз, фертильність, подвійна контрацепція, допоміжні репродуктивні технології, вагітність.

Multiply sclerosis and fertility

О. Г. Kotsiuba, А. S. Chabanova, О. D. Shulga, V. V. Petrovskiy

The article is a review of modern scientific publications, which are devoted to the problems of fertility and disorders of reproductive functions in patients with multiple sclerosis, the direct impact of this disease and disease-modifying therapy on human reproductive health.

Multiple sclerosis belongs to autoimmune neurodegenerative diseases, which today remains the leading cause of non-traumatic disability and leads to the formation of permanent physical defects, cognitive disorders and a decrease of the quality of life. Every year an increased number of people are diagnosed with multiple sclerosis, especially among the young persons of reproductive age, because the debut of the disease falls between the ages of 20 and 40 years.

This pathology affects both women and men. Moreover, it should be noted that there are twice more women with multiple sclerosis than men, and the reason for this «phenomenon» remains unknown for certain. It is also unclear why the course and manifestations of the disease differ among individuals of different sexes. Multiple sclerosis has a significant impact on all areas of a person's life, limiting his capabilities.

For many years, it was believed that pregnancy is harmful for women with multiple sclerosis, so doctors did not recommend pregnancy due to the fear that patients would not be able to care for their children due to significant worsening of the disease and progression of disability. And that's why today among patients, both male and female, fears often arise regarding: the effect of this disease and the drugs used in the treatment of multiple sclerosis on fertility; safety and risks during pregnancy and the postpartum period; possibilities and effectiveness of using assisted reproductive technologies as needed.

A rather important step for a patient with multiple sclerosis is family planning, which should include counseling on the choice of contraceptive methods, drugs for disease-modifying and symptomatic therapy, a multidisciplinary approach to pregnancy management in such patients in order to optimize treatment and minimize all possible negative effects to ensure the best result

Keywords: multiple sclerosis, fertility, dual contraception, assisted reproductive technologies, pregnancy.

Розсіяний склероз (РС) – це хронічне запальне імуніопосередковане, демієлінізуюче та нейродегенеративне захворювання, що характеризується безпосереднім ураженням тканин центральної нервової системи, при цьому залишаючи тканини

периферійної нервової системи неушкодженими. РС в основному уражає молодих людей у віці від 20 до 40 років і, станом на сьогодні, залишається основною причиною нетравматичної інвалідності у них [1, 2].

За результатами статистичних даних, кількість людей з діагностованим РС у всьому світі безперервно зростає. Так, наприклад, у 2013 р. було встановлено показник у 2,3 млн, а вже у 2020 р. цей показник зріс до 2,8 млн. Ці дані означають те, що 1 з 3000 осіб у світі живе з даною патологією, при цьому жінок, хворих на РС, статистично є вдвічі більше, ніж чоловіків [3].

У жінок РС дебютує у більш молодому віці і переважно має рецидивний перебіг, тоді як у чоловіків захворювання проявляється дещо пізніше і частіше з більш вираженою нейродегенерацією, швидким настанням інвалідності та прогресування EDSS (Expanded Disability Status Scale – розширена шкала оцінки ступеня інвалідизації), а також когнітивною дисфункцією [4, 5].

За даними деяких досліджень, жінки мають більш високий рівень рецидивів, та більш характерними для них є сенсорні порушення, у той час коли у чоловіків діагностують більше моторні порушення. Це може свідчити про те, що розташування вогнищ уражень може відрізнятися за статтю. Хоча існує ймовірність, що чоловіки менш схильні повідомляти про нові симптоми, особливо якщо вони є сенсорними і їх не було належним чином вивчено [6].

Причина, чому в осіб жіночої статі РС виявляють частіше, є й досі невідомою, проте, ймовірно, на це впливає багато факторів, до яких можна віднести гормональні, генетичні, соціальні, екологічні чинники та навіть відмінності у мікробіоті [7, 8].

Так, жінки частіше є носіями алеля ризику DRB1 людського лейкоцитарного антигену (HLA). При цьому даний алель ризику HLA DRB1*15 частіше передається від матері, ніж від батька. Це свідчить про роль взаємодії статевої приналежності з алелями ризику головного комплексу гістосумісності, включаючи навіть епігенетичні модифікації [9].

Вплив статевих гормонів на РС в основному вивчали в осіб жіночої статі. Так, у деяких дослідженнях розглядалося питання взаємозв'язку між раннім виникненням менархе та підвищеним ризиком РС [10]. За результатами досліджень було виявлено, що у дівчаток РС виникає зазвичай через 2 роки після появи першої менструації [11]. Проте раннє статеве дозрівання при РС для дівчат є прогностично несприятливим, адже пов'язане з більш швидким прогресуванням EDSS до 6 балів [12].

РС рідко виникає до підліткового періоду. Так, за даними Данського реєстру, що містить випадки педіатричного РС за 1977–2015 рр., та Національного реєстру пацієнтів, що містить випадки РС за 2008–2015 рр., це захворювання зазвичай виникає у віці 9 років для дівчаток та 11 років для хлопчиків, середній вік дебюту становить 16 років [13]. Загалом початок РС у дітей охоплює 2–5% усіх випадків та характеризується надгострим проявом, більш запальним та рецидивним перебігом з короткотривалим інтервалом між рецидивами та супроводжується появою енцефалопатій [14, 15].

Стосовно дещо старшого, фертильного, віку, то існують переконливі докази, що кількість випадків загострення РС зменшується протягом останнього триместра вагітності та збільшується у ранній післяпологовий період [16].

Оскільки жінки з РС найчастіше у якості контрацепції використовують комбіновані оральні контра-

цептиви, вивчали їхній вплив на перебіг РС. Безпосереднього впливу на перебіг захворювання в обсерваційних дослідженнях не було виявлено, проте існують дані, що у жінок з первинно прогресуючою формою, використання цих препаратів асоціюється з підвищеним ризиком прогресії до EDSS 6 [6, 12, 17].

У чоловіків віком після тридцяти років зменшується рівень тестостерону, що зазвичай пов'язано із супутніми захворюваннями, у тому числі з ожирінням [18]. Так, зниження рівня тестостерону було зареєстровано у близько 40% чоловіків з РС [19]. Декілька досліджень вказують на можливий негативний вплив зниженого рівня тестостерону на перебіг захворювання, проте на сьогоднішні переконливих доказів не існує [19, 20].

Під час детальнішого вивчення даних пацієнтів з РС, у яких він розвинувся після 50 років, було виявлено однакові темпи прогресування захворювання у представників обох статей [21].

Оскільки захворюваність на РС залишається високою як у чоловіків, так і у жінок саме репродуктивного віку, важливими аспектами лікування РС є планування сім'ї, включаючи консультування щодо контрацепції та хворобомодифікувальної терапії (ХМТ).

Фертильність у чоловіків

Це питання є недостатньо детально вивченим. Так, наприклад, не існує на сьогодні у літературі жодного дослідження, котре б оцінювало передбачуваний час, потрібний для зачаття чоловікам з РС. Тому доступною залишається лише інформація з реєстрів населення. За даними епідеміологічних досліджень, було виявлено зменшення кількості вагітностей у пар, у яких партнер-чоловік хворий на РС [21].

Існує декілька варіантів можливого обґрунтування зниження фертильності у чоловіків. Так, до 70% чоловіків з РС мають еректильну дисфункцію і до 50% чоловіків мають зміни в еякуляті [22, 23], при цьому приблизно у 40% спостерігалось зниження лібідо [24].

За даними науково-дослідницького центру урології та нефрології університету Шахіда Бехешті, було чітко встановлено зменшення кількості сперматозоїдів, зниження рухливості і зміну їхньої морфології у пацієнтів з РС порівняно з контрольними групами. Особливо виражене погіршення якості було у пацієнтів із прогресуючим типом перебігу [24]. Поясненням цього може бути порушення регуляції у гіпоталамо-гіпофізарно-гестикалярній системі, що супроводжується зниженим рівнем статевих гормонів через наявні неврологічні ушкодження, а також зниженням виділення гормонів через хронічне запалення [25].

Як відомо, хронічне запалення та оксидантний стрес є взаємопов'язаними. Оксидантний стрес супроводжується виробництвом потенційно руйнівних активних форм кисню, перевищуючи при цьому кількість наявних антиоксидантів, що у результаті призводить до пошкодження клітин. Іони кисню, вільні радикали та пероксиди пошкоджують мембрану сперматозоїда, зменшуючи його рухливість та здатність зливатися з ооцитом. Також вони можуть пошкоджувати мітохондрії, змінювати дезоксирибонуклеїнову кислоту сперматозоїдів, пригнічувати життєздатність сперматозоїда та акросомальну реакцію [26–28].

Сексуальна дисфункція та погіршення якості сперми також можуть виникати внаслідок побічних ефектів від лікування. Так, наприклад, бензодіазепіни та трициклічні антидепресанти, що використовують у симптоматичному лікуванні, можуть також впливати на статеву функцію [29].

Гонадотоксичні впливи ХМТ є рідкісними та непереконливими [30]. Так, існує кілька досліджень про потенційний вплив ліків на репродуктивну систему чоловіків та народжених від них дітей під час ХМТ. Глатирамеру ацетат та інтерферон використовують для лікування РС вже понад 20 років. Під час застосування цих препаратів не фіксували негативного впливу на плід [31, 32].

Такий препарат, як мітоксантрон, не рекомендований до використання у клінічній практиці для лікування молодих чоловіків з РС. Даний препарат є представником інгібіторів топоізомерази II типу та спричинює оліго- або азооспермію у чоловіків (зазвичай оборотну) внаслідок порушення синтезу ДНК і його відновлення. Проте ці висновки в основному були зроблені з результатів досліджень в онкогематологічних пацієнтів, у яких застосовували хіміотерапію, при цьому мітоксантрон був одним із препаратів [29].

Усі інші препарати були схвалені для використання при РС відносно недавно, й тому досі бракує даних про їхній вплив на фертильність чоловіків та на плід [29].

Фертильність у жінок

На сьогодні найбільш точним та коректним маркером оваріального резерву є антимюллерів гормон (АМГ). АМГ – це гормон, що виробляється гранульозними клітинами яєчників малих зростаючих фолікулів [33, 34]. Рівень АМГ у плазмі є ідеальним біомаркером старіння яєчників у жінок, у тому числі й у жінок із хронічними захворюваннями. Адже у той час як рівні естрогену та прогестерону можуть не знизитися до пізнього періоду перименопаузи або постменопаузи, рівень АМГ у плазмі крові починає знижуватися на початку старіння яєчників [35]. Тому визначення рівня даного гормону є основним індикатором фертильності [33, 34].

На підставі цих даних було проведено дослідження, мета якого – розглянути можливість впливу РС на фертильність шляхом вимірювання рівня АМГ у пацієнок порівняно зі здоровими жінками контрольної групи. За результатами даного дослідження було виявлено, що рівень сироваткового АМГ істотно не відрізнявся при порівнянні з контрольною групою. Було виявлено, що оваріальний резерв зменшувався в усіх групах відповідно до збільшення віку жінки, що відповідає неминучому фізіологічному старінню [34].

Вагітність

У більшості жінок з РС вагітність перебігає нормально, а захворювання не становить жодних ризиків для плода [36–38]. Немає доказів того, що РС призводить до збільшення кількості спонтанних абортів (викиднів), мертвонароджень або вроджених вад розвитку.

Так, за даними досліджень, жінки з РС і жінки без РС фактично мають однакові ризики:

- ризик викиднів становить 20,9% у жінок з РС порівняно з 20,0% у жінок без РС [39];
- ризик мертвонародження у жінок з РС становить 0,6% порівняно з 0,7% у жінок без РС [40];

- ризик аномалії народження становить 3,9% у жінок з РС порівняно з 4,4% у здорових жінок [40].

Деякі дослідження встановили лише, що діти, народжені від матерів з РС, можуть мати дещо нижчу масу тіла порівняно з дітьми від здорових жінок [36–38]. На сьогодні немає інформації про подальші наслідки для дітей [41, 42].

Під час вагітності, як вже зазначено, особливо під час III триместра, кількість рецидивів зменшується, дане твердження є справедливим для жінок з легким або помірним РС [43–45]. Зменшення кількості рецидивів може бути пов'язане зі зміною гормонального фону під час вагітності. При цьому спостерігається підвищення рівня естрогенів, прогестерону, пролактину та інших гормонів, що чинять протизапальну дію [46, 47].

Так, за даними проспективного дослідження, у якому аналізували короткочасний вплив вагітності на РС, річна частота рецидивів знизилася від середнього значення 0,7 до вагітності до 0,2 протягом III триместра, підвищуючись до 1,2 протягом перших 3 міс після пологів. Подальша частота рецидивів наближувалась до показників, що спостерігалися до вагітності. В усіх наступних дослідженнях отримано подібні результати [48].

У жінок із дуже активним перебігом РС кількість рецидивів під час вагітності може й не зменшуватись [46], проте у даному випадку можливим є призначення препаратів протягом певного терміну вагітності або до її планування [49–51].

Використання кортикостероїдів під час вагітності залежить від типу кортикостероїду, триместра вагітності, на якому призначено препарат, а також тривалості та дози.

Так, наприклад, у II та III триместрах можна безпечно використовувати короткі курси метилпреднізолону протягом 3–5 днів. Адже даний препарат активно метаболізується плацентою до неактивного продукту. Це дозволяє менше 10 % дози матері досягти плода. Дексаметазон і бетаметазон не рекомендовані у використанні через їхній менш активний метаболізм у плаценті, що зумовлює високі концентрації даних препаратів у сироватці крові плода [52].

У I триместрі вагітності слід уникати даної групи препаратів через їхній потенційний ризик викидня та тератогенність [52–56]. Тому слід обмежити використання кортикостероїдів і застосовувати їх під час гострих рецидивів, що призводять до втрати працездатності та суттєво впливають на повсякденну діяльність [57, 58].

Використання внутрішньовенного імуноглобуліну (IVIG) безпечно під час вагітності та після пологів, але він неефективний у лікуванні гострих рецидивів. Існують суперечливі дані щодо його ефективності для їхньої профілактики, проте він не справляє відомих побічних ефектів у немовлят [59–61]. Терапевтичний плазмообмін може бути альтернативою для лікування загострення у I триместрі вагітності [62].

Через те, що під час клінічних випробувань кількість вагітностей, що настали, була невеликою, передмаркетингові дані виключають рекомендації щодо безпеки ХМТ під час гестації. Тому більшість препаратів зазвичай не рекомендується використовувати під час вагітності, за винятком випадків, коли користь пере-

вищу потенційні ризики для плода. Уживання даних препаратів потрібно припинити до зачаття.

За даними деяких досліджень, було виявлено безпечність для використання до та під час вагітності лише інтерферону бета і глатирамеру ацетату [60]. Ще одним препаратом, дозволеним для застосування під час вагітності, є наталізумаб [62].

Використання наталізумабу під час вагітності продемонструвало, що мимовільні аборти спостерігалися у 9% вагітностей, а серйозні вроджені аномалії – у 5% із 363 вагітностей [63]. Під час порівняння даних щодо вагітностей, під час яких жінки отримували або наталізумаб, або бета-інтерферон, частота спонтанних абортів була на 13% вищою у жінок, які вживали наталізумаб. Незважаючи на всі суперечності, цей препарат дозволено застосовувати під час вагітності, лише якщо потенційна користь для пацієнтки виправдовує потенційний ризик для плода.

Проте слід пам'ятати, що відміна наталізумабу до або під час вагітності може призвести до значної реактивації захворювання або навіть відновлення його симптомів та прогресування до тяжкої інвалідності [63–67].

Інші ж препарати, такі, як терифлуномід, диметилфумарат, фінголімод, кладрибін, сипонімод, алетмузумаб і окрелізумаб, слід припинити вживати перед спробами завагітніти, причому обов'язковим є використання подвійної контрацепції під час періоду виведення після припинення їхнього вживання [62]. Дана методика є поєднанням одночасного використання бар'єрного методу (наприклад чоловічих презервативів) та методу, більш ефективного для запобігання вагітності (внутрішньоматкові спіралі, імпланти, гормональні засоби). Завдяки цьому підвищується ефективність бар'єрного методу [68].

Додаткову інформацію про використання препаратів розглянуто у таблиці «**Використання хворобомодифікувальної терапії під час планування сім'ї**» [16, 63, 70–74].

Допоміжні репродуктивні технології

Бажання створити сім'ю та народити потомство є цілком природною людською потребою, і тому безпліддя залишається серйозною глобальною проблемою та викликом для репродуктивної медицини [75]. Допоміжні репродуктивні технології (ДРТ) – це ціла низка медичних процедур, які в основному використовують для досягнення вагітності в обхід природного процесу запліднення, причому найбільш застосовуваними технологіями є екстракорпоральне запліднення (ЕКЗ) та інтрацитоплазматична ін'єкція сперми [75].

У жінок з РС можуть бути проблеми з фертильністю, котрі безпосередньо не пов'язані з РС. Тому зазвичай у жінок виникають запитання: чи ДРТ впливають на перебіг РС та чи РС впливає на шанси завагітніти за використання ДРТ.

Вважалося, що оскільки ДРТ пов'язані зі значними гормональними коливаннями, вони можуть модулювати перебіг РС. Ще донедавна існувало лише кілька досліджень, у яких розглядали ризик розвитку рецидивів РС після ЕКЗ. Усі дослідження свідчили про підвищення річної частоти рецидивів, крім одного, яке виявило несуттєві ризики [76–81]. Оскільки ці дослідження мали невеликий розмір вибірки та, можливо, ризики в упередженості відбору, існувала потреба у більш достовірних дослідженнях [81].

Одне з найбільших досліджень з оцінювання впливу ДРТ на частоту виникнення рецидивів РС було проведено з січня 2010 р. по грудень 2015 р. у Франції. Це ретроспективне когортне дослідження, котре включало 225 жінок. У ході даного дослідження було розглянуто: річну частоту рецидивів, частку ЕКЗ з рецидивом, різницю у кількості рецидивів «після–до» та час від ЕКЗ до першого рецидиву. За весь період дослідження проведено 338 процедур ЕКЗ, тобто 36% жінок пройшли щонайменше 2 процедури ЕКЗ за цей період.

Використання хворобомодифікувальної терапії під час планування сім'ї

Препарат	Вагітність	Грудне вигодовування	Клінічна практика
Наталізумаб	При настанні вагітності рекомендовано припинення вживання даного препарату. Можливе використання під час вагітності лише за умови: потенційна користь виправдовує потенційний ризик для плода. Діти, народжені від жінки, що вживала наталізумаб під час III триместра вагітності, повинні бути перевірені на потенційні гематологічні аномалії.	Виділяється в грудне молоко людини. При пероральному вживанні не є біодоступним, проте наслідки впливу на немовлят ще невідомі. Тому даний препарат не рекомендований для використання під час лактації, лише в окремих випадках.	На практиці пропонується індивідуальний підхід до пацієнта, який може бути: 1. Консервативним підходом: пропонують припинити вживання наталізумабу до зачаття, використовувати контрацепцію протягом 2–3 міс після припинення; 2. Напівактивним підходом: використання наталізумабу принаймні до зачаття (тестуйте бета-ХГЛ перед кожною інфузією, 6–8 тиж) і раннє відновлення лікування після пологів; 3. Активним підходом: використання наталізумабу до 30–34-го тижнів вагітності (6–8-тижневий розширений режим дозування) та раннє відновлення після пологів (8–12 тиж після останньої інфузії); 4. Спільним підходом: заміна наталізумабу на виснажувальний агент (ритуксимаб або окрелізумаб). Продовжувати до підтвердження вагітності. У деяких пацієнтів з високоактивним захворюванням може бути використаний протягом всієї вагітності після ретельного оцінювання співвідношення ризик–користь

АКТУАЛЬНІ ТЕМИ

Алемтузумаб	Дотримуватись контрацепції протягом 4 міс після останньої дози препарату. Застосовувати під час вагітності, лише якщо потенційна користь виправдовує потенційний ризик для плода. Існує потенційна загроза виникнення транзиторної неонатальної хвороби Грейвса.	Може виділятися в грудне молоко. Тому годування груддю не рекомендується принаймні протягом 4 міс після останньої інфузії препарату у кожному курсі лікування. Можливе використання алемтузумабу допустиме лише в окремих випадках.	Припиніть використання до зачаття та дотримуйтесь ефективної контрацепції протягом 4 міс до вагітності.
Окрелізумаб	Нема достатніх даних щодо розвитку ризиків, пов'язаних із застосуванням окрелізумабу у вагітних. Можливі випадки розвитку оборотного зниження кількості В-клітин у новонароджених. Європейське агентство з лікарських засобів (ЄАЛЗ) рекомендує використовувати засоби контрацепції під час вживання окрелізумабу і протягом 12 міс після останньої інфузії, а за рекомендаціями Управління з продовольства і медикаментів США (УПМ) – під час вживання препарату та лише 6 міс після останньої інфузії.	Рекомендовано жінкам припинити грудне вигодовування під час лікування. Можливе використання препарату після оцінювання переваг/ризиків для плода.	Припиніть до зачаття та дотримуйтесь ефективної контрацепції протягом відповідного періоду до вагітності. Контролюйте активність захворювання за допомогою магнітно-резонансної томографії (МРТ), припиніть грудне вигодовування, якщо це можливо, і відновіть терапію.
Інтерферон бета	Відсутній підвищений ризик аномалій розвитку плода або несприятливих результатів вагітності. Початок лікування протипоказано під час вагітності. ЄАЛЗ у 2019 році дозволило розглядати продовження використання даного препарату до зачаття та під час вагітності за клінічної необхідності.	Не очікується, що буде шкідливий вплив на немовлят, які знаходяться на грудному вигодовуванні; можна застосовувати під час грудного вигодовування.	Можна продовжувати до підтвердження вагітності. У пацієнок з високою активністю перебігу захворювання може бути використаний протягом всієї вагітності.
Глатирамеру ацетат	Не спостерігається підвищеного ризику аномалій розвитку плода або несприятливих наслідків вагітності. Можливе використання під час вагітності, якщо існує явна потреба.	Вважається безпечним. (Перевага від грудного вигодовування перевищує ризик лікування.)	Можна продовжувати використання глатирамеру ацетату принаймні до підтвердження вагітності; протягом усієї вагітності залежно від активності захворювання.
Терифлуномід	Протипоказаний під час вагітності. У разі настання вагітності чи безпосередньо перед її плануванням необхідно проводити прискорену процедуру виведення препарату.	Протипоказано під час лікування.	Необхідно використовувати ефективну контрацепцію під час лікування і після лікування до тих пір, поки концентрація препарату в плазмі крові становитиме нижче 0,02 мг/л.
Диметилфумарат	Не рекомендується під час вагітності та фертильним жінкам, які не використовують відповідної контрацепції. За рекомендаціями ЄАЛЗ та УПМ, можливе використання лише за потенційної можливості, коли користь виправдовує потенційний ризик для плода.	Протипоказано під час лікування.	Припиніть вживання препарату до зачаття. У разі незапланованої вагітності негайно припиніть використання препарату.
Кладрибін	Даний препарат не рекомендований до використання під час вагітності. За рекомендаціями ЄАЛЗ та УПМ, жінка не повинна вагітніти принаймні протягом наступних 6 міс після останньої дози препарату.	Протипоказано під час лікування та протягом 1 тиж після останньої дози.	Необхідно припинити вживання препарату принаймні за 6 міс до вагітності та використовувати високоєфективну контрацепцію. Жінки, які завагітніли під час використання кладрибіну, повинні терміново припинити терапію даним препаратом.
Сипонімод	Даний препарат протипоказаний під час вагітності. Жінки дітородного віку повинні мати негативний тест на вагітність і використовувати ефективні засоби контрацепції під час лікування і не менше 10 днів після припинення лікування даним препаратом.	Протипоказано під час лікування.	Дотримуйтеся ефективної контрацепції щонайменше 10 днів після припинення терапії. У разі незапланованої вагітності негайно припиніть застосування сипонімоду.
Фінголімод	Необхідно припинити вживання фінголімоду до зачаття. Рекомендується активна контрацепція. За рекомендаціями УПМ, використовують даний препарат лише тоді, коли потенційна користь виправдовує потенційний ризик для плода.	Протипоказано під час лікування.	Припиніть використання препарату до зачаття і підтримуйте ефективну контрацепцію протягом наступних 2 міс після припинення його вживання. Контроль активності захворювання за допомогою МРТ, припинити грудне вигодовування, якщо це можливо, і відновити терапію.

За результатами дослідження, не виявлено підвищення ризику загострення після даної процедури, проте було зафіксовано закономірність, що більш низький рівень рецидивів спостерігався серед жінок, які продовжували лікування до ЕКЗ [81].

З іншого боку, з січня 1995 р. по грудень 2017 р. у Данії було проведено когортне дослідження, що базувалося на загальнонаціональних данських медичних реєстрах, включаючи всіх жінок, яким проводили перенесення ембріонів. Було отримано такі результати: у жінок з РС, у яких застосовували ДРТ, шанс на народження живого плода не зменшувався порівняно з жінками без РС, а використання кортикостероїдів за 3 міс до перенесення ембріонів не справляло значного позитивного впливу на ймовірність народження живого плода [82].

ВИСНОВКИ

Розсіяний склероз (РС) – хронічне захворювання, що всебічно впливає на життя людини. Оскільки дане захворювання є досить поширеним у людей репродуктивного віку, важливим аспектом у лікуванні пацієнтів з РС є планування сім'ї, включаючи консультування щодо контрацепції, ДРТ та ХМТ. Пацієнти часто розгублені і в них зазвичай виникають побоювання щодо настання вагітності, її безпечності та перебігу, ведення післяпологового періоду, а також частоти виникнення рецидивів. Саме тому лікуючий лікар має бути обізнаний у цих питаннях для надання кваліфікованої консультації та допомоги.

У даній статті здійснено спробу підсумувати такі аспекти:

- Абсолютно безпечних та високоефективних препаратів для лікування рецидивів РС під час вагіт-

ності не існує. Проте є низка препаратів, дозволених для використання під час вагітності.

- Під час використання таких препаратів, як терифлуномід, диметилфумарат, фінголімод, кладрибін, сипонімод, алетмузумаб і окрелізумаб, обов'язковим є використання подвійної контрацепції як у період їхнього застосування, так і впродовж періоду виведення у разі планування вагітності.

- Питання впливу РС на фертильність у чоловіків є недостатньо вивченим. Проте у багатьох чоловіків з РС спостерігається еректильна дисфункція, зниження лібідо та зміни якості еякуляту.

- На сьогодні не існує переконливих доказів того, що РС може погіршувати фертильність у жінок. Проте у жінок з РС можуть бути проблеми з фертильністю, котрі не пов'язані з РС. У такому випадку потрібно звертатися до репродуктолога, який зможе порекомендувати ДРТ.

- За результатами нещодавніх досліджень було встановлено, що використання ДРТ не пов'язане з підвищенням частоти рецидивів РС. А також виявлено, що РС не впливає на результативність проведеного ДРТ.

- У більшості жінок з РС вагітність перебігає нормально, захворювання не становить жодних ризиків для плода. Кількість спонтанних викиднів, мертворожень або вроджених вад розвитку у жінок з РС суттєво не відрізняється від жінок без РС.

Сьогодні існує достатньо багато неоднозначних результатів. І тому є постійна нагальна потреба у нових дослідженнях, епідеміологічних даних, безпечних препаратах для розуміння самого захворювання, його перебігу та лікування задля покращення перспективи для пацієнтів з РС та задоволення їхніх потреб.

Відомості про авторів

Коцюба Олександра Геннадіївна – лікар-інтерн, неврологічне відділення, КП «Волинська обласна клінічна лікарня», м. Луцьк. *E-mail: dr.kotsiubaoleksandra@gmail.com*

ORCID: 0000-0002-6278-0466

Чабанова Анна Сергіївна – лікар-інтерн, неврологічне відділення, КП «Волинська обласна клінічна лікарня», м. Луцьк. *E-mail: anyachabanova@gmail.com*

ORCID: 0000-0002-2378-0770

Шульга Ольга Дмитрівна – д-р мед. наук, завідувачка, відділення неврології, КП «Волинська обласна клінічна лікарня», м. Луцьк. *E-mail: shulgaolga@ukr.net*

ORCID: 0000-0002-4513-9028

Петровський Вадим Валентинович – канд. мед. наук, акушер-гінеколог, медичний центр «Боголюби» ТОВ «Благо-тір», с. Тарасове, Луцький район. *E-mail: Vadimetrovskiy@gmail.com*

ORCID: 0009-0000-8098-6671

Information about the authors

Kotsiuba Oleksandra G. – Clinical Resident, Neurological Department, Communal Enterprise «Volyn Regional Clinical Hospital», Lutsk. *E-mail: dr.kotsiubaoleksandra@gmail.com*

ORCID: 0000-0002-6278-0466

Chabanova Anna S. – Clinical Resident, Neurological Department, Communal Enterprise «Volyn Regional Clinical Hospital», Lutsk. *E-mail: anyachabanova@gmail.com*

ORCID: 0000-0002-2378-0770

Shulga Olga D. – MD, PhD, DSc, Head of the Neurology Department, Communal Enterprise «Volyn Regional Clinical Hospital», Lutsk. *E-mail: shulgaolga@ukr.net*

ORCID: 0000-0002-4513-9028

Petrovskiy Vadym V. – MD, PhD, Obstetrician-Gynecologist, Bogoliuby Medical Center of Limited liability company «Blagotvir», Tarasove village, Lutsk district. *E-mail: Vadimetrovskiy@gmail.com*

ORCID: 0009-0000-8098-6671

ПОСИЛАННЯ

1. Hauser SL, Cree BAC. Treatment of Multiple Sclerosis: A Review. *Am J Med.* 2020;133(12):1380-90.e2. doi: 10.1016/j.amjmed.2020.05.049.
2. Filippi M, Bar-Or A, Piehl F, Preziosa P, Solari A, Vukusic S, et al. Multiple sclerosis. *Nat Rev Dis Primers.* 2018;4(1):43. doi: 10.1038/s41572-018-0041-4.
3. Multiple Sclerosis International Federation Atlas [Internet]. 2020. Available from: <https://www.atlasofms.org>.
4. Chitnis T. The role of testosterone in MS risk and course. *Mult Scler.* 2018;24(1):36-41. doi: 10.1177/1352458517737395.
5. Schoonheim MM, Popescu V, Rueda Lopes FC, Wiebenga OT, Vrenken H, Douw L, et al. Subcortical atrophy and cognition: sex effects in multiple sclerosis. *Neurology.* 2012;79(17):1754-61. doi: 10.1212/WNL.0b013e3182703f46.
6. Bove R, Chitnis T. Sexual disparities in the incidence and course of MS. *Clin Immunol.* 2013;149(2):201-10.
7. Russi AE, Ebel ME, Yang Y, Brown MA. Male-specific IL-33 expression regulates sex-dimorphic EAE susceptibility. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2018;115(7):1520-9. doi: 10.1073/pnas.1710401115.
8. Voskuhl RR, Sawalha AH, Itoh Y. Sex chromosome contributions to sex differences in multiple sclerosis susceptibility and progression. *Multiple Sclerosis.* 2018;24(1):22-31. doi: 10.1177/1352458517737394.
9. Sadovnick AD. Differential effects of genetic susceptibility factors in males and females with multiple sclerosis. *Clin Immunol.* 2013;149:170-5.
10. Ramagopalan SV, Valdar W, Crisculo M, DeLuca GC, Dymnt DA, Orton SM, et al. Age of puberty and the risk of multiple sclerosis: a population based study. *Eur J Neurol.* 2009;16:342-7. doi: 10.1111/j.1468-1331.2008.02431.x.
11. Krysko KM, Graves JS, Dobson R, Altintas A, Amato MP, Bernard J, et al. Sex effects across the lifespan in women with multiple sclerosis. *Ther Adv Neurol Disord.* 2020;13:1756286420936166. doi: 10.1177/1756286420936166.
12. D'hooghe MB, Haentjens P, Nagels G, D'Hooghe T, De Keyser J. Menarche, oral contraceptives, pregnancy and progression of disability in relapsing onset and progressive onset multiple sclerosis. *J Neurol.* 2012;259(5):855-61. doi: 10.1007/s00415-011-6267-7.
13. Boesen MS, Magyari M, Koch-Henriksen N, Thygesen LC, Born AP, Uldall PV, Blinkenberg M. Pediatric-onset multiple sclerosis and other acquired demyelinating syndromes of the central nervous system in Denmark during 1977-2015: A nationwide population-based incidence study. *Mult Scler.* 2018;24(8):1077-86. doi: 10.1177/1352458517713669.
14. Ghezzi A. Childhood-juvenile multiple sclerosis: clinical characteristics and treatment. *Expert Rev Neurother.* 2005;5(3):403-11. doi: 10.1586/14737175.5.3.403.
15. Ness JM, Chabas D, Sadovnick AD, Pohl D, Barwell B, Weinstock-Guttman B, et al. Clinical features of children and adolescents with multiple sclerosis. *Neurology.* 2007;68(16):37-45. doi: 10.1212/01.wnl.0000259447.77476.a9.
16. Varytė G, Zakarevičienė J, Ramašauskaitė D, Laužikienė D, Arlauskienė A. Pregnancy and Multiple Sclerosis: An Update on the Disease Modifying Treatment Strategy and a Review of Pregnancy's Impact on Disease Activity. *Medicina (Kaunas).* 2020;56(2):49. doi: 10.3390/medicina56020049.
17. Holmqvist P, Wallberg M, Hammar M, Landtblom AM, Brynhildsen J. Symptoms of multiple sclerosis in women in relation to sex steroid exposure. *Maturitas.* 2006;54(2):149-53. doi: 10.1016/j.maturitas.2005.10.003.
18. Allan CA, McLachlan RI. Androgen deficiency disorders. In: DeGroot LJ, Jameson JL, editors. *Endocrinology.* Philadelphia: Elsevier Saunders; 2006, p. 3159-92.
19. Chitnis T. The role of testosterone in MS risk and course. *Mult Scler.* 2018;24(1):36-41. doi: 10.1177/1352458517737395.
20. Shuster EA. Hormonal influences in multiple sclerosis. *Curr Top Microbiol Immunol.* 2008;318:267-311. doi: 10.1007/978-3-540-73677-6_11.
21. Hedström AK, Hillert J, Olsson T, Alfredsson L. Reverse causality behind the association between reproductive history and MS. *Mult Scler.* 2014;20(4):406-11. doi: 10.1177/1352458513498126.
22. Haensch CA, Jörg J. Autonomic dysfunction in multiple sclerosis. *J Neurol.* 2006;253(1):13-9. doi: 10.1007/s00415-006-1102-2.
23. Calabrò RS, Russo M, Dattola V, De Luca R, Leo A, Grisolaghi J, et al. Sexual Function in Young Individuals With Multiple Sclerosis: Does Disability Matter? *J Neurosci Nurs.* 2018;50(3):161-6. doi: 10.1097/JNN.0000000000000367.
24. Safarinejad MR. Evaluation of endocrine profile, hypothalamic-pituitary-testis axis and semen quality in multiple sclerosis. *J Neuroendocrinol.* 2008;20(12):1368-75. doi: 10.1111/j.1365-2826.2008.01791.x.
25. Cavalla P, Rovei V, Masera S, Vercellino M, Massobrio M, Mutani R, Revelli A. Fertility in patients with multiple sclerosis: current knowledge and future perspectives. *Neurol Sci.* 2006;27(4):231-9. doi: 10.1007/s10072-006-0676-x.
26. Ohl K, Tenbrock K, Kipp M. Oxidative stress in multiple sclerosis: Central and peripheral mode of action. *Exp Neurol.* 2016;277:58-67. doi: 10.1016/j.expneurol.2015.11.010.
27. Tremellen K. Oxidative stress and male infertility - A clinical perspective. *Hum. Reprod. Update.* 2008;14:243-58. doi: 10.1093/humupd/dmn004.
28. Opuwari CS, Henkel RR. An Update on Oxidative Damage to Spermatozoa and Oocytes. *Biomed Res Int.* 2016;2016:9540142. doi: 10.1155/2016/9540142.
29. Massarotti C, Sbragia E, Gazzo I, Stigliani S, Inglese M, Anserini P. Effect of Multiple Sclerosis and Its Treatments on Male Fertility: Cues for Future Research. *J Clin Med.* 2021;10(22):5401. doi: 10.3390/jcm10225401.
30. Van Der WA, Nguyen AL, Jokubaitis V. Family planning, antenatal and post partum care in multiple sclerosis: a review and update. *Med J Aust.* 2019;211(5):230-6. doi: 10.5694/mja2.50113.
31. Pecori C, Giannini M, Portaccio E, Ghezzi A, Hakiki B, Pastò L, et al. Paternal Paternal therapy with disease modifying drugs in multiple sclerosis and pregnancy outcomes: a prospective observational multicentric study. *BMC Neurol.* 2014;14:114. doi: 10.1186/1471-2377-14-114.
32. Lu E, Zhu F, Zhao Y, van der Kop M, Synnes A, Dahlgren L, et al. Birth outcomes in newborns fathered by men with multiple sclerosis exposed to disease-modifying drugs. *CNS Drugs.* 2014;28(5):475-82. doi: 10.1007/s40263-014-0154-6.
33. Moolhuijsen LME, Visser JA. Anti-Müllerian Hormone and Ovarian Reserve: Update on Assessing Ovarian Function. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020;105(11):3361-73. doi: 10.1210/clinem/dgaa513.
34. Sadeghpour N, Mirmosayyeb O, Björklund G, Shaygannejad V. Is Fertility Affected in Women of Childbearing Age with Multiple Sclerosis or Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder? *J Mol Neurosci.* 2020;70(11):1829-35. doi: 10.1007/s12031-020-01576-x.
35. Graves JS, Henry RG, Cree BAC, Lambert-Messerlian G, Greenblatt RM, Waubant E, et al. Ovarian aging is associated with gray matter volume and disability in women with MS. *Neurol.* 2018;90(3):254-60. doi: 10.1212/WNL.0000000000004843.
36. Hellwig K. Pregnancy in multiple sclerosis. *Eur Neurol.* 2014;72(1):39-42.
37. Oreja-Guevara C, Wiendl H, Kieseier BC, Airas L; NeuroNet Study Group. Specific aspects of modern life for people with multiple sclerosis: considerations for the practitioner. *Ther Adv Neurol Disord.* 2014;7(2):137-49. doi: 10.1177/1756285613501575.
38. Orton SM, Herrera BM, Yee IM, Valdar W, Ramagopalan SV, Sadovnick AD, et al. Canadian Collaborative Study Group. Sex ratio of multiple sclerosis in Canada: a longitudinal study. *Lancet Neurol.* 2006;5(11):932-6. doi: 10.1016/S1474-4422(06)70581-6.
39. Houtchens MK, Edwards NC, Schneider G, Stern K, Phillips AL. Pregnancy rates and outcomes in women with and without MS in the United States. *Neurol.* 2018;91(17):1559-69. doi: 10.1212/WNL.0000000000006384.
40. MacDonald SC, McElrath TF, Hernandez-Diaz S. Pregnancy outcomes in women with multiple sclerosis. *Am J Epidemiol.* 2019;188:57-66.
41. Andersen JB, Moberg JY, Niclasen J, Laursen B, Magyari M. Mental health among children of mothers with multiple sclerosis: A Danish cohort and register-based study. *Brain Behav.* 2018;8(10):e01098. doi: 10.1002/brb3.1098.
42. Razaz N, Tremlett H, Boyce WT, Guhn M, Joseph KS, Marrie RA. Impact of parental multiple sclerosis on early childhood development: A retrospective cohort study. *Mult Scler.* 2015;21(9):1172-83. doi: 10.1177/1352458514559298.
43. Bove R, Alwan S, Friedman JM, Hellwig K, Houtchens M, Koren G, et al. Management of multiple sclerosis during pregnancy and the reproductive years: a systematic review. *Obstet Gynecol.* 2014;124(6):1157-68. doi: 10.1097/AOG.0000000000000541.
44. Vukusic S, Marignier R. Multiple sclerosis and pregnancy in the 'treatment era'. *Nat Rev Neurol.* 2015;11:280-9.
45. Houtchens MK, Edwards NC, Phillips AL. Relapses and disease-modifying drug treatment in pregnancy and live birth in US women with MS. *Neurology.* 2018;91(17):1570-8. doi: 10.1212/WNL.0000000000006382.
46. Ramagopalan S, Yee I, Byrnes J, Guimond C, Ebers G, Sadovnick D. Term pregnancies and the clinical characteristics of multiple sclerosis: a population based study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2012;83(8):793-5. doi: 10.1136/jnnp-2012-302848.
47. Ysrraelit MC, Correale J. Impact of sex hormones on immune function and multiple sclerosis development. *Immunology.* 2019;156(1):9-22. doi: 10.1111/imm.13004.
48. McCombe PA, Greer JM. Female reproductive issues in multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2012;19:392-402. doi: 10.1177/1352458512452331.
49. Dobson R, Dassan P, Roberts M, Giovannoni G, Nelson-Piercy C, et al. UK consensus on pregnancy in multiple sclerosis: 'Association of British Neurologists' guidelines. *Pract Neurol.* 2019;19(2):106-14. doi: 10.1136/pract-neurol-2018-002060.
50. Coyle PK, Oh J, Magyari M, Oreja-Guevara C, Houtchens M. Management strategies for female patients of reproductive potential with multiple sclerosis: An evidence-based review. *Mult Scler Relat Disord.* 2019;32:54-63. doi: 10.1016/j.msard.2019.04.003.

51. Rae-Grant A, Day GS, Marrie RA, Rabinstein A, Cree BAC, Gronseth GS, et al. Practice guideline recommendations summary: Disease-modifying therapies for adults with multiple sclerosis: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2018;90(17):777-88. doi: 10.1212/WNL.0000000000005347.
52. Houtchens MK, Kolb CM. Multiple sclerosis and pregnancy: therapeutic considerations. *J Neurool*. 2013;260(5):1202-14. doi: 10.1007/s00415-012-6653-9.
53. Bay Bjørn AM, Ehrenstein V, Hundborg HH, Nohr EA, Sørensen HT, Nørgaard M. Use of corticosteroids in early pregnancy is not associated with risk of oral clefts and other congenital malformations in offspring. *Am J Ther*. 2014;21(2):73-80. doi: 10.1097/MJT.0b013e3182491e02.
54. Ferrero S, Pretta S, Ragni N. Multiple sclerosis: management issues during pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2004;115(1):3-9. doi: 10.1016/j.ejogrb.2003.10.020.
55. Carmichael SL, Shaw GM, Ma C, Werler MM, Rasmussen SA, Lammer EJ. National Birth Defects Prevention Study. Maternal corticosteroid use and orofacial clefts. *Am J Obstet Gynecol*. 2007;197(6):585.e1-7. doi: 10.1016/j.ajog.2007.05.046.
56. Hoes JN, Jacobs JW, Boers M, Boumpas D, Buttgerit F, Caeyers N, et al. EULAR evidence-based recommendations on the management of systemic glucocorticoid therapy in rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis*. 2007;66(12):1560-7. doi: 10.1136/ard.2007.072157.
57. Miller DH, Fazekas F, Montalban X, Reingold SC, Trojano M. Pregnancy, sex and hormonal factors in multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2014;20(5):527-36. doi: 10.1177/1352458513519840.
58. Vukusic S, Marignier R. Multiple sclerosis and pregnancy in the 'treatment era'. *Nat Rev Neurol*. 2015;11(5):280-9. doi: 10.1038/nrneuro.2015.53.
59. Argyriou AA, Makris N. Multiple sclerosis and reproductive risks in women. *Reprod Sci*. 2008;15(8):755-64. doi: 10.1177/1933719108324138.
60. Frago YD, Adoni T, Alves-Leon SV, Azambuja ND Jr, Barreira AA, Brooks JB, et al. Postpartum Treatment With Immunoglobulin Does Not Prevent Relapses of Multiple Sclerosis in the Mother. *Health Care Women Int*. 2015;36(10):1072-80. doi: 10.1080/07399332.2014.948627.
61. Haas J, Hommes OR. A dose comparison study of IVIG in postpartum relapsing-remitting multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2007;13(7):900-8. doi: 10.1177/1352458506075654.
62. Canibaño B, Deleu D, Mesraoua B, Melikyan G, Ibrahim F, Hanssens Y. Pregnancy-related issues in women with multiple sclerosis: an evidence-based review with practical recommendations. *J Drug Assess*. 2020;9(1):20-36. doi: 10.1080/21556660.2020.1721507.
63. Friend S, Richman S, Bloomgren G, Cristiano LM, Wenten M. Evaluation of pregnancy outcomes from the Tysabri® (natalizumab) pregnancy exposure registry: a global, observational, follow-up study. *BMC Neurol*. 2016;16(1):150. doi: 10.1186/s12883-016-0674-4.
64. Martinelli V, Colombo B, Dalla Costa G, Dalla Libera D, Moiola L, Falini A, et al. Recurrent disease-activity rebound in a patient with multiple sclerosis after natalizumab discontinuations for pregnancy planning. *Mult Scler*. 2016;22(11):1506-08. doi: 10.1177/1352458513492246.
65. Rigau V, Mania A, Béfort P, Carlander B, Jonquet O, Lassmann H, et al. Lethal multiple sclerosis relapse after natalizumab withdrawal. *Neurol*. 2012;79(22):2214-6. doi: 10.1212/WNL.0b013e318275979d.
66. Hellwig K, Gold R. Immune reconstitution inflammatory syndrome after withdrawal of natalizumab? *Neurol*. 2011;76(15):1362-3. doi: 10.1212/WNL.0b013e318210e5d0.
67. De Giglio L, Gasperini C, Tortorella C, Trojano M, Pozzilli C. Natalizumab discontinuation and disease restart in pregnancy: a case series. *Acta Neurol Scand*. 2015;131(5):336-40. doi: 10.1111/ane.12364.
68. Peipert JF, Zhao Q, Meints L, Peipert BJ, Redding CA, Allsworth JE. Adherence to dual-method contraceptive use. *Contraception*. 2011;84(3):252-8. doi: 10.1016/j.contraception.2011.01.023.
69. Szamatowicz M. Assisted reproductive technology in reproductive medicine - possibilities and limitations. *Ginekol Pol*. 2016;87(12):820-3. doi: 10.5603/GP.2016.0095.
70. Simone IL, Tortorella C, Ghirelli A. Influence of Pregnancy in Multiple Sclerosis and Impact of Disease-Modifying Therapies. *Front Neurol*. 2021;12:697974. doi: 10.3389/fneur.2021.697974.
71. Alhomoud MA, Khan AS, Alhomoud I. The Potential Preventive Effect of Pregnancy and Breastfeeding on Multiple Sclerosis. *Eur Neurol*. 2021;84(2):71-84. doi: 10.1159/000514432.
72. Villaverde-González R. Updated Perspectives on the Challenges of Managing Multiple Sclerosis During Pregnancy. *Degener Neurol Neuromuscul Dis*. 2022;12:1-21. doi: 10.2147/DNND.S203406.
73. Vukusic S, Carra-Dalliere C, Ciron J, Maillart E, Michel L, Leray E, et al. Pregnancy and multiple sclerosis: 2022 recommendations from the French multiple sclerosis society. *Mult Scler*. 2023;29(1):11-36. doi: 10.1177/13524585221129472.
74. Arneith BM. Pregnancy in patients with multiple sclerosis. *J Investig Med*. 2022;70(1):14-9. doi: 10.1136/jim-2020-001609.
75. Chapuis A, Gala A, Ferrières-Hoa A, Mullet T, Bringer-Deutsch S, Vintejoux E, et al. Sperm quality and paternal age: effect on blastocyst formation and pregnancy rates. *Basic Clin Androl*. 2017;27:2. doi: 10.1186/s12610-016-0045-4.
76. Laplaud DA, Leray E, Barrière P, Wiertlewski S, Moreau T. Increase in multiple sclerosis relapse rate following in vitro fertilization. *Neurol*. 2006;66(8):1280-1. doi: 10.1212/01.wnl.0000208521.10685.
77. Hellwig K, Beste C, Brune N, Haghikia A, Müller T, Schimrigk S, et al. Increased MS relapse rate during assisted reproduction technique. *J Neurol*. 2008;255(4):592-3. doi: 10.1007/s00415-008-0607-2.
78. Correale J, Farez MF, Ysraelit MC. Increase in multiple sclerosis activity after assisted reproduction technology. *Ann Neurol*. 2012;72(5):682-94. doi: 10.1002/ana.23745.
79. Michel L, Foucher Y, Vukusic S, Confavreux C, de Sèze J, Brassat D, et al. Increased risk of multiple sclerosis relapse after in vitro fertilisation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2012;83(8):796-802. doi: 10.1136/jnnp-2012-302235.
80. Bove R, Rankin K, Lin C, Zhao C, Correale J, Hellwig K, et al. Effect of assisted reproductive technology on multiple sclerosis relapses: Case series and meta-analysis. *Mult Scler*. 2020;26(11):1410-19. doi: 10.1177/1352458519865118.
81. Mainguy M, Tillaut H, Degremont A, Le Page E, Mainguy C, Duros S, et al. Assessing the Risk of Relapse Requiring Corticosteroids After In Vitro Fertilization in Women With Multiple Sclerosis. *Neurol*. 2022;10.1212/WNL.0000000000201027. doi: 10.1212/WNL.0000000000201027.
82. Jølving LR, Larsen MD, Fedder J, Nørgård BM. Live birth in women with multiple sclerosis receiving assisted reproduction. *Reprod Biomed Online*. 2020;40(5):711-8. doi: 10.1016/j.rbmo.2020.01.013.

Стаття надійшла до редакції 17.10.2023. – Дата першого рішення 23.10.2023. – Стаття подана до друку 21.11.2023

Динаміка неонатальних показників Перинатального центру м. Києва за 10 років діяльності

В. В. Біла

КНП «Перинатальний центр м. Києва»

Недоношеність є провідною причиною ранньої неонатальної смерті та дитячої захворюваності. Численні спроби попередження передчасних пологів не привели до істотного зниження їхньої частоти у світі, тому важливим є організація допомоги недоношеному під час пологів та у перші хвилини життя. Перинатальний центр м. Києва має багаторічний досвід надання допомоги недоношеним новонародженим, що реалізується у співпраці акушерів-гінекологів та неонатологів.

Мета дослідження: оцінювання динаміки неонатальних показників у Перинатальному центрі м. Києва за 2012–2022 рр.

Матеріали та методи. Динаміку неонатальних показників (рання неонатальна смертність, внутрішньошлункові крововиливи (ВШК), бронхолегенева дисплазія (БЛД), некротичний ентероколіт (НЕК), лейкомаляція) оцінювали поквартально у новонароджених з гестаційним терміном 22–34 тиж за 2012–2022 рр. за допомогою методу лінійної регресії.

Було вивчено також вплив впроваджених технологій – інтранатальної магnezіальної терапії у 2014 р. та методики стабілізації новонародженого на пуповині, що пульсує, у 2016 р. – на зазначені показники. Отже, було сформовано 3 часових періоди – 2012–2013 рр., 2014–2015 рр. та 2016–2022 рр.

Для кількісних показників вираховували медіану, міжквартильний інтервал. Для порівняння використано критерій Крускала–Волліса. Апостеріорні порівняння проведені за критерієм Данна.

Результати. Протягом 10 років роботи у Перинатальному центрі відзначено зниження показника ранньої неонатальної смертності серед недоношених новонароджених з $12,7 \pm 2,5\%$ до $1,7 \pm 0,9\%$ ($p < 0,05$), при цьому показник другого періоду значно відрізнявся від першого, а другого – від третього, тобто на нього впливало широке впровадження як інтранатальної магnezіальної терапії, так і стабілізації на інтактній пуповині.

Установлено тенденцію до зниження частоти ВШК протягом другого періоду – від $12,0 \pm 3,1\%$ до $5,6 \pm 1,5\%$, протягом третього – до $2,0 \pm 1,3\%$ ($p < 0,05$), тобто на цей показник позитивно впливали обидва втручання. Аналогічну закономірність виявлено для НЕК та лейкомаляції, частота яких знизилась з $9,3 \pm 1,7\%$ до $2,0 \pm 0,9\%$ ($p < 0,05$) та з $3,6 \pm 1,3\%$ до $0,1 \pm 0,2\%$ ($p < 0,05$) відповідно.

Натомість зниження частоти БЛД та необхідності інвазивної вентиляції зафіксовано лише для третього часового проміжку – від $4,0 \pm 0,9\%$ до $1,1 \pm 0,7\%$ ($p < 0,05$) та з $13,8 \pm 2,8\%$ до $6,5 \pm 2,0\%$ ($p < 0,05$) відповідно. Для попередження цих ускладнень ефективною є методика стабілізації новонародженого на інтактній пуповині.

Висновки. У процесі діяльності Перинатального центру м. Києва відзначено статистично вірогідне зниження показника ранньої неонатальної смертності при передчасних пологах (від $12,7 \pm 2,5\%$ 2012 р. до $1,7 \pm 0,9\%$ 2022 р.), а також частоти основних ускладнень недоношеності – внутрішньошлункових крововиливів, некротичного ентероколіту, бронхолегеневої дисплазії, лейкомаляції. Відзначено також зниження частоти інвазивної легеневої вентиляції недоношених новонароджених.

За допомогою методу лінійної регресії продемонстровано значний вплив широкого впровадження магnezіальної терапії на показник ранньої неонатальної смертності, частоту внутрішньошлункових крововиливів, некротичного ентероколіту та лейкомаляції, а також встановлено вагоме значення широкого запровадження технології стабілізації новонародженого на інтактній пуповині на показник ранньої неонатальної смертності, частоту некротичного ентероколіту, лейкомаляції та бронхолегеневої дисплазії.

Ключові слова: передчасні пологи, рання неонатальна смертність, внутрішньошлункові крововиливи, бронхолегенева дисплазія, некротичний ентероколіт, лейкомаляція, інвазивна та неінвазивна вентиляція, метод лінійної регресії.

Dynamics of neonatal indicators of the Kyiv Perinatal Center over 10 years of activity

V. V. Bila

Prematurity is the leading cause of early neonatal death and child morbidity. Numerous attempts to prevent premature births have not led to a significant decrease in their rate in the world, therefore it is important to organize the medical care for premature babies during childbirth and in the first minutes of life. Kyiv Perinatal Center has many years of experience in providing care to premature newborns, which is implemented in cooperation with obstetrician-gynecologists and neonatologists.

The objective: to assess the dynamics of neonatal indicators in the Kyiv Perinatal Center for 2012–2022.

Materials and methods. The dynamics of neonatal indicators (early neonatal mortality, intraventricular hemorrhage (IVH), bronchopulmonary dysplasia (BPD), necrotizing enterocolitis (NEC), leukomalacia) were assessed quarterly in newborns with a gestational age of 22–34 weeks for 2012–2022 using the linear regression method.

The impact of implemented technologies – intranatal magnesium therapy in 2014 and the method of stabilizing a newborn on a pulsating umbilical cord in 2016 on the indicated indicators was also studied. Therefore, 3 time periods were formed – 2012–2013, 2014–2015, and 2016–2022 years.

For quantitative indicators, the median and interquartile range were calculated. The Kruskal–Wallis test was used for comparison. A posteriori comparisons were made according to Dunn's test.

Results. During 10 years of work at the Perinatal Center, a decreased rate of early neonatal mortality among premature newborns was determined from $12.7 \pm 2.5\%$ to $1.7 \pm 0.9\%$ ($p < 0.05$), while the rate of the second period was significantly different from the first one, and the second period – from the third one, that is, it was influenced by the wide implementation of both intranatal magnesium therapy and stabilization on an intact umbilical cord.

A tendency towards a decrease in the frequency of IVH was established during the second period – from $12.0 \pm 3.1\%$ to $5.6 \pm 1.5\%$, during the third one – to $2.0 \pm 1.3\%$ ($p < 0.05$), i.e. both interventions had a positive effect on this indicator. A similar pattern was found for NEC and leukomalacia, the frequency of which decreased from $9.3 \pm 1.7\%$ to $2.0 \pm 0.9\%$ ($p < 0.05$) and from $3.6 \pm 1.3\%$ to $0.1 \pm 0.2\%$ ($p < 0.05$), respectively.

Instead, a decrease in the frequency of BPD and the need for invasive ventilation was found only for the third time interval – from $4.0 \pm 0.9\%$ to $1.1 \pm 0.7\%$ ($p < 0.05$) and $13.8 \pm 2.8\%$ to $6.5 \pm 2.0\%$ ($p < 0.05$), respectively. To prevent these complications, the technique of stabilizing the newborn on an intact umbilical cord is effective.

Conclusions. In the process of activity of the Kyiv Perinatal Center, a statistically significant decrease in the rate of early neonatal mortality in premature births was found (from $12.7 \pm 2.5\%$ in 2012 to $1.7 \pm 0.9\%$ in 2022), as well as the frequency of the main complications of prematurity – intraventricular hemorrhages, necrotizing enterocolitis, bronchoalveolar dysplasia, leukomalacia. A decrease in the frequency of invasive pulmonary ventilation of premature newborns was also determined.

According to the linear regression method, a significant effect of the widespread introduction of magnesium therapy on the rate of early neonatal mortality, the frequency of intraventricular hemorrhages, necrotizing enterocolitis, and leukomalacia was demonstrated, as well as the significant importance of the widespread implementation of the technology of stabilizing the newborn on an intact umbilical cord on the indicator of early neonatal mortality, the frequency of necrotizing enterocolitis, leukomalacia and bronchopulmonary dysplasia.

Keywords: premature birth, early neonatal mortality, intraventricular hemorrhage, bronchopulmonary dysplasia, necrotizing enterocolitis, leukomalacia, invasive and noninvasive ventilation, linear regression method.

Перинатальна допомога є сукупністю заходів, спрямованих на збільшення виживання та покращення стану здоров'я новонародженого. Особливістю цієї галузі медичної науки є її реалізація на межі двох періодів життя – антенатального та неонатального, тобто за участі акушерів-гінекологів та неонатологів. Співпраця та порозуміння цих фахівців є запорукою успішної діяльності Перинатального центру.

Провідною причиною неонатальної смертності та розладів здоров'я як новонароджених, так і дітей різного віку, є недоношеність. Сучасна наука досить обмежена у можливостях попередження передчасних пологів (ПП) [1]. Це пов'язано, зокрема, і з роллю запалення як універсального патологічного процесу, що бере участь у всіх складових пологової діяльності та який неможливо зупинити на етапі його реалізації [2, 3].

Летальність за показником маси тіла при народженні менше 1000 г 2012 р. становила 42,8%, 2016 р. вона зменшилась до 35,2%, за показником маси тіла 1000–1500 г – 12,25% та 8,8% відповідно [4]. Такий тяжкий розлад, як дитячий церебральний параліч, етіологічне походження якого достеменно невідоме, у 46% випадків реєструють у дітей, що народилися недоношеними [5]. Стрімке зростання його поширеності пов'язують саме зі збільшенням можливості виходження недоношених, зі зменшенням мінімального гестаційного терміну їхнього виживання [6].

Протягом двох деkad XXI сторіччя за рахунок численних методик удосконалення допомоги роділлям та новонародженим досягнуто значного зменшення як смертності, так і захворюваності [7]. Так, від 90-х років XX століття до 2014 р. частота церебрального паралічу в Австралії знизилася від 2,2 на 1000 живонароджених до 1,4 на 1000 живонароджених [8]. Церебральний параліч тут взято до прикладу у якості

інтегрального показника ураження центральної нервової системи плода внаслідок глибокої її незрілості, а також порушення її оксигенації через респіраторні розлади у постнатальний період.

Для попередження більшості зазначених ускладнень впроваджено систему заходів перинатального захисту недоношеного плода, що їх реалізують у вагітній з невідворотними передчасними пологамі, під час пологів безпосередньо та одразу після народження дитини.

Перинатальний центр м. Києва було засновано на базі Київського міського пологового будинку № 7 2012 р. На той час це був провідний пологовий будинок з ведення ПП. Методика ведення передбачала дотримання очікуваної тактики при передчасному розриві плодових оболонок, проведення курсу стероїдної терапії та надання реанімаційної допомоги у пологовій залі. Стероїдна терапія або курс профілактики синдрому дихальних розладів плода – уведення вагітній високого ризику гормону з родини кортикостероїдів [9].

Метод було запропоновано 1972 р. G. Liggins and R. Howie на підставі експериментів на вівцях [10]. З того часу неодноразового перегляду зазнали як доза та вид препарату, так і кратність його застосування і максимальний гестаційний термін його доцільності [11].

Колектив Центру постійно проводить моніторинг питання ведення ПП, формулюючи нові алгоритми, впроваджуючи актуальні технології у практику охорони здоров'я. Одним з таких впроваджень стала інтранатальна магnezіальна терапія (ІМТ). Кілька потужних мета-аналізів протягом 2009–2017 рр. продемонстрували захисний ефект $MgSO_4$ у вигляді зниження частоти розвитку моторних розладів у передчасно народжених дітей до 2 років життя [12–15].

Ще одним вагомим нововведенням у перинатальній допомозі стала технологія стабілізації недоношеного новонародженого на пуповині, що пульсує. Така технологія дозволяє зменшити тривалість вентиляційної підтримки, а також пов'язаних з нею ускладнень. L. Oei et al.(2018) зазначили, що досягнення сатурації крові новонародженого понад 80% протягом перших 3 хв життя дозволяє покращити перинатальні наслідки [16].

Десятирічний досвід роботи Перинатального центру дозволяє зробити статистичні висновки про вплив зазначених двох технологій на підставі неонатальних показників.

Мета дослідження: оцінювання методом регресійного лінійного аналізу динаміки неонатальних показників у Перинатальному центрі м. Києва за 2012–2022 рр.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Для аналізу взято поквартальні неонатальні показники – ранню неонатальну смертність, внутрішньошлуночкові крововиливи (ВШК), некротичний ентероколіт (НЕК), бронхолегеневу дисплазію (БЛД), лейкомаляцію, а також необхідність інвазивної та неінвазивної вентиляції у новонароджених з гестаційним терміном 22–34 тиж за 2012–2022 рр. Методом лінійної регресії вивчено динаміку цих показників, а також вплив на цю динаміку двох впроваджених технологій – ІМТ 2014 р. та методики стабілізації новонародженого на пуповині, що пульсує, у 2016 р.

Отже, було сформовано три часових періоди (П): П1 охоплював 2012–2013 рр., П2 – 2014–2015 рр. та П3 – 2016–2022 рр. У кожний період було проаналізовано квартальні значення: П1 – 8 кварталів, П2 – 8 кварталів, П3 – 28 кварталів. За наведений період у 10 років народилися 8065 недоношених новонароджених, з них 1653 дітей – у П1, 1559 – у П2 та 4853 – у П3.

Статистичні дослідження було виконано, використовуючи пакет програм «Statistica 2.0» на базі операційної системи Windows 11. Для кількісних показників вираховували медіану, міжквартильний інтервал. Для порівняння трьох вибірок (відповідно до періодів) використано критерій Крускала–Волліса. Апостеріорні порівняння проведені за критерієм Данна.

Виділення впливу періоду (з урахуванням інших факторів) проведено з використанням моделі лінійної регресії, для чого було побудовано трифакторну модель лінійної регресії залежності показника Y від Періоду, Часу та Кварталу спостереження:

$$Y \sim \text{Період} + \text{Час} + \text{Квартал}.$$

Адекватність моделі оцінювали за коефіцієнтом Пірсона R.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Проведено оцінювання неонатальних показників у трьох часових періодах, результати якого наведено у таблиці.

Отже, на рівні динаміки неонатальних показників впровадження нових методів допомоги під час пологів та у ранній неонатальний період статистично вірогідно дозволило знизити частоту негативних перинатальних наслідків. Так, значно зменшився показник ранньої неонатальної смертності – від $12,7 \pm 2,5\%$ у П1 до $1,7 \pm 0,9\%$ у П3.

Виявлено відмінність для всіх показників у П3 порівняно із показниками П1 та П2 ($p < 0,05$) у всіх випадках, зокрема, ВШК – від $12,0 \pm 3,1\%$ до $2,0 \pm 1,3\%$, НЕК – від $9,3 \pm 1,7\%$ до $2,0 \pm 0,9\%$, БЛД – від $3,6 \pm 0,4\%$ до $1,1 \pm 0,7\%$, перивентрикулярної лейкомаляції – від $3,6 \pm 1,3\%$ до $0,1 \pm 0,2\%$. За рахунок впроваджених технологій досягнуто також переважання неінвазивної вентиляції над інвазивною, що значно полегшує і неонатальний, і малюковий періоди розвитку новонародженого.

Першою було проаналізовано динаміку показника ранньої неонатальної смертності при ПП (рис. 1).

Аналіз свідчить про зміну показника не тільки з періодом, але і з часом. Модель побудовано на трьох ознаках, вона є адекватною, $R^2_{\text{adj}} = 0,89$ ($p < 0,001$), що свідчить про добру узгодженість моделі. Під час проведення аналізу:

1) не виявлено залежності показника ранньої неонатальної смертності від Кварталу спостереження ($p = 0,5$),

2) не виявлено зв'язку показника ранньої неонатальної смертності з Часом спостереження ($p = 0,24$),

3) виявлено зниження показника ранньої неонатальної смертності з Періодом спостереження

Динаміка неонатальних показників Перинатального центру за 2012–2022 рр., %

Показник	П1 (n=8)	П2 (n=8)	П3 (n=28)	Рівень значущості відмінності, p
Рання неонатальна смертність	$12,7 \pm 2,5^3$	$6,6 \pm 1,8^3$	$1,7 \pm 0,9^{1,2}$	$< 0,001$
ВШК	$12,0 \pm 3,1^3$	$5,6 \pm 1,5^3$	$2,0 \pm 1,3^{1,2}$	$< 0,001$
НЕК	$9,3 \pm 1,7^3$	$5,9 \pm 1,8^3$	$2,0 \pm 0,9^{1,2}$	$< 0,001$
БЛД	$3,6 \pm 0,4^3$	$4,0 \pm 0,9^3$	$1,1 \pm 0,7^{1,2}$	$< 0,001$
Лейкомаляція	$3,6 \pm 1,3^3$	$1,0 \pm 1,0^3$	$0,1 \pm 0,2^{1,2}$	$< 0,001$
Інвазивна вентиляція	$17,3 \pm 8,1^3$	$13,8 \pm 2,8^3$	$6,5 \pm 2,0^{1,2}$	$< 0,001$
Неінвазивна вентиляція	$3,8 \pm 1,1^3$	$7,7 \pm 2,0^3$	$14,9 \pm 3,6^{1,2}$	$< 0,001$

Примітки: n – кількість кварталів; ¹ – відмінність від П1 статистично значуща, $p < 0,05$; ² – відмінність від П2 статистично значуща, $p < 0,05$; ³ – відмінність від П3 статистично значуща, $p < 0,05$.

($p < 0,001$), у середньому на $4,8 \pm 0,5\%$ за кожний період (з урахуванням впливу Часу та Кварталу).

Отже, виявлене у динаміці діяльності Перинатального центру зниження показника ранньої неонатальної смертності не є випадковим чи сезонним, а результатом впроваджених технологій. Показник П2 значно відрізняється від П1, так само, як П2 – від П3. Тобто на динаміку неонатальної смертності вплинули як впровадження магnezіальної терапії, так і методи реанімації недоношеного новонародженого.

Наступним показником, динаміку частоти якого досліджували, є ВШК. Результати наведено на рис. 2.

Модель побудовано на трьох ознаках, вона є адекватною $R^2_{adj} = 0,83$ ($p < 0,001$), що свідчить про добру узгодженість моделі. Під час проведення аналізу:

1) виявлено зростання показника частоти ВШК з Кварталом спостереження ($p = 0,05$), у середньому на $0,49 \pm 0,24\%$ за Квартал,

2) не виявлено зв'язку показника частоти ВШК з Часом спостереження ($p = 0,21$),

3) виявлено зниження показника частоти ВШК з Періодом спостереження ($p < 0,001$), у середньому на $4,1 \pm 0,6\%$ за кожний період (з урахуванням впливу Часу та Кварталу).

У даному аналізі зафіксовано не лише суттєве зниження частоти ВШК на початку впровадження ІМТ, але і збереження цієї тенденції. Дана частина аналізу свідчить про можливий вплив магnezіальної терапії не лише на віддалені наслідки для нервової системи, але і на ранні ускладнення недоношеності. Динаміка частоти ВШК дуже чітко демонструє критичне зниження на межі 2013–2014 рр. з подальшою стійкою тенденцією до зниження (див. рис. 2).

Отже, можна обґрунтувати більш швидкий вплив ІМТ, тобто на більш ранні прояви ураження центральної нервової системи, ніж це вважається традиційно.

За даними L. Doyle et al. (2009), застосування ІМТ у гестаційні терміни менше 32–34 тиж дозволяє зменшити ризик церебрального паралічу та смерті від нього до 2 років життя [14]. R. Padmapriya et al. (2023) продемонстрували зниження частоти моторних розладів протягом 6 міс життя від 30% у групі без магnezіальної терапії до 14% – у групі її застосування [17].

ВШК у недоношених новонароджених є результатом ламкості судин гермінативного матриксу внаслідок коливань тиску крові у них. Протекторна дія магнію сульфату може реалізуватися шляхом попередження таких коливань тиску саме у процесі пологової діяльності [18].

Лейкомаляція є ще одним тяжким ускладненням недоношеності. Причиною локального ішемічного ураження головного мозку у новонароджених з гестаційним терміном менше 32 тиж є особливість васкуляризації потиличної частки, де формується «вододіл» кровоносних басейнів. Перепади тиску в судинах, а також інфекційний процес, що лежить в основі більшості ПП [19], спричинюють каскадоподібне руйнування клітин, порушення мієлінізації головного мозку та, як наслідок, формування кіст [20].

На рис. 3 наведено динаміку показника лейкомаляції протягом аналізованих періодів.

Модель побудовано на трьох ознаках, вона є адекватною $R^2_{adj} = 0,73$ ($p < 0,001$), що свідчить про узгодженість моделі. Під час проведення аналізу:

1) не виявлено зв'язку показника частоти лейкомаляції з Кварталом спостереження ($p = 0,92$),

2) не виявлено зв'язку показника частоти лейкомаляції з Часом спостереження ($p = 0,88$),

3) виявлено зниження показника частоти лейкомаляції з Періодом спостереження ($p < 0,001$), у середньому на $1,6 \pm 0,3\%$ за кожний період (з урахуванням впливу Часу та Кварталу).

Відмінність між П1 та П2 є достатньо вагомою для твердження, що ІМТ знижує частоту лейкомаляції у недоношених новонароджених. L. Hajri et al. (2023) продемонстрували здатність доведено уведеного магнію сульфату зупиняти каскад оксидантного стресу у головному мозку щурів, який автори спричинювали, даючи тваринам пити розчин пероксиду водню протягом 5 днів [21].

Утім, аналогічне стрімке зниження досягнуто і при порівнянні П2 та П3 після широкого застосування технології стабілізації недоношеного новонародженого на пуповині, що пульсує. Це дозволяє зменшити ризик постнатальної гіпоксії недоношеного новонародженого, головний мозок якого надзвичайно чутливий до неї.

Загалом попередження гіпоксії протягом перших хвилин життя недоношеного новонародженого є важливим завданням [22]. По-перше, дитина з незрілими легеньми не може повноцінно забезпечити себе киснем, по-друге, тканини її більш чутливі до гіпоксемії, ніж у доношеного новонародженого.

Методика стабілізації новонародженого на інтактній пуповині передбачає досягнення необхідного рівня оксигенації крові через легені до припинення надходження оксигенованої крові через пуповину [23]. Установлено, що така методика дає можливість збільшити серцевий викид, тобто покращити адаптаційні можливості недоношеного новонародженого [24].

НЕК є результатом перенесеної гіпоксії, як в інтранатальний період, так і в постнатальний. Динаміку цього неонатального ускладнення наведено на рис. 4.

Модель побудовано на трьох ознаках, вона є адекватною $R^2_{adj} = 0,87$ ($p < 0,001$), що свідчить про добру узгодженість моделі. Під час проведення аналізу:

1) виявлено зростання частоти НЕК з Кварталом спостереження ($p = 0,005$), у середньому на $0,4 \pm 0,2\%$ за Квартал,

2) не виявлено зв'язку частоти НЕК з Часом спостереження ($p = 0,11$),

3) виявлено зниження частоти НЕК з Періодом спостереження ($p < 0,001$), у середньому на $3,1 \pm 0,04\%$ за кожний період (з урахуванням впливу Часу та Кварталу).

Отже, частоті НЕК властиве сильне коливання у кварталах протягом спостереження, натомість у загальній динаміці діяльності Перинатального центру відзначено чітке її зниження. При порівнянні 3 часових періодів окреслено зниження частоти НЕК як у П2 стосовно П1, так і у П3 стосовно П2, тобто на цей показник впливає як магnezіальна терапія, так особливості неонатальної реанімації.

Одним з потенційних результатів стабілізації на інтактній пуповині є можливість уникнути необхід-

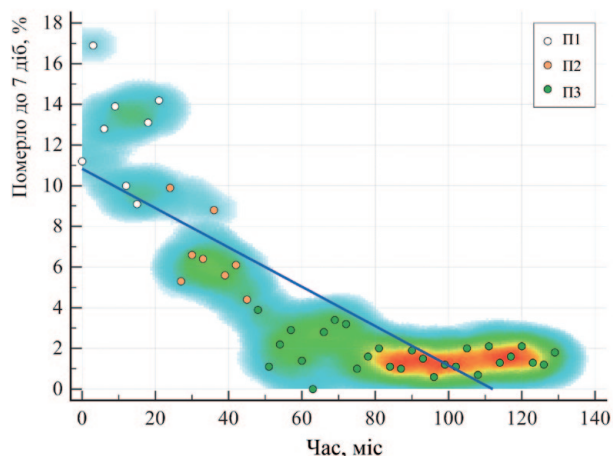


Рис. 1. Графік зміни показника ранньої неонатальної смертності з часом (наведено лінію регресії, кольорове кодування фону демонструє щільність точок, кластери спостережень – Heat Map)

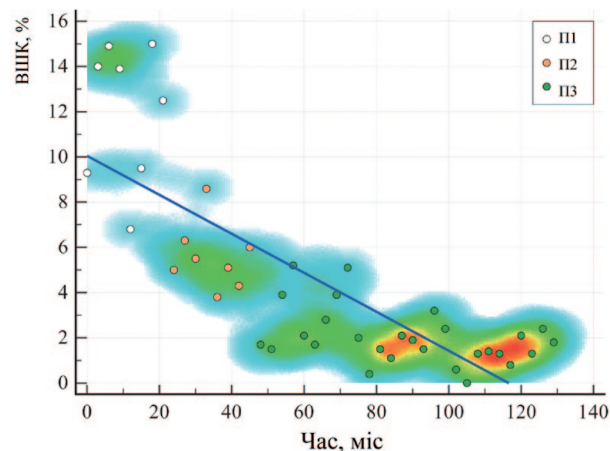


Рис. 2. Графік зміни показника частоти ВШК з часом (наведено лінію регресії, кольорове кодування фону демонструє щільність точок, кластери спостережень – Heat Map)

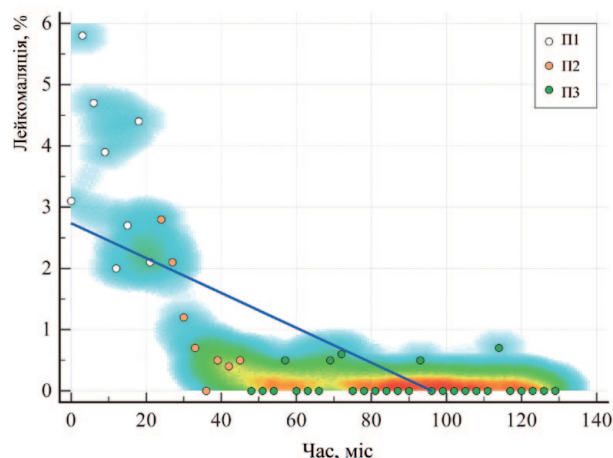


Рис. 3. Графік зміни частоти лейкомаляції з часом (наведено лінію регресії, кольорове кодування фону демонструє щільність точок, кластери спостережень – Heat Map)

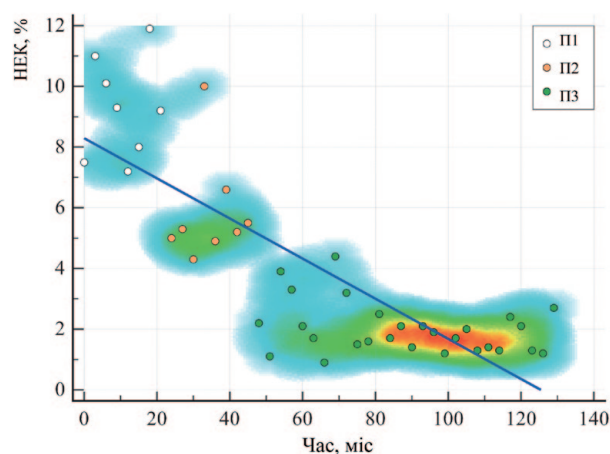


Рис. 4. Графік зміни показника частоти НЕК з часом (наведено лінію регресії, кольорове кодування фону демонструє щільність точок, кластери спостережень – Heat Map)

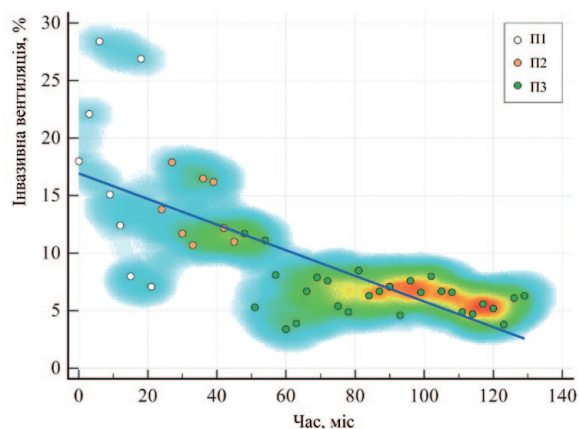


Рис. 5. Графік зміни частоти інвазивної вентиляції з часом (наведено лінію регресії, кольорове кодування фону демонструє щільність точок, кластери спостережень – Heat Map)

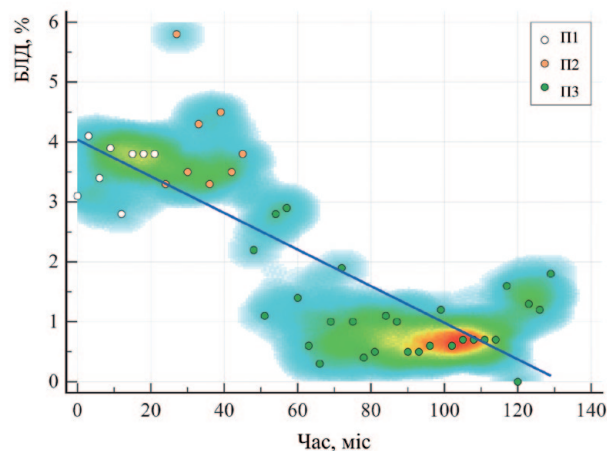


Рис. 6. Графік зміни показника частоти БЛД з часом (наведено лінію регресії, кольорове кодування фону демонструє щільність точок, кластери спостережень – Heat Map)

ності або зменшити тривалість інвазивної вентиляції недоношеного новонародженого [25].

На рис. 5 наведено динаміку частоти інвазивної вентиляції у недоношених новонароджених за період, що аналізується.

Модель побудовано на трьох ознаках, вона є адекватною $R^2_{adj} = 0,57$ ($p < 0,001$), що свідчить про узгодженість моделі. Під час проведення аналізу:

- 1) не виявлено зв'язку частоти інвазивної вентиляції з Кварталом спостереження ($p=0,86$),
- 2) не виявлено зв'язку частоти інвазивної вентиляції з Часом спостереження ($p=0,11$),
- 3) виявлено зниження частоти інвазивної вентиляції з Періодом спостереження ($p=0,01$), у середньому на $3,7 \pm 1,4\%$ за кожний період (з урахуванням впливу Часу та Кварталу).

Отже, можна констатувати, що на частоту необхідності інвазивної вентиляції впливає як ІМТ, так і методика стабілізації новонародженого на інтактній пуповині.

БЛД є ускладненням тривалої інвазивної вентиляції легень. Динаміка цього ускладнення знайшла відображення на рис. 6.

Модель побудовано на трьох ознаках, вона є адекватною $R^2_{adj} = 0,66$ ($p < 0,001$), що свідчить про узгодженість моделі. Під час проведення аналізу:

- 1) не виявлено зв'язку частоти БЛД з Кварталом спостереження ($p=0,27$),
- 2) виявлено зниження частоти БЛД з Часом спостереження ($p=0,01$), у середньому на $0,1 \pm 0,1\%$ на місяць,
- 3) виявлено зниження частоти БЛД з Періодом спостереження ($p=0,03$), у середньому на $0,7 \pm 0,3\%$ за кожний період (з урахуванням впливу Часу та Кварталу).

Інформація про автора

Біла Вікторія Володимирівна – канд. мед. наук, доц., медичний директор, КНП «Перинатальний центр м. Києва»; тел.: (050) 687-32-68. E-mail: gyner2007@gmail.com
ORCID: 0000-0002-3139-2313

Information about the author

Bila Victoria V. – MD, PhD, Associate Professor, Medical Director, Communal Non-Commercial Enterprise «Kyiv Perinatal Center»; tel.: (050) 687-32-68. E-mail: gyner2007@gmail.com
ORCID: 0000-0002-3139-2313

ПОСИЛАННЯ

1. Ventskivska IB, Bila W, Zagorodnia OS. Premature birth: clinical lecture. *Women's health*. 2018;(4):9-13.
2. Zahorodnia OS, Motsyuk YuB, Amerkhanova TV. Labour as a manifestation of systemic inflammatory reaction (literature review). *Reprod Health Woman*. 2023;(4):79-84.
3. Zahorodnia O, Bila V, Antoniuk M, Tymoschuk K. Glucose level in amniotic fluid as a preclinical marker of chorioamnionitis. *Reprod Health Woman*. 2023;69(6):57-62.
4. Pavlyshyn GA, Shulgai M. Medical-statistical characteristics of birth and mortality of children with low body weight. *Herald of scientific research*. 2017;(4):96-100.
5. Badawi N, McIntyre S, Hunt RW. Perinatal care with a view to preventing cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol*. 2021;63(2):156-61. doi: 10.1111/dmcn.14754.
6. Fanaroff AA, Wright LL, Stevenson DK, Shankaran S, Donovan EF, Ehrenkranz RA, et al. Very-low-birth-weight outcomes of the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network, May 1991 through December 1992. *Am J Obstet Gynecol*. 1995;173(5):1423-31. doi: 10.1016/0002-9378(95)90628-2.
7. Crump C. Preterm birth and mortality in adulthood: a systematic review. *J Perinatol*. 2020;40(6):833-43. doi: 10.1038/s41372-019-0563-y.
8. Crowther CA, Ashwood P, Andersen CC, Middleton PF, Tran T, Doyle LW, et al. Maternal intramuscular dexamethasone versus betamethasone before preterm birth (ASTEROID): a multicentre, double-blind, randomised controlled trial. *Lancet Child Adolesc Health*. 2019;3(11):769-80. doi: 10.1016/S2352-4642(19)30292-5.
9. World Health Organization. Recommendations on Interventions to Improve Preterm Birth Outcomes [Internet]. Geneva: WHO; 2015. 162 p. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241508988>.
10. Liggins GC, Howie RN. A controlled trial of antepartum glucocorticoid treatment for prevention of the respiratory distress syndrome in premature infants. *Pediatr*. 1972;50(4):515-25.
11. Jobe AH, Kemp M, Schmidt A, Takahashi T, Newnham J, Milad M. Antenatal corticosteroids: a reappraisal of the drug formulation and dose. *Pediatr Res*. 2021;89(2):318-25. doi: 10.1038/s41390-020-01249-w.
12. Conde-Agudelo A, Romero R. Antenatal magnesium sulfate for the prevention of cerebral palsy in preterm infants less than 34 weeks' gestation: a systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2009;200(6):595-609. doi: 10.1016/j.ajog.2009.04.005.
13. Marret S, Marpeau L, Zupan-Simunek V, Eurin D, Lévêque C, Hellot MF, et al. Magnesium sul-

- phate given before very-preterm birth to protect infant brain: the randomised controlled PREMAG trial*. BJOG. 2007;114(3):310-8. doi: 10.1111/j.1471-0528.2006.01162.x.
14. Doyle LW, Crowther CA, Middleton P, Marret S, Rouse D. Magnesium sulphate for women at risk of preterm birth for neuroprotection of the fetus. Cochrane Database Syst Rev. 2009;(1):CD004661. doi: 10.1002/14651858.CD004661.pub3.
15. Crowther CA, Middleton PF, Voysey M, Askie L, Duley L, Pryde PG, et al. Assessing the neuroprotective benefits for babies of antenatal magnesium sulphate: An individual participant data meta-analysis. PLoS Med. 2017;14(10):e1002398. doi: 10.1371/journal.pmed.1002398.
16. Oei JL, Finer NN, Saugstad OD, Wright IM, Rabi Y, Tarnow-Mordi W, et al. Outcomes of oxygen saturation targeting during delivery room stabilisation of preterm infants. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2018;103(5):446-54. doi: 10.1136/archdischild-2016-312366.
17. Padmapriya R, Niveditha L, Sukanya L, Saraswathi N. Role of antenatal magnesium sulphate as a fetal neuroprotection in preterm labour. Int J Acad Med Pharm. 2023;5(4):699-703.
18. Shennan A, Suff N, Jacobsson B. FIGO good practice recommendations on magnesium sulfate administration for preterm fetal neuroprotection. Int J Gynecol Obstet. 2021;155:31-3.
19. Mosendz OV. Causes and clinic of very early premature birth. Reprod Health Woman. 2021;6(51):44-9.
20. Jensen A, Klingmuller V, Kunzel W, Sefkow S. The risk of brain haemorrhage in preterms- and in mature newborns-in-fants. Geburtshilfe und Frauenheilkunde. 1992;52(1):6-20.
21. Hajri L, Othman H, Ghodbane S, Sakly M, Abdelmelek H, Ben RK, et al. Neuroprotective effects of magnesium against stress induced by hydrogen peroxide in Wistar rat. Biomarkers. 2023;28(6):538-43. doi: 10.1080/1354750X.2023.2246104.
22. White LN, Thio M, Owen LS, Kamlin CO, Sloss S, Hooper SB, et al. Achievement of saturation targets in preterm infants <32 weeks' gestational age in the delivery room. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2017;102(5):423-7. doi: 10.1136/archdischild-2015-310311.
23. Polglase GR, Dawson JA, Kluckow M, Gill AW, Davis PG, Te Pas AB, et al. Ventilation onset prior to umbilical cord clamping (physiological-based cord clamping) improves systemic and cerebral oxygenation in preterm lambs. PLoS One. 2015;10(2):e0117504. doi: 10.1371/journal.pone.0117504.
24. Bhatt S, Alison BJ, Wallace EM, Crossley KJ, Gill AW, Kluckow M, et al. Delaying cord clamping until ventilation onset improves cardiovascular function at birth in preterm lambs. J Physiol. 2013;591(8):2113-26. doi: 10.1113/jphysiol.2012.250084.
25. Katheria A, Poeltler D, Durham J, Steen J, Rich W, Arnell K, et al. Neonatal Resuscitation with an Intact Cord: A Randomized Clinical Trial. J Pediatr. 2016;178:75-80.e3. doi: 10.1016/j.jpeds.2016.07.053.

Стаття надійшла до редакції 13.10.2023. – Дата першого рішення 19.10.2023. – Стаття подана до друку 22.11.2023

Комплексний підхід до терапії атрофічного вагініту та стресового нетримання сечі

В. О. Бенюк, В. М. Гончаренко, Т. В. Ковалюк, В. Ф. Олешко, С. В. Бенюк, М. С. Пучко, М. Є. Россовська

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

Стресове нетримання сечі та атрофічний вагініт є одними з найбільш поширених патологій у жінок у пізньому репродуктивному та перименопаузальному віці, які виникають на фоні прогресування естрогенової недостатності у пізньому репродуктивному віці. В останні роки з метою корекції проявів генітоуринарного синдрому (ГУС) у клінічній практиці активно застосовують лазерну енергію.

Особливість лазерної технології полягає у використанні пакета (послідовності) лазерних імпульсів з низькою щільністю енергії, тривалість і частота яких запрограмована таким чином, що, справляючи глибокий тепловий ефект, не допускається абляції тканини.

Мета дослідження: оцінювання ефективності комплексного підходу у лікуванні атрофічного вагініту та стресового нетримання сечі у жінок пізнього репродуктивного та перименопаузального віку.

Матеріали та методи. Обстежено 69 жінок у віці 45–55 років з проявами ГУС. У всіх жінок досліджували інтенсивність вагінальних симптомів, вплив нетримання сечі на якість життя, симптоми нетримання сечі, жіночу сексуальність, рН піхви та виконували світломікроскопічне та морфометричне дослідження біоптатів піхви. З метою лікування жінкам пропонували 3 сеанси терапії CO₂-лазером та призначали вагінальні супозиторії, до складу яких входять природні речовини з вираженими регенеративними, антисептичними, протизапальними та імуностимулювальними властивостями. Загальний термін лікування становив 8 міс.

Результати. Середнє значення рН піхвового вмісту у пацієнок з ГУС становило 4,9±0,3. Серед вагінальних симптомів переважали скарги на печіння і поколювання, сухість і свербіж у піхві та зовнішніх статевих органах. За шкалою D. Varlow 6 (8,7%) та 12 (17,4%) респонденток оцінювали наявні симптоми в 1 та 2 бали. За результатами опитувальника UDI-6 достовірна більшість жінок скаржилась на втрату сечі, пов'язану з кашлем, чиханням чи сміхом, з необхідністю термінового сечовипускання, та втрату невеликої кількості сечі, не пов'язану з фізичним навантаженням.

Під час світломікроскопічного та морфометричного аналізу біоптатів встановлено наявність значного стоншення вагінального епітелію зі зменшенням клітин проміжного рядку, зниженням вмісту глікогену у цитоплазмі та згладженістю базального рельєфу.

Висновки. Ефективність запропонованого лікувального комплексу підтверджується достовірним зменшенням кількості вагінальних симптомів, збільшенням кількості жінок, які оцінювали інтенсивність наявної симптоматики за шкалою D. Varlow в 1 та 2 бали, зменшенням кількості жінок із симптомами нетримання сечі за результатами опитувальника UDI-6 та збільшенням кількості жінок з незначним та легким ступенями нетримання сечі за результатами опитувальника ICIQ-SF.

Позитивний ефект запропонованого комбінованого лікувального комплексу на стан слизової оболонки піхви підтверджувався активацією процесів ремоделювання, що відобразалось у підвищенні проліферативної активності багатоядерного плоского незроговілого епітелію у відповідь на фототермічний лазерний вплив.

Ключові слова: генітоуринарний синдром, атрофічний вагініт, стресове нетримання сечі, діагностика, комплексне лікування, CO₂-лазер, біопсія піхви, якість життя, гіалуронова кислота, вагінальні супозиторії з комбінацією природних речовин.

Comprehensive approach to the treatment of atrophic colpitis and stress urinary incontinence

V. O. Beniuk, V. M. Goncharenko, T. V. Kovaliuk, V. F. Oleshko, S. V. Beniuk, M. S. Puchko, M. Ye. Rossovska

Stress urinary incontinence and atrophic colpitis are among the most common pathologies in women in late reproductive and premenopausal age, which occur against the background of the progression of estrogen deficiency in late reproductive age. In recent years, laser energy has been actively used in clinical practice to correct the manifestations of genitourinary syndrome.

A special feature of laser technology is the use of a package (sequence) of laser pulses with a low energy density, the duration and frequency of which are programmed in such a way that, providing a deep thermal effect, tissue ablation is not allowed.

The objective: to evaluate the effectiveness of an integrated approach in the treatment of atrophic colpitis and stress urinary incontinence in women of late reproductive and premenopausal age.

Materials and methods. 69 women aged 45-55 years with manifestations of GUS were examined. In all women, the intensity of vaginal symptoms, the effect of urinary incontinence on quality of life, urinary incontinence symptoms, female sexuality, vaginal pH were examined, and light-microscopic and morphometric studies of vaginal biopsies were performed. For the purpose of treatment, women were offered 3 sessions of therapy, of a CO₂-laser and the appointment of vaginal suppositories, which include natural substances with expressed regenerative, antiseptic, anti-inflammatory and immunostimulating properties. The total duration of treatment was 8 months.

Results. The average pH value of vaginal contents in patients with Hus was 4.9 ± 0.3 . Complaints of burning and tingling, dryness and itching in the vagina and external genitalia prevailed among vaginal symptoms. On the D.Barlow scale 6 (8.7%) and 12 (17.4%) respondents rated their symptoms at 1 and 2 points. According to the results of the UDI-6 questionnaire, a significant majority of women complained of loss of urine associated with coughing, sneezing or laughing, loss of urine associated with the need for urgent urination, and loss of a small amount of urine not associated with physical activity. Light-microscopic and morphometric analysis of biopsies revealed the presence of significant thinning of the vaginal epithelium with a decrease in the cells of the intermediate line, a decrease in the content of glycogen in the cytoplasm and smoothness of the basal relief.

Conclusions. The effectiveness of the proposed treatment complex is confirmed by a significant decrease in the number of vaginal symptoms, an increase in the number of women who evaluated the intensity of existing symptoms on a D Barlow scale scores of 1 and 2 points, a decrease in the number of women with urinary incontinence symptoms in the UDI-6 questionnaire, and an increase in the number of women with mild to mild urinary incontinence in the ICIQ-SF questionnaire.

The positive effect of the proposed combined complex on the condition of the vaginal mucosa was confirmed by activation of remodeling processes, which was reflected in an increase in the proliferative activity of multilayer flat non-keratinized epithelium in response to photothermal laser exposure.

Keywords: *genitourinary syndrome, atrophic colpitis, stress urinary incontinence, diagnostics, complex treatment, vaginal biopsy, quality of life, hyaluronic acid, vaginal suppositories with a combination of natural substances.*

Стресове нетримання сечі (СНС) та атрофічний вагініт (АВ) є одними з найбільш поширених патологій у жінок у пізньому репродуктивному та перименопаузальному віці [1, 3, 4, 6, 10, 17]. Частота даних патологічних станів коливається від 15 до 56% [4, 6, 10, 17]. На сьогодні СНС та АВ прийнято розглядати у контексті генітоурінарного синдрому (ГУС), який описує різні симптоми і ознаки, пов'язані з фізичними змінами вульви, піхви і нижніх відділів сечових шляхів.

ГУС – це комплексний термін, який включає в себе не тільки сухість, печіння і подразнення та СНС, дизурію, рецидивні інфекції сечовивідних шляхів, часті позиви до сечовипускання, але й також відсутність лубрикації, дискомфорт або диспареунію і порушення функції [2, 9, 10].

АВ є поширеним і прогресуючим захворюванням, яке негативно впливає на здоров'я, статеву активність і якість життя жінок у даній віковий період [5, 7, 19, 23]. Найбільш поширеними симптомами АВ є сухість (27%), диспареунія (33–41%), подразнення або свербіж (18,6%), виділення з піхви (11,1%) та їхній неприємний запах [18, 20]. Симптоми захворювання відзначають більше половини жінок у перименопаузальному віці. Також наявні симптоми вкрай негативно впливають на сексуальну активність – більше 70% жінок з АВ інформують про відсутність статевого життя [22, 23].

Класичні ознаки АВ включають зменшення об'єму статевих губ і вульви, утруднення інтроїтуса і зниження або відсутність зволоження слизової оболонки піхви [14].

СНС визначають як мимовільне підтікання сечі при раптовому підвищенні внутрішньочеревного тиску і недостатності сфінктерного апарату сечівника, які виникають під час кашлю, чхання, фізичних навантажень [16, 21]. Проблема СНС є вельми актуальною у сучасній гінекологічній практиці, а її поширеність вражає своїми масштабами. Питома вага СНС у структурі нетримання сечі становить 50%, а серед жінок у віці понад 40 років – 30–50% [6, 10, 17].

Для жінок у пізньому репродуктивному та перименопаузальному віці характерний розвиток певних фізіологічних гормональних змін – зменшення синтезу естрогенів. Саме через поступове прогресування естрогенової недостатності виникають такі ускладнення, як сухість тканин та розвиток атрофічних процесів у піхві,

сечівнику, атрофія м'язів тазового дна та зв'язкового апарату внутрішніх статевих органів [9, 13].

В Україні кількість жінок, які мають прояви ГУС, продовжує неухильно зростати, і дана проблема з соціальної переходить у ранг медико-соціальної. Наявність проявів ГУС суттєво знижує якість життя жінок, призводить до виникнення дискомфорту, стає причиною відлюдкуватості, породжує розвиток комплексів, а інколи – і психологічних порушень [11]. Незважаючи на поширеність даної патології і серйозність її наслідків, тільки незначна кількість жінок звертаються по допомогу до фахівців.

Для України це питання особливо актуальне, оскільки, на думку більшості пацієнок, обговорювати таку інтимну проблему ніяково, навіть із лікарем. Тоді як слід знати, що ГУС можна не лише контролювати, але й лікувати, а ефективність призначеної терапії повністю залежить від своєчасності звернення пацієнтки [8, 12].

В останні роки з метою корекції проявів ГУС у клінічній практиці активно застосовують лазерну енергію. Особливістю лазерної технології полягає у використанні пакета (послідовності) лазерних імпульсів з низькою щільністю енергії, тривалість і частота яких запрограмована таким чином, що, справляючи глибокий тепловий ефект, не допускається абляції тканини [21, 22, 24]. У той самий час для отримання більш тривалого лікувального ефекту вітчизняні та закордонні дослідники радять використовувати комплексний підхід, який полягає в одночасному застосуванні лазерного лікування та місцевого впливу [15, 24].

Мета дослідження: оцінювання ефективності комплексного підходу у лікуванні АВ та СНС у жінок пізнього репродуктивного та перименопаузального віку.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Проведено комплексне проспективне клініко-статистичне обстеження 69 жінок у віці 45–55 років з проявами ГУС, які отримували лікування на клінічних базах кафедри акушерства і гінекології № 3 НМУ імені О. О. Богомольця: КНП «Київський міський пологовий будинок № 3», КЛ «Феофанія» ДУС та ТОВ «АЦМД-Медокс».

Окрім загальноклінічних досліджень у всіх жінок визначали рН піхвового вмісту. З метою оцінювання

якості життя ми використовували опитувальники, спрямовані на:

- визначення інтенсивності вагінальних симптомів (шкала D. Barlow),
- з'ясування розподілу вагінальних симптомів у сексуально активних жінок,
- оцінювання впливу нетримання сечі на якість життя (опитувальник ICIQ-SF),
- оцінювання симптомів нетримання сечі (опитувальник UDI-6),
- визначення індексу жіночої сексуальності (опитувальник FSFI).

Визначення рН та оцінювання якості життя виконували напередодні проведення лікування та через 8 міс від його початку.

З метою корекції проявів АВ та СНС проводили 3 сесії терапії CO₂-лазером з використанням апарата Adonys Carbonfrax CO₂®. Під час лазерного лікування використовували насадку CarbonVRL® для звуження стінок піхви з обертанням на 360°, потужністю 20 Вт, проміжком між точками 1 мм, шириною імпульсу 1 мс, кількістю пострілів в одному нагисканні – 40 точок впродовж 10–15 хв.

На наступному етапі з використанням квадратного аплікатора CarbonFrax CO₂ Resurf® Square для фракційної підтяжки передньої стінки піхви з паруретральною ділянкою здійснювали вплив на тканини з потужністю лазера 6 Вт, проміжком між точками 1 мм, шириною імпульсу 1 мс.

Ураховуючи виражені атрофічні зміни слизової оболонки піхви, а також прояви СНС, у комплексну терапію пацієнток пізнього репродуктивного та пременопаузального віку ми включили вагінальні супозиторії 2,4 мг, що містять гіалуронову кислоту 5 мг, екстракт насіння центели азійської 20 мг, екстракт календули 60 мг, екстракт алое 60 мг та ефірної олії чайного дерева 2 мг (Верікса™), які призначали після етапу лазерного лікування курсом 10 днів.

Вибір даного препарату пояснювався дією його компонентів, що справляють виражені регенеративний, антисептичний, протизапальний та імуностимулювальний ефекти.

Гіалуронова кислота як природний полісахарид покриває слизову оболонку піхви, створюючи захисний бар'єр, що сприяє загоєнню та усуненню запальної реакції, зміцненню стінок піхви після лазерної терапії, проявляє зволожуючі властивості за наявності сухості слизової оболонки піхви.

Екстракт календули справляє протизапальний ефект, прискорює процеси відновлення, має виражені протигрибкові та антимікробні властивості.

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

Ефірна олія чайного дерева чинить потужну протизапальну, протигрибкову та бактерицидну дію. Біо-

логічно активні речовини чайного дерева зволожують слизову оболонку піхви.

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

З метою оцінювання ефективності комбінованої терапії із застосуванням CO₂-лазера у поєднанні з вагінальними супозиторіями 2,4 мг, що містять гіалуронову кислоту 5 мг, екстракт насіння центели азійської 20 мг, екстракт календули 60 мг, екстракт алое 60 мг та ефірної олії чайного дерева 2 мг, у 30 пацієнток з АВ та СНС, залучених у довільному порядку проспективного дослідження проводили світломікроскопічне та патоморфологічне дослідження біоптатів передньої стінки піхви.

Біоптати передньої стінки піхви отримували шляхом біопсії напередодні та через 8 міс від початку лікування. Для світлової мікроскопії зразки тканини фіксували у 10% розчині нейтрального формаліну. Проводку матеріалу виконували в автоматі для гістологічного оброблення тканин STP («Carl Zeiss», Німеччина) і заливали у парафін. Морфометричне дослідження слизової оболонки піхви проводили на парафінових зрізах при збільшенні у 400 разів за допомогою комп'ютерної програми «Leica QWin V3».

Статистичне оброблення результатів досліджень здійснювали за допомогою методів описової та варіаційної статистики з використанням критерію Стьюдента та методу кутового перетворення Фішера. Обчислення отриманих результатів виконували на персональному комп'ютері з використанням програм Statistica for Windows і Microsoft Excel 14.0. Розбіжності визначали як можливі при $p < 0,05$.

Графіки й рисунки виконували за допомогою пакета програм «Microsoft Office-2013» та Microsoft Office SR 2 для програм Windows 10.

Дослідження не містило підвищеного ризику для суб'єктів дослідження та виконано з урахуванням існуючих біоетичних норм та наукових стандартів щодо проведення клінічних досліджень із залученням пацієнтів. Проведення дослідження узгоджено і затверджено на засіданні комісії з питань біоетики при НМУ імені О.О. Богомольця (протокол № 126 від 13.11.2019 р.). Інформовану згоду пацієнток на участь у дослідженні отримано.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Середній вік обстежених пацієнток становив $51,3 \pm 2,4$ року, коливаючись у межах від 45 до 55 років, проте в їхній структурі переважали жінки у віці понад 52 роки.

Середнє значення рН піхвового вмісту у пацієнток з ГУС становило $4,9 \pm 0,3$, що достовірно відрізнялось від максимально допустимого значення фізіологічної норми (фізіологічна норма – 4,4; $p < 0,05$).

Оцінюючи наявні вагінальні симптоми (табл. 1), ми звернули увагу, що для всіх обстежуваних жінок виявилось характерним їхнє поєднання. Достовірна більшість жінок з ГУС скаржилася на печіння і поколювання у піхві та зовнішніх статевих органах – 32 (46,4%), сухість у піхві та зовнішніх статевих орга-

Таблиця 1

Розподіл вагінальних симптомів у пацієнок з АВ, абс. число (%)

Показник	Кількість обстежених, n=69
Свербіж у піхві та зовнішніх статевих органах	26 (37,7)
Печіння і поколювання у піхві та зовнішніх статевих органах	32 (46,4)
Біль у піхві та зовнішніх статевих органах	20 (28,9)
Подразнення у піхві та зовнішніх статевих органах	27 (39,1)
Сухість у піхві та зовнішніх статевих органах	54 (78,3)
Виділення зі статевих шляхів	15 (21,7)
Неприємний запах виділень зі статевих шляхів	16 (23,2)

Таблиця 2

Оцінювання інтенсивності вагінальних симптомів за шкалою D. Barlow, абс. число (%)

Показник	Кількість обстежених, n=69
1 бал – незначна проблема, яка не впливає на повсякденне життя	6 (8,7)
2 бали – дискомфорт, що періодично впливає на повсякденне життя	12 (17,4)
3 бали – виражена рецидивна проблема, що впливає на повсякденне життя	16 (23,2)
4 бали – виражена проблема, що постійно впливає на повсякденне життя	25 (36,2)
5 балів – вкрай виражена проблема, що заважає жити	10 (14,5)

Таблиця 3

Оцінювання симптомів нетримання сечі за допомогою опитувальника UDI-6, абс. число (%)

Запитання опитувальника	Кількість обстежених, n=69
Часте сечовипускання (більше 8 разів на день, більше 1 разу вночі)	0 (0,0)
Втрата сечі, пов'язана з необхідністю термінового сечовипускання	45 (65,2)
Втрата сечі, пов'язана з кашлем, чиханням чи сміхом	64 (92,7)
Втрата невеликої кількості сечі (краплі), не пов'язана з фізичним навантаженням	33 (47,8)
Складності при спорожненні сечового міхура	6 (8,6)
Біль або дискомфорт внизу живота чи у ділянці статевих органів при сечовипусканні	8 (11,6)

Таблиця 4

Оцінювання впливу синдрому нетримання сечі на якість життя за допомогою опитувальника ICIQ-SF, абс. число (%)

Відповідь опитувальника	Кількість обстежених, n=69
Незначний ступінь НС	6 (8,7)
Легкий ступінь НС	12 (17,4)
Середній ступінь НС	33 (47,8)
Тяжкий ступінь НС	18 (26,1)
Украй тяжкий ступінь НС	0 (0,0)

нах – 54 (78,3%), а також на свербіж та подразнення у піхві та зовнішніх статевих органах – 26 (37,7%) та 27 (39,1%) відповідно.

Під час оцінювання якості життя напередодні призначення лікувального комплексу за шкалою D. Barlow (табл. 2) встановлено, що лише 6 (8,7%) та 12 (17,4%) респонденток визначали наявні симптоми як «незначна проблема, що не впливає на повсякденне життя» та «дискомфорт, що періодично впливає на повсякденне життя» відповідно. Достовірна більшість – 16 (23,2%) та 25 (36,2%) – жінок оцінювала наявні симптоми як «виражена рецидивна проблема, що впливає на повсякденне життя» та «виражена проблема, що постійно впливає на повсякденне життя» відповідно. У той самий час 10 (14,5%) респонденток оцінювали наявні симптоми як «вкрай виражену проблему, що заважає жити».

Оцінюючи симптоми нетримання сечі (НС) в обстежуваних жінок (табл. 3), встановлено, що для всіх жінок виявилось характерним їхнє поєднання. Достовірна більшість жінок скаржилась на втрату сечі, пов'язану з кашлем, чиханням чи сміхом – 64 (92,7%), більше половини респонденток – 45 (65,2%) відзначали втрату сечі, пов'язану з необхідністю термінового сечовипускання і майже половина жінок – 33 (47,8%) скаржились на втрату невеликої кількості сечі, не пов'язану з фізичним навантаженням.

Лише у 6 (8,7%) респонденток встановлено незначний ступінь НС. У кожній шостій жінки – 12 (17,4%) – встановлено легкий ступінь НС. Практично у кожній третій пацієнтки – 18 (26,1%) – відзначали тяжкий ступінь НС. Середній же ступінь НС виявлено у 33 (47,8%) жінок (табл. 4).

За даними опитувальника FSFI, метою якого є визначення жіночої сексуальності, середня медіана в обстежуваних жінок становила $9 \pm 0,6$ бала, а індекс оргастичності не перевищував показник у 10%.

Під час первинного світломікроскопічного та морфометричного аналізу біоптатів слизової оболонки піхви (рис. 1), отриманих напередодні призначення комплексного лікування, встановлено наявність значного стоншення вагінального епітелію зі зменшенням клітин проміжного рядку, зниженням вмісту глікогену у цитоплазмі та згладженістю базального рельєфу.

Фібрилярні структури вагінальної строми характеризувались атрофічними і деструктивними змінами різного ступеня. У деяких зразках виявляли різко розширені мікросудини, які мали певну схожість з кавернозними структурами. За даними морфометрії встановлено зниження числа клітинних рядів в епітеліальному шарі та зменшення розмірів епітеліоцитів.

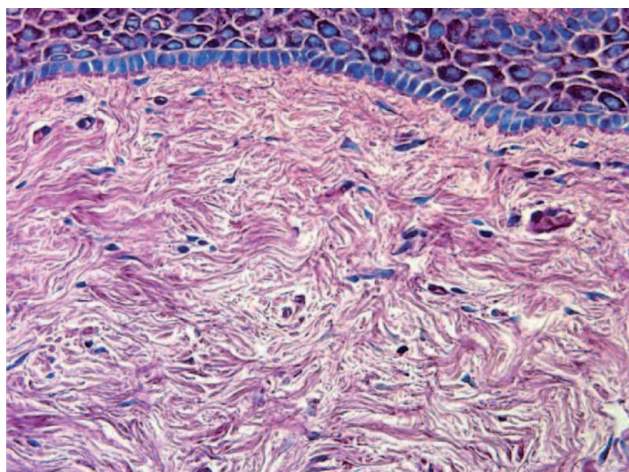


Рис. 1. Нечисленні звужені мікросудини розташовані між розпушеними пучками фрагментованих колагенових волокон. РЛБ-реакція. Збільшення 400

Оцінюючи ефективність запропонованого лікувального комплексу, який передбачав призначення 3 сеансів терапії CO₂-лазером у поєднанні з вагінальними супозиторіями 2,4 мг, що містять гіалуронову кислоту 5 мг, екстракт насіння центели азійської 20 мг, екстракт календули 60 мг, екстракт алое 60 мг та ефірної олії чайного дерева 2 мг, встановлено (табл. 5) достовірне зменшення кількості скарг на:

- свербіж у піхві та зовнішніх статевих органах (до лікування – 26 (37,7%), через 8 міс від початку лікування – 6 (8,6%); $p < 0,05$),

- печіння і поколювання у піхві та зовнішніх статевих органах (до лікування – 32 (46,4%), через 8 міс від початку лікування – 4 (5,8%); $p < 0,05$),
- подразнення у піхві та зовнішніх статевих органах (до лікування – 27 (39,1%), через 8 міс від початку лікування – 8 (11,6%); $p < 0,05$),
- сухість у піхві та зовнішніх статевих органах (до лікування – 54 (78,3%), через 8 міс від початку лікування – 6 (6,6%); $p < 0,05$).

На фоні призначення запропонованого комбінованого комплексу через 8 міс від початку лікування обстежувані жінки скаржи на біль у піхві та зовнішніх статевих органах, виділення зі статевих шляхів та неприємний запах виділень зі статевих шляхів не пред'являли.

Оцінюючи інтенсивність вагінальних проявів у динаміці лікування за шкалою D. Barlow (табл. 6), відзначено достовірне збільшення кількості респонденток, що визначали наявні симптоми як «незначну проблему, що не впливає на повсякденне життя» (до лікування – 6 (8,7%), через 8 міс від початку лікування – 48 (69,6%); $p < 0,05$) та як «дискомфорт, що періодично впливає на повсякденне життя» (до лікування – 12 (17,4%), через 8 міс від початку лікування – 21 (30,4%); $p < 0,05$). Жінок, які оцінювали інтенсивність вагінальних проявів у 3, 4 та 5 балів через 8 міс від початку лікування, не відзначено.

Під час оцінювання симптомів НС у динаміці лікування за допомогою опитувальника UDI-6 (табл. 7) відзначено достовірне зменшення кількості

Таблиця 5

Розподіл вагінальних симптомів у пацієнток з ГУС через 8 міс після початку терапії на фоні запропонованого лікувального комплексу, абс. число (%)

Показник	До лікування, n=69	Через 8 міс від початку лікування, n=69
Свербіж у піхві та зовнішніх статевих органах	26 (37,7)	6 (8,6) *
Печіння і поколювання у піхві та зовнішніх статевих органах	32 (46,4)	4 (5,8) *
Біль у піхві та зовнішніх статевих органах	20 (28,9)	0 (0,0)
Подразнення у піхві та зовнішніх статевих органах	27 (39,1)	8 (11,6) *
Сухість у піхві та зовнішніх статевих органах	54 (78,3)	6 (6,6) *
Виділення зі статевих шляхів	15 (21,7)	0 (0,0)
Неприємний запах виділень зі статевих шляхів	16 (23,2)	0 (0,0)

Примітка. * – Статистично достовірні відмінності до та після лікування, $p < 0,05$.

Таблиця 6

Оцінювання інтенсивності вагінальних симптомів за шкалою D. Barlow, абс. число (%)

Показник	До лікування, n=69	Через 8 міс від початку лікування, n=69
1 бал – незначна проблема, яка не впливає на повсякденне життя	6 (8,7)	48 (69,6) *
2 бали – дискомфорт, що періодично впливає на повсякденне життя;	12 (17,4)	21 (30,4) *
3 бали – виражена рецидивна проблема, що впливає на повсякденне життя	16 (23,2)	0 (0,0)
4 бали – виражена проблема, що постійно впливає на повсякденне життя	25 (36,2)	0 (0,0)
5 балів – вкрай виражена проблема, що заважає жити	10 (14,5)	0 (0,0)

Примітка. * – Статистично достовірні відмінності до та після лікування, $p < 0,05$.

Таблиця 7

Оцінювання симптомів нетримання сечі за допомогою опитувальника UDI-6, абс. число (%)

Запитання опитувальника	До лікування, n=69	Через 8 міс від початку лікування, n=69
Часте сечовипускання (більше 8 разів на день, більше 1 разу вночі)	0 (0,0)	0 (0,0)
Втрата сечі, пов'язана з необхідністю термінового сечовипускання	45 (65,2)	5 (7,2) *
Втрата сечі, пов'язана з кашлем, чиханням чи сміхом	64 (92,7)	4 (5,7) *
Втрата невеликої кількості сечі (краплі), не пов'язана з фізичним навантаженням	33 (47,8)	0 (0,0)
Складності при спорожненні сечового міхура	6 (8,6)	0 (0,0)
Біль чи дискомфорт внизу живота чи у ділянці статевих органів при сечовипусканні	8 (11,6)	0 (0,0)

Таблиця 8

Оцінювання впливу синдрому нетримання сечі на якість життя за допомогою опитувальника ICIQ-SF, абс. число (%)

Відповідь опитувальника	До лікування, n=69	Через 8 міс від початку лікування, n=69
Незначний ступінь НС	6 (8,7)	32 (46,4) *
Легкий ступінь НС	12 (17,4)	37 (53,6) *
Середній ступінь НС	33 (47,8)	0 (0,0)
Тяжкий ступінь НС	18 (26,1)	0 (0,0)
Вкрай тяжкий ступінь НС	0 (0,0)	0 (0,0)

кості респонденток, які скаржились на втрату сечі, пов'язану з необхідністю термінового сечовипускання (до лікування – 45 (65,2%), через 8 міс від початку лікування – 5 (7,2%); $p < 0,05$) та на втрату сечі, пов'язану з кашлем, чиханням чи сміхом (до лікування – 64 (92,7%), через 8 міс від початку лікування – 4 (5,7%); $p < 0,05$).

Жінок зі скаргами на втрату невеликої кількості сечі (краплі), не зв'язану з фізичним навантаженням, на складності при спорожненні сечового міхура та на біль або дискомфорт внизу живота чи у ділянці статевих органів при сечовипусканні через 8 міс від початку лікування не виявлено.

На фоні запропонованого лікування у динаміці спостереження відзначено достовірне збільшення кількості жінок з незначним (до лікування – 6 (8,7%), через 8 міс від початку лікування – 32 (46,4%); $p < 0,05$) та легким (до лікування – 12 (17,4%), через 8 міс від початку лікування – 37 (53,6%); $p < 0,05$) ступенями НС за повної відсутності жінок із середнім та тяжким ступенями НС (табл. 8).

Уже через 8 міс від початку лікування за результатами опитувальника FSFI відзначено достовірне збільшення кількості балів під час визначення індексу жіночої сексуальності (до лікування – $9 \pm 0,6$ бала, через 8 міс від початку лікування – $37 \pm 2,9$ бала; $p < 0,05$), а середнє значення вагінального рН достовірно знижувалось і становило $4,3 \pm 0,2$ (до лікування – $4,9 \pm 0,3$; $p < 0,05$).

Позитивний вплив запропонованого комбінованого комплексу на стан слизової оболонки піхви підтверджувався активацією процесів ремоделювання, що відображалось у підвищенні проліферативної активності багатоядерного плоского незроговіло-

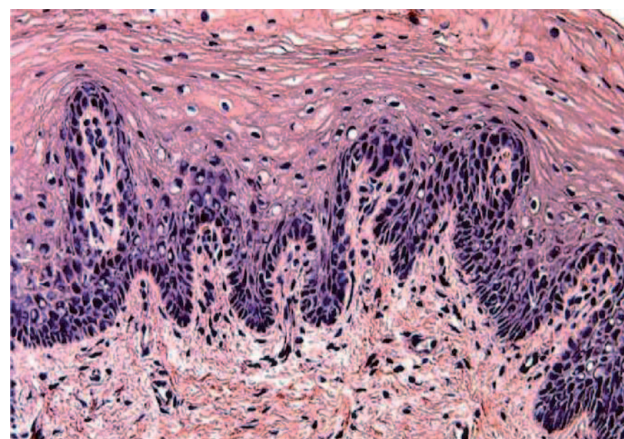


Рис. 2. Вагінальний епітелій типової будови форм складний рельєф з акантотичними виростами. Забарвлення гематоксиліном та еозином. Збільшення 200

го епітелію у відповідь на фототермічний лазерний вплив (рис. 2). Важливою структурою виявилось збільшення популяції стромальних фібробластів з переважним підвищенням чисельності синтетично активних форм клітин.

При повторному морфометричному аналізі біоптатів піхви встановлено достовірне збільшення товщини епітелію піхви та кількості клітинних рядів, кількості профілів кровоносних капілярів та збільшення об'ємної щільності мікросудин. Порівняно з первинним дослідженням загальна кількість фібробластів у препаратах зросла на 24%, а число синтетично активних клітин збільшилось у 3,3 раза.

ВИСНОВКИ

Ефективність запропонованого лікувального комплексу, який передбачає виконання трьох сеансів CO₂-лазерної терапії у поєднанні з використанням вагінальних супозиторіїв Верікса™ у лікуванні жінок з клінічними проявами генітоуринарного синдрому, підтверджується:

- достовірним зменшенням кількості вагінальних симптомів: свербіж у піхві та зовнішніх статевих органах (до лікування – 26 (37,7%), через 8 міс від початку лікування – 6 (8,6%); $p < 0,05$), печіння і поколювання у піхві та зовнішніх статевих органах (до лікування – 32 (46,4%), через 8 міс від початку лікування – 4 (5,8%); $p < 0,05$), подразнення у піхві та зовнішніх статевих органах (до лікування – 27 (39,1%), через 8 міс від початку лікування – 8 (11,6%); $p < 0,05$) та сухість у піхві і зовнішніх статевих органах (до лікування – 54 (78,3%), через 8 міс від початку лікування – 6 (6,6%); $p < 0,05$);
- достовірним збільшенням кількості жінок, які оцінювали інтенсивність наявних симптомів за шкалою D. Varlow в 1 (до лікування – 6 (8,7%), через 8 міс від початку лікування – 48 (69,6%); $p < 0,05$) та

2 (до лікування – 12 (17,4%), через 8 міс від початку лікування – 21 (30,4%); $p < 0,05$) бали;

- достовірним зменшенням кількості жінок з симптомами нетримання сечі за результатами опитувальника UDI-6 – втрата сечі, пов'язана з необхідністю термінового сечовипускання (до лікування – 45 (65,2%), через 8 міс від початку лікування – 5 (7,2%); $p < 0,05$), втрата сечі, пов'язана з кашлем, чиханням чи сміхом (до лікування – 64 (92,7%), через 8 міс від початку лікування – 4 (5,7%); $p < 0,05$);
- достовірним збільшенням кількості жінок з незначним (до лікування – 6 (8,7%), через 8 міс від початку лікування – 32 (46,4%); $p < 0,05$) та легким (до лікування – 12 (17,4%), через 8 міс від початку лікування – 37 (53,6%); $p < 0,05$) ступенями нетримання сечі за результатами опитувальника ICIQ-SF.

Позитивний ефект запропонованого комбінованого комплексу на стан слизової оболонки піхви підтверджувався активацією процесів ремодельовання, що відображалось у підвищенні проліферативної активності багат шарового плоского незроговілого епітелію у відповідь на фототермічний лазерний вплив.

Відомості про авторів

Бенюк Василь Олексійович – д-р мед. наук, проф., заслужений діяч науки і техніки України, завідувач, кафедра акушерства і гінекології № 3, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ. *E-mail: beniukdoc@gmail.com*
ORCID: 0000-0002-5984-3307

Гончаренко Вадим Миколайович – д-р мед. наук, проф., керівник, Центр жіночого здоров'я КЛ «Феофанія» ДУС, м. Київ
ORCID: 0000-0002-8317-3737

Ковалюк Тетяна Володимирівна – канд. мед. наук, доц., кафедра акушерства і гінекології № 3, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ. *E-mail: tatyana7@meta.ua*
ORCID: 0000-0001-9339-881X

Олешко Віктор Федорович – канд. мед. наук, асистент, кафедра акушерства і гінекології № 3, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ. *E-mail: docolv@gmail.com*
ORCID: 0000-0003-2493-2892

Бенюк Світлана Василівна – канд. мед. наук, доц., кафедра акушерства і гінекології № 3, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ. *E-mail: sbenyuk@ukr.net*
ORCID: 0000-0003-4273-3934

Пучко Марина Сергіївна – аспірантка, кафедра акушерства і гінекології № 3, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ. *E-mail: puchkomarri@gmail.com*
ORCID: 0000-0002-2936-7741

Россовська Марія Євгенівна – студентка, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ. *E-mail: masha00849@gmail.com*
ORCID: 0009-0000-3243-6296

Information about the authors

Beniuk Vasyl O. – MD, PhD, DSc, Professor, Honored Worker of Science and Technology of Ukraine, Head of the Obstetrics and Gynecology Department No. 3, O. O. Bogomolets National Medical University, Kyiv. *E-mail: beniukdoc@gmail.com*
ORCID: 0000-0002-5984-3307

Goncharenko Vadym M. – MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Women's Health Center of the Clinical Hospital «Feofania» of State Management of Affairs of Ukraine, Kyiv
ORCID: 0000-0002-8317-3737

Kovaliuk Tetiana V. – MD, PhD, Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology No. 3, O. O. Bogomolets National Medical University, Kyiv. *E-mail: tatyana7@meta.ua*
ORCID: 0000-0001-9339-881X

Oleshko Viktor F. – MD, PhD, Assistant of Professor, Department of Obstetrics and Gynecology No. 3, O. O. Bogomolets National Medical University, Kyiv. *E-mail: docolv@gmail.com*
ORCID: 0000-0003-2493-2892

Beniuk Svitlana V. – MD, PhD, Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology No. 3, O. O. Bogomolets National Medical University, Kyiv. *E-mail: sbenyuk@ukr.net*
ORCID: 0000-0003-4273-3934

Puchko Maryna S. – MD, PhD-student, Department of Obstetrics and Gynecology No. 3, O. O. Bogomolets National Medical University, Kyiv. *E-mail: puchkomarri@gmail.com*
ORCID: 0000-0002-2936-7741

Rossovskaya Mariia Ye. – Student, O. O. Bogomolets National Medical University, Kyiv. *E-mail: masha00849@gmail.com*
ORCID: 0009-0000-3243-6296



СУХІСТЬ?



5 КОМПОНЕНТІВ ДЛЯ ВІДНОВЛЕННЯ І ЗВОЛОЖЕННЯ СЛИЗОВОЇ ОБОЛОНКИ ПІХВИ ТА ШИЙКИ МАТКИ



ГІАЛУРОНОВА КИСЛОТА 5 МГ

Природний полісахарид покриває слизову оболонку піхви, створює захисний бар'єр, сприяє загоєнню.



ЕКСТРАКТ КАЛЕНДУЛИ 60 МГ

Сприяє протизапальному ефекту, пришвидшує процеси відновлення, виявляє протигрибкові, антимікробні, захисні, імуностимулюючі властивості.



ЕКСТРАКТ ЦЕНТЕЛИ АЗІАТСЬКОЇ 20 МГ

Виявляє антиоксидантні, регенеративні і антисептичні властивості, стимулює синтез колагену, сприяє епітелізації та зміцненню стінок піхви.



ЕКСТРАКТ АЛОЕ ВЕРА 60 МГ

Сприяє підсиленню місцевого імунітету, відновленню тканинного обміну речовин, завдяки чому проявляє ранозагоювальні, протимікробні і протизапальні властивості, усуває запалення та подразнення, стимулює відновлення слизової оболонки піхви.



ЕФІРНА ОЛІЯ ЧАЙНОГО ДЕРЕВА 2 МГ

Виявляє потужні протизапальні, протигрибкові, бактерицидні властивості. Біологічно активні речовини чайного дерева зволожують слизову оболонку піхви.

Засіб гігієнічно-профілактичний Верікса™. Не є лікарським засобом. Без ГМО.
Інформація про засіб гігієнічно-профілактичний Верікса™. призначена виключно для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників, для розповсюдження на спеціалізованих конференціях, симпозіумів та семінарів медичної тематики. Розповсюдження цієї інформації будь-якими способами, які дають доступ до неї невизначеному колу осіб – заборонено.
*перейдіть за QR кодом для ознайомлення з текстом етикетування Верікса™



БІЛЬШЕ ІНФО*

ПОСИЛАННЯ

1. Beniuk V, Goncharenko V, Puchko M, Momot A, Kovaluk T, Polovynka V. Correction of urodynamic disorders in women with genitourinary syndrome by using a fractional CO2 laser. *Reprod Health Women*. 2021;4:58-62.
2. Beniuk V, Puchko M, Drupp J, Nikoniuk T, Oleshko V, Momot A, et al. The role of connective tissue metabolism disorders in the genesis of stress urinary incontinence in perimenopausal women. *Reprod Endocrinol*. 2023;2-3:89-93.
3. Gorovoy V, Kapshuk OM, Yatsyna OI. Classification of urinary incontinence in women. *Med Aspects Women's Health*. 2017;6:42-4.
4. Dekhtyar YM, Kostev FI, Budiynskaya W. Differentiated pharmacotherapy of dysuric symptoms depending on the clinical features of the course of overactive bladder. *Urol*. 2016;2(77):8-13.
5. Ministry of Health of Ukraine. Standardized clinical protocol of primary, secondary (specialized), tertiary (highly specialized) medical care «Menopausal disorders and other disorders in the perimenopausal period» [Internet]. 2022. Order No. 1039. 2022 July 17. Available from: https://www.dec.gov.ua/cat_mtd/galuzevi-standarti-taklinichni-nastanovi/.
6. Kostiuk IY, Chaika GV. Urinary incontinence in women of reproductive age: a review of the literature. *Bull Vinnytsia Nat Med Uni*. 2017;1:342-6.
7. Sukhanova AA, Sumenko W, Tkachuk RR. Improving the effectiveness of treatment of senile colpitis. *Obst Gynecol*. 2017;620:11-7.
8. Yatsyna OI. Urinary incontinence in women: aspects of the issue according to a sociological survey. *Urol*. 2018;2:28-36.
9. Alvisi S, Gava G, Orsili I, Giacomelli G, Baldassarre M, Seracchioli R, et al. Vaginal Health in Menopausal Women. *Medicina (Kaunas)*. 2019;55(10):615. doi: 10.3390/medicina55100615.
10. Bardsley A. An overview of urinary incontinence. *Br J Nurs*. 2016;25(18):14-21. doi: 10.12968/bjon.2016.25.18.S14.
11. Behnia-Willison F, Sarraf S, Miller J, Mohamadi B, Care AS, Lam A. Safety and long-term efficacy of fractional CO2 laser treatment in women with genitourinary menopausal syndrome. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2017;213:39-44.
12. Burnstock G. Purinergic signalling in the urinary tract in health and disease. *Purinergic Signal*. 2014;10(1):103-55. doi: 10.1007/s11302-013-9395-y.
13. Dorfman RI. Metabolism of androgens, estrogens and corticoids. *Am J Med*. 1956;21(5):679-87. doi: 10.1016/0002-9343(56)90084-5.
14. Gaviria JE, Korosec B, Fernandez J, Montero G. Up to 3-year followup of patients with vaginal relaxation syndrome participating in laser vaginal tightening. *J Laser Health Acad*. 2016;1-6.
15. Grzybowska ME, Wydra DG. Coital incontinence: a factor for deteriorated health-related quality of life and sexual function in women with urodynamic stress urinary incontinence. *Int Urogynecol J*. 2017;28(5):697-704. doi: 10.1007/s00192-016-3185-3.
16. Hagan KA, Erekson E, Austin A, Minassian VA, Townsend MK, Bynum JPW, et al. A prospective study of the natural history of urinary incontinence in women. *Am J Obstet Gynecol*. 2018;218(5):502.e1-502.e8. doi: 10.1016/j.ajog.2018.01.045.
17. Henriques J, Brandao P, Almeida A, Ramoa P. Female urinary incontinence: is laser treatment effective? A systematic review. *Int J Gynecol Obst*. 2018;9(4):227-32.
18. Leiblum S, Bachmann G, Kemmann E, Colburn D, Swartzman L. Vaginal atrophy in the postmenopausal woman. The importance of sexual activity and hormones. *JAMA*. 1983;249(16):2195-8.
19. Lim R, Liong ML, Leong WS, Khan NA, Yuen KH. Effect of Stress Urinary Incontinence on the Sexual Function of Couples and the Quality of Life of Patients. *J Urol*. 2016;196(1):153-8. doi: 10.1016/j.juro.2016.01.090.
20. Monteleone P, Mascagni G, Giannini A, Genazzani AR, Simoncini T. Symptoms of menopause - global prevalence, physiology and implications. *Nat Rev Endocrinol*. 2018;14(4):199-215. doi: 10.1038/nrendo.2017.180.
21. Pergialiotis V, Prodromidou A, Perrea DN, Doumouchtsis SK. A systematic review on vaginal laser therapy for treating stress urinary incontinence: Do we have enough evidence? *Int Urogynecol J*. 2017;28(10):1445-51.
22. Portman DJ, Gass ML. Vulvovaginal Atrophy Terminology Consensus Conference Panel. Genitourinary syndrome of menopause: new terminology for vulvovaginal atrophy from the International Society for the Study of Women's Sexual Health and the North American Menopause Society. *Maturitas*. 2014;79(3):349-54.
23. Rossella EN, Martini E, Cucinella L, Martella S. Addressing Vulvovaginal Atrophy (VA)/Genitourinary Syndrome of Menopause (GSM) for Health Aging in Women. *Front Endocrinol*. 2019;10:11.
24. Tien YW, Hsiao SM, Lee CN, Lin HH. Effects of laser procedure for female urodynamic stress incontinence on pad weight, urodynamics, and sexual function. *Int Urogynecol J*. 2017;28(3):469-76. doi: 10.1007/s00192-016-3129-y.

Стаття надійшла до редакції 12.10.2023. – Дата першого рішення 18.10.2023. – Стаття подана до друку 24.11.2023

Аналіз перинатальних наслідків на фоні запропонованого лікувального комплексу у вагітних після застосування допоміжних репродуктивних технологій

Л. М. Вигівська, В. О. Бенюк, В. Ф. Олешко, Т. В. Ковалюк, І. А. Усевич, С. В. Бенюк, І. В. Майданник

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

Перебіг вагітності, що настала внаслідок застосування допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ), супроводжується численними ускладненнями, які впливають на показники перинатальної захворюваності та смертності. На сьогодні в Україні відсутній єдиний підхід щодо ведення жінок, вагітність яких настала у результаті застосування ДРТ.

Мета дослідження: оцінювання перинатальних наслідків на фоні впровадження запропонованого лікувального комплексу у жінок, вагітність яких настала у результаті застосування ДРТ.

Матеріали та методи. Обстежено 249 вагітних, яких розподілено на три групи: I група – 94 жінки з трубно-перитонеальним, II група – 87 жінок з ендокринним та III група – 68 жінок з чоловічим типом безплідності. Залежно від призначеної терапії жінок I, II та III груп розподілено на такі підгрупи: підгрупа IA – 49 вагітних з трубно-перитонеальним типом безпліддя, підгрупа IIА – 48 вагітних з ендокринним типом безпліддя, підгрупа IIIА – 36 вагітних з чоловічим фактором безпліддя, які отримували запропонований лікувально-профілактичний комплекс; підгрупа IB – 45 вагітних з трубно-перитонеальним типом безпліддя, підгрупа IIБ – 39 вагітних з ендокринним типом безпліддя, підгрупа IIIБ – 32 вагітні з чоловічим фактором безпліддя, яких спостерігали відповідно до загальноприйнятих стандартів надання акушерської допомоги.

Результати. На фоні призначення запропонованого комплексу відзначено достовірне зниження частоти загрозливого викидня у жінок I групи на 41,6%, у жінок II групи – на 37,1% ($p < 0,05$). У II та III триместрах виявлено достовірне зменшення кількості випадків загрозливих пізніх мимовільних викиднів, плацентарної дисфункції, прееклампсії, синдрому затримки росту плода та зниження загрози передчасних пологів ($p < 0,05$). Суттєвим показником ефективності запропонованого лікувального комплексу є достовірне збільшення питомої ваги термінових пологів у жінок підгруп IA та IIА. Так, у 46 (93,8%) жінок підгрупи IA та у 46 (95,8%) жінок підгрупи IIА відбулись термінові пологи.

Оцінюючи патологічні стани новонароджених, слід відзначити, що у дітей від породіль підгруп, які отримували запропонований комплекс, у достовірній меншій кількості випадків діагностували синдром дихальних розладів ($p < 0,05$), внутрішньошлункові крововиливи ($p < 0,05$), гіпоксично-ішемічну енцефалопатію ($p < 0,05$) та антенатальне інфікування ($p < 0,05$).

Висновки. Ефективність запропонованого лікувального комплексу та комплексу психоемоційної корекції у вагітних після застосування ДРТ підтверджується достовірно кращим перебігом I, II та III триместрів гестації, достовірно кращим перебігом пологів, що відображалось у збільшенні кількості випадків термінових пологів та зменшенні – ускладнень під час пологів та кесаревих розтинів.

Покращення перинатальних наслідків на фоні використання запропонованого лікувального комплексу та комплексу психоемоційної корекції у новонароджених від породіль після застосування ДРТ підтверджується достовірно більшою масою тіла новонароджених, достовірно меншою кількістю новонароджених з низькою гестаційною масою тіла, достовірно вищою оцінкою за шкалою Апгар, достовірно меншою кількістю випадків патологічних і транзитних станів та достовірно меншою тривалістю перебування породіль і новонароджених в акушерському стаціонарі, а також відсутністю випадків ранньої неонатальної та перинатальної смерті серед новонароджених.

Ключові слова: вагітність, допоміжні репродуктивні технології, прогестерон, препарати магнію, перинатальні наслідки, перебіг пологів, стан новонародженого, лікування.

Analysis of perinatal consequences against the background of the proposed treatment complex in pregnant women after the application of assisted reproductive technologies

L. M. Vygyvska, V. O. Beniuk, V. F. Oleshko, T. V. Kovaliuk, I. A. Usevych, S. V. Beniuk, I. V. Maidannyk

The course of pregnancy that occurs as a result of the application of assisted reproductive technologies is accompanied by numerous complications that affect the indicators of perinatal morbidity and mortality. Nowadays in Ukraine, there is no unified approach to the management of women whose pregnancy occurred as a result of ART application, which determined the direction of this work.

The objective: to assess perinatal consequences against the background of the introduction of the proposed treatment complex in women whose pregnancy occurred as a result of the application of assisted reproductive technologies.

Materials and methods. 249 pregnant women were examined, which were divided into: group I – 94 women with tubo-peritoneal, group II – 87 women with endocrine and group III – 68 women with male types of infertility. Depending on the prescribed therapy, women of groups I, II and III are divided into: subgroup IA – 49 pregnant women with tubo-peritoneal, subgroup IIA – 48 pregnant women with endocrine, subgroup IIIA – 36 pregnant women with male factor of infertility who received the proposed therapeutic and preventive complex; subgroup IB – 45 pregnant women with tubo-peritoneal, subgroup IIB – 39 pregnant women with endocrine, subgroup IIIB – 32 pregnant women with male factor of infertility, which were observed in accordance with generally accepted standards of obstetric care.

Results. Against the background of prescribing the proposed complex, there was a significant decrease in the frequency of threatened miscarriage in women of Group I by 41.6%, in women of Group II by 37.1% ($p < 0.05$). In the second and third trimesters, there was a significant decrease in the number of cases of threatening late spontaneous miscarriages, threatening premature birth, placental dysfunction, preeclampsia, and fetal growth retardation syndrome ($p < 0.05$). A significant indicator of the effectiveness of the proposed treatment complex is a significant increase in the proportion of urgent labor in women of subgroups IA and IIA. Thus, 46 (93.8%) women of subgroup IA and 46 (95.8%) women of subgroup IIA had urgent labor.

Assessing the pathological conditions of newborns, it should be noted that in children from women in labor of subgroups who received the proposed complex, respiratory disorders syndrome ($p < 0.05$), intraventricular hemorrhages ($p < 0.05$), hypoxic-ischemic encephalopathy ($p < 0.05$), and cases of antenatal infection ($p < 0.05$) were determined in a significantly smaller number of cases.

Conclusions. The effectiveness of the proposed treatment complex and the complex of psychoemotional correction in pregnant women after the use of assisted reproductive technologies is confirmed by a reliably better course of the first, second and third trimesters of pregnancy, a reliably better course of Labor, which was reflected in an increase in cases of urgent labor and a decrease in cases of complications in childbirth, which was reflected in a significant decrease in the number of cesarean sections. Improvement of perinatal consequences against the background of the use of the proposed treatment complex and the complex of psychoemotional correction in newborns from women in labor after the use of assisted reproductive technologies is confirmed by a significantly larger mass of newborns, a significantly smaller number of newborns with low gestational weight, a significantly higher Apgar score, a significantly smaller number of cases of pathological and transient conditions, and a significantly shorter duration of stay of women in labor and newborns in an obstetric hospital, as well as the absence of cases of early neonatal and perinatal mortality among newborns.

Keywords: pregnancy, assisted reproductive technology, progesterone, magnesium preparations, perinatal consequences, course of labor, condition of the newborn, treatment.

На сьогодні в Україні, як і у світі в цілому, відзначається тенденція до збільшення кількості випадків безплідного шлюбу, частота якого, за останніми даними, сягає 20%, а відповідно до даних Всесвітньої організації охорони здоров'я, кількість безплідних пар у світі залишається стабільною і становить 8–12% [1, 4, 5]. Досліджуючи причини жіночого безпліддя, сучасні автори виділяють такі основні варіанти:

- патологія прохідності маткових труб, пов'язана з порушенням діяльності системи залоз внутрішньої секреції,
- поєднані форми, зумовлені анатомічними порушеннями піхви та матки,
- імунологічне безпліддя – результат сенсibiliзації жіночого організму.

Утім, найбільш поширеною причиною безпліддя є трубна непрохідність, частота якої становить 35–40% і не має тенденції до зниження [19, 23].

Дані обставини зумовлюють стрімкий розвиток допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ), що створює умови для вирішення проблеми чисельних форм безпліддя. Проте, попри суттєві успіхи репродуктивної медицини, питання діагностики та лікування безпліддя як основної проблеми, що призводить до безплідного шлюбу, залишається актуальною і на сьогодні [6, 8].

Сьогодні переважна більшість науковців та лікарів практичної ланки дотримуються погляду, що вагітність внаслідок застосування ДРТ перебігає у специфічних умовах і супроводжується численними ускладненнями, такими, як мимовільні викидні, передчасні пологи, плацентарна дисфункція, материнсько-плодова інфекція, передчасний розрив плодових оболонок, аномалії пологової діяльності, преєклампсія, затримка

росту плода та його дистрес, а також порушення біоценозу статевих шляхів [3, 11, 14–16, 18].

Численні сучасні дослідження повідомляють про підвищену емоційну нестабільність та психологічну дезадаптацію у пацієнток з безпліддям. Психоемоційний стан жінки має особливе значення для пролонгування вагітності та нормального її перебігу. Порушення адаптаційно-приспосувальних механізмів, спрямованих на перебудову функціональних систем організму під час вагітності та напередодні пологів, а також стан хронічного стресу спричинюють зростання частоти акушерських та перинатальних ускладнень та несприятливо впливають на перебіг вагітності. У жінки з обтяженим безплідністю анамнезом стан хронічного стресу зумовлює як неможливість реалізації репродуктивної функції, так і невдалі цикли ДРТ, що зазвичай передують вагітності [1, 4, 10, 22].

Однією з причин включення жінки до програми ДРТ є звичне невиношування вагітності, яке у 55–62% випадків зумовлено саме дефектами коагуляційної системи матері – тромбофілією. Окремі дослідження демонструють безпосередній або опосередкований вплив тромбофілії, яка спричинена антифосфоліпідним синдромом (АФС), на процес імплантації та ранні ембріональні стадії. Тромбоз судин мікроциркуляторного русла в умовах тромбофілії призводить до широкого спектра акушерських ускладнень – від затримки росту плода до його антенатальної загибелі [9, 25].

Ускладнений перебіг вагітності у жінок після застосування ДРТ також може бути пов'язаний з найчастіше притаманною для них гіпергомоцистеїнемією, дія якої поглиблюється у разі поєднання з наявністю антифосфоліпідних антитіл і порушеннями у системі гемоста-

зу. Гіпергомоцистеїнемія як одна з причин підвищення артеріального тиску супроводжується оксидантним стресом, ураженням ендотелію судин, стимулює тромбоембологенез, що призводить до редукції судин плацентарного ложа та порушень процесів плацентажі.

Типовість визначених змін свідчить про загальний патогенез ускладнень вагітності (передчасне переривання, преєклампсія, затримка росту плода), основна дія яких проявляється у зоні контакту трьох епітеліальних систем – ендотелію маткових судин, судин ворсин та епітелію міжворсинчастого простору [2, 7, 20, 21].

Дані патологічні стани під час вагітності вкрай негативно впливають на показники перинатальної захворюваності та смертності [12, 13, 17, 24]. У той самий час сьогодні в Україні відсутній єдиний підхід щодо ведення жінок, вагітність яких настала у результаті застосування ДРТ, що й зумовило напрямок цього дослідження.

Мета дослідження: оцінювання перинатальних наслідків на фоні впровадження запропонованого лікувального комплексу у жінок, вагітність яких настала у результаті застосування ДРТ.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Проведено проспективне клінічне обстеження 249 вагітних (основна група – ОГ), яких залежно від фактора безплідності розподілено так:

- трубно-перитонеальний фактор – 94 жінки (I група),
- ендокринний фактор – 87 жінок (II група),
- чоловічий фактор – 68 жінок (III група).

До контрольної групи (КГ) увійшли 50 вагітних зі спонтанним настанням вагітності та її фізіологічним перебігом.

У подальшому залежно від призначеної терапії жінок I, II та III груп ОГ розподілено на підгрупи:

- підгрупа IA – 49 вагітних з трубно-перитонеальним типом,
- підгрупа IIA – 48 вагітних з ендокринним типом,
- підгрупа IIIA – 36 вагітних з чоловічим типом безпліддя, які отримували запропонований нами лікувально-профілактичний комплекс;
- підгрупа IB – 45 вагітних з трубно-перитонеальним типом,
- підгрупа IIB – 39 вагітних з ендокринним типом,
- підгрупа IIIB – 32 вагітні з чоловічим типом безпліддя, яких спостерігали відповідно до загальноприйнятих стандартів надання акушерської допомоги.

Запропонований лікувальний комплекс передбачав призначення:

- двоетапної санації статевих шляхів із застосуванням патогенетично обґрунтованої місцевої антибактеріальної терапії тривалістю сім-десять днів з подальшим призначенням селективного пробіотика для відновлення мікрофлори кишечника у пероральній формі та біоценозу піхви у вагінальній формі на основі штамів *Lactobacillus rhamnosus* GR – 1TM і *Lactobacillus reuteri* RC – 14TM протягом семи днів,
- прогестеронової підтримки (мікронізований прогестерон перорально та вагінально 200–600 мг двічі на добу) до 35-го тижня гестації з корекцією дози препарату протягом вагітності,

- магнієвого насичення (магнію оксид легкий 342 мг і магнію карбонат легкий 670 мг, що відповідає іонам магнію 365 мг, по одній шипучій таблетці один раз на добу протягом вагітності),
- фолієвої кислоти – із розрахунку 200 мкг фолієвої кислоти та 200 мкг метафоліну по 1 таблетці 1 раз на добу перорально під час їди до вагітності та протягом перших 16 тиж гестації,
- тривалої психологічної корекції (напередодні програми ДРТ, у 8–10 тиж, 16–18 тиж вагітності та 28–30 тиж вагітності),
- L-аргініну аспартату у розчині для перорального використання по 5 мл (1 мл розчину містить 200 мг L-аргініну аспартату) 3 рази на добу, починаючи з 8-го до 16-го тижня вагітності,
- омега-3 поліненасичених жирних кислот по 1 капсулі тричі на добу, починаючи з 12-го до 16-го тижня вагітності,
- ацетилсаліцилової кислоти по 1 таблетці (100 мг) один раз на добу протягом 3 міс з 12-го тижня гестації і протягом вагітності.

Дослідження виконано на клінічній базі кафедри акушерства і гінекології № 3 Національного медичного університету імені О. О. Богомольця. Воно не містило підвищеного ризику для суб'єктів дослідження та виконано з урахуванням існуючих біоетичних норм та наукових стандартів щодо проведення клінічних досліджень із залученням пацієнтів. Проведення дослідження узгоджено і затверджено на засіданні комісії з питань біоетики при НМУ імені О.О. Богомольця (протокол № 173 від 19.06.2023 р.). Інформовану згоду пацієнток на участь у дослідженні отримано.

Статистичне оброблення отриманих результатів здійснювали за допомогою методів описової та варіаційної статистики з використанням критерію Стьюдента та методу кутового перетворення Фішера. Обчислення отриманих результатів проводили на персональному комп'ютері з використанням програм Statistica for Windows і Microsoft Excel 13.0.

Розбіжності визначали як можливі при $p < 0,05$. Графіки й рисунки виконували за допомогою пакета програм «Microsoft Office-2013» та Microsoft Office SR 2 для програм Windows 10.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Аналізуючи перебіг вагітності на фоні впровадження запропонованого лікувального комплексу у жінок підгруп IA і IIA, у динаміці I триместра гестації встановлено достовірне зниження частоти загрозливого викидня у жінок I групи на 41,6% (I група до лікування – 66 (70,2%), підгрупа IA – 14 (28,6%), підгрупа IB – 26 (57,7%); $p < 0,05$), у жінок II групи – на 37,1% (II група до лікування – 54 (62,1%), підгрупа IIA – 12 (25,0%), підгрупа IIB – 20 (51,3%); $p < 0,05$).

У структурі загрозливого викидня на фоні запропонованої прогестеронової підтримки у поєднанні з магнієвим насиченням та фолієвою кислотою у вагітних I групи відзначено достовірне зменшення кількості випадків загрозливого викидня, що ускладнювався болювим синдромом (I група до лікування – 37 (56,1%),

Перебіг II і III триместрів вагітності у жінок досліджуваних груп залежно від отриманої терапії, абс. число (%)

Ускладнення	ОГ, n=249						КГ, n=50
	I група, n=94		II група, n=87		III група, n=68		
	Підгрупа IA, n=49	Підгрупа IB, n=45	Підгрупа IIA, n=48	Підгрупа IIB, n=39	Підгрупа IIIA, n=36	Підгрупа IIIB, n=32	
Пізній мимовільний викидень	8 (16,3) *	13 (28,9) *	8 (16,7) *	12 (30,7) *	4 (11,1)	3 (9,4)	6 (12,0)
Загроза передчасних пологів	6 (12,2) *	15 (33,3)	7 (14,6)	10 (25,6)	5 (13,4)	4 (12,5)	5 (10,0)
Істміко-цервікальна недостатність	4 (8,2)	7 (14,3)	3 (6,3)	4 (10,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Гестаційна артеріальна гіпертензія	2 (4,1)	6 (13,3)	4 (8,3)	6 (15,4)	2 (5,6)	2 (6,3)	0 (0,0)
Преєклампсія	4 (8,2) *	12 (26,6) *	3 (6,3)	5 (12,8) *	3 (8,3)	4 (12,5)	2 (4,0)
Холестаза	3 (6,1)	5 (10,2)	2 (4,2)	3 (7,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (6,0)
Гестаційний цукровий діабет	2 (4,1)	8 (8,9)	3 (6,3)	3 (7,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (4,0)
Анемія вагітних	6 (12,2) *	18 (40,0)	8 (16,7)	7 (17,9)	3 (8,3)	3 (9,4)	0 (0,0)
Гестаційний пієлонефрит	10 (20,4)	9 (20,0)	5 (10,4)	9 (23,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	5 (10,0)
Плацентарна дисфункція	7 (14,3) *	14 (31,1) *	6 (12,5) *	11 (28,2)	5 (13,8)	4 (12,5)	3 (6,0)
Синдром затримки росту плода	2 (4,1)	7 (15,5)	2 (4,2)	6 (15,4)	2 (5,6)	2 (6,3)	5 (10,0)
Передлежання плаценти	2 (4,1)	4 (8,9)	2 (4,2)	2 (5,1)	1 (2,8)	1 (3,1)	0 (0,0)
Багатоводдя	2 (4,1) *	6 (12,5)	1 (2,1)	6 (15,4)	2 (5,6)	2 (6,3)	2 (4,0)
Маловоддя	3 (6,1) *	6 (15,5)	2 (4,2)	2 (5,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (6,0)
Антифосфоліпідний синдром	3 (6,1)	3 (6,7)	1 (2,1)	3 (7,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (4,0)
Бактеріальний вагіноз	5 (10,2) *	15 (33,3)	5 (10,4) *	8 (20,5)	3 (8,3)	3 (9,4)	0 (0,0)
Вагініт	6 (12,2) *	11 (24,4)	2 (4,2) *	7 (17,9)	3 (8,3)	4 (12,5)	4 (8,0)
Безсимптомна бактеріурія	4 (8,2)	6 (13,3)	4 (8,3)	3 (7,7)	2 (6,3)	2 (6,3)	3 (6,0)

Примітки: * – статистично достовірні відмінності порівняно з КГ (p<0,05); * – статистично достовірні відмінності між підгрупами А і Б.

підгрупа IA – 10 (20,4%), підгрупа IB – 18 (40,0%); p<0,05), у вагітних II групи – геморагічним синдромом (II група до лікування – 20 (51,3%), підгрупа IIA – 4 (8,3%), підгрупа IB – 10 (25,6%); p<0,05).

Застосування ранньої санації статевих шляхів сприяло достовірному зменшенню випадків безсимптомної бактеріурії у вагітних підгруп IA та IB (I група до лікування – 20 (21,3%), підгрупа IA – 7 (14,3%), підгрупа IB – 13 (28,8%); p<0,05, II група до лікування – 18 (20,7%), підгрупа IIA – 6 (12,5%), підгрупа IB – 8 (20,5%); p>0,05).

На особливу увагу у жінок ОГ заслуговував перебіг вагітності в II і III триместрах, адже розвиток патологічних станів та ускладнень гестації саме в цих термінах формують показники перинатальної захворюваності та смертності серед новонароджених (табл. 1).

На фоні призначення тривалої прогестеронової підтримки у поєднанні з магнієвим насиченням у вагітних підгруп IA та IIA відзначено достовірне зменшення кількості випадків загрозливих пізніх мимовільних викиднів (підгрупа IA – 8 (16,3%), підгрупа IB – 13 (28,9%); p<0,05; підгрупа IIA – 8 (16,7%), підгрупа IIB – 12 (30,7%); p<0,05), зниження загрози передчасних пологів (підгрупа IA – 6 (12,2%), підгрупа IB – 15 (33,3%), p<0,05; підгрупа IIA – 7 (14,6%), підгрупа IIB – 10 (25,6%); p<0,05) і, як наслідок, недостовірне зменшення кількості випадків істміко-цервікальної недостатності – ІЦН (підгрупа IA – 4 (8,2%), підгрупа

IB – 7 (14,3%), p<0,05; підгрупа IIA – 3 (6,3%), підгрупа IIB – 4 (10,3%); p<0,05).

Включення до запропонованого лікувального комплексу L-аргініну аспартату, омега-3 поліненасичених жирних кислот та ацетилсаліцилової кислоти у вагітних після застосування ДРТ сприяло достовірному зниженню кількості випадків плаценто-асоційованих ускладнень під час вагітності у II та III триместрах.

Так, серед вагітних підгруп IA та IIA відзначено достовірне зменшення кількості випадків плацентарної дисфункції (підгрупа IA – 7 (14,3%), підгрупа IB – 14 (31,1%), p<0,05; підгрупа IIA – 6 (12,5%), підгрупа IIB – 11 (28,2%), p<0,05) і, як наслідок, преєклампсії (підгрупа IA – 4 (8,2%), підгрупа IB – 12 (26,6%), p<0,05; підгрупа IIA – 3 (6,3%), підгрупа IIB – 12 (12,8%), p<0,05), синдрому затримки росту плода (підгрупа IA – 2 (4,1%), підгрупа IB – 7 (15,5%); p<0,05; підгрупа IIA – 2 (4,2%), підгрупа IIB – 6 (15,4%), p<0,05).

Використання патогенетично зумовленого підходу до санації піхви сприяло достовірному зменшенню випадків бактеріального вагінозу (підгрупа IA – 5 (10,2%), підгрупа IB – 15 (33,3%), p<0,05; підгрупа IIA – 5 (10,4%), підгрупа IIB – 8 (20,5%), p<0,05) та вагініту (підгрупа IA – 6 (12,2%), підгрупа IB – 11 (24,4%), p<0,05; підгрупа IIA – 2 (4,2%), підгрупа IIB – 7 (17,9%), p<0,05) у вагітних підгруп IA та IIA.

Оцінюючи результати повторного обстеження жінок з чоловічим фактором безпліддя, не відзначено

Ускладнення пологів обстежених жінок, абс. число (%)

Ускладнення	ОГ, n=249						КГ, n=50
	I група, n=94		II група, n=87		III група, n=68		
	Підгрупа IA, n=49	Підгрупа IB, n=45	Підгрупа IIA, n=48	Підгрупа IIB, n=39	Підгрупа IIIA, n=36	Підгрупа IIIB, n=32	
Дистрес плода	2 (4,1) *	10 (22,2) *	1 (2,1) *	11 (28,2) *	4 (11,1)	2 (6,3)	3 (6,0)
Клінічно вузький таз	6 (12,2)	8 (17,8)	5 (10,4)	6 (15,8)	2 (5,6)	2 (6,3)	2 (4,0)
Передчасний розрив плодових оболонок	5 (10,2) *	13 (28,9)	4 (8,3) *	14 (39,9) *	7 (19,4)	5 (15,6)	4 (8,0)
Аномалії пологової діяльності	6 (12,2)	10 (22,2)	3 (6,3)	8 (20,8)	4 (11,1)	7 (21,9)	5 (10,0)
Епізіо-, перінеорафія	8 (16,3)	16 (35,6)	7 (14,6) *	12 (30,8)	4 (11,1)	3 (9,4)	6 (12,0)
Ручна ревізія стінок порожнини матки	3 (6,1)	9 (20,0)	4 (8,3)	8 (20,5)	5 (13,9)	3 (9,4)	4 (8,0)
Кровотеча під час пологів	2 (4,1)	6 (13,3)	4 (8,3)	5 (12,8)	2 (5,6)	4 (12,5)	4 (8,0)
Кровотеча у післяпологовий період	3 (6,1)	8 (17,8)	5 (10,4)	7 (17,9)	2 (5,6)	3 (9,4)	3 (6,0)
Вакуум-екстракція плода	2 (4,1) *	8 (17,8)	2 (4,1) *	7 (17,9)	0 (0,0)	1 (3,1)	0 (0,0)
Кесарів розтин	6 (12,2) *	19 (42,2) *	5 (10,4) *	17 (43,6) *	6 (16,7)	4 (12,5)	7 (14,0)

Примітки: * – статистично достовірні відмінності порівняно з КГ ($p < 0,05$). * – статистично достовірні відмінності між підгрупами А і Б

достовірних відмінностей у структурі ускладнень вагітності напередодні та у динаміці лікування порівняно з жінками КГ, що дозволило вважати їх практично здоровими.

Суттєвим показником ефективності запропонованого лікувального комплексу є достовірне збільшення питомої ваги термінових пологів у жінок підгруп ІА та ІА. Так, у 46 (93,8%) жінок підгрупи ІА та у 46 (95,8%) жінок підгрупи ІА відбулись термінові пологи, у той час як серед жінок, яких спостерігали відповідно до стандартних підходів, кількість спонтанних пологів виявилась достовірно меншою (підгрупа ІБ – 30 (66,7%), підгрупа ІІБ – 28 (71,8%); $p < 0,05$).

Пролонгація вагітності до терміну фізіологічних пологів створювала сприятливі умови для завершення процесів соматичного внутрішньоутробного дозрівання плода.

У структурі передчасних пологів серед жінок підгруп ІА та ІА у 100% випадків відбулись пізні передчасні пологи у терміні гестації 34–36 тиж+6 днів (підгрупа ІА – 3 (100,0%), підгрупа ІБ – 8 (53,3%), $p < 0,05$; підгрупа ІА – 2 (100,0%), підгрупа ІІБ – 4 (36,4%), $p < 0,05$). Слід відзначити, що серед вагітних підгруп ІА та ІБ, яких спостерігали відповідно до стандартних підходів, відзначено 7 (46,7%) та 7 (63,6%) випадків ранніх передчасних пологів відповідно у терміні гестації 28–33 тиж+6 днів, що мали достовірну відмінність між собою ($p < 0,05$).

Розродження жінок досліджуваних груп здебільшого відбувалось через природні пологові шляхи. Частота розродження шляхом кесарева розтину серед вагітних, які отримували запропонований лікувальний комплекс, виявилась достовірно нижчою порівняно з жінками, яких спостерігали за стандартними підходами, і не мала відмінностей від показників вагітних ІІІ групи та КГ (підгрупа ІА – 6 (12,2%), підгрупа ІБ – 19 (42,2%), $p < 0,05$; підгрупа ІА – 5 (10,4%), підгрупа ІІБ – 17 (43,6%), $p < 0,05$; підгрупа ІІІА – 6 (16,7%), підгрупа ІІІБ – 4 (12,5%), КГ – 7 (14,0%), $p > 0,05$) (табл. 2).

Окремо слід відзначити, що на фоні запропонованого лікувального комплексу та психоемоційної корекції серед жінок підгруп ІА та ІА достовірно зменшилась кількість випадків патологічного преліментарного періоду: підгрупа ІА – 6 (12,2%), підгрупа ІБ – 16 (35,5%), $p < 0,05$; підгрупа ІА – 5 (10,4%), підгрупа ІІБ – 13 (33,3%), $p < 0,05$; підгрупа ІІІА – 3 (8,3%), підгрупа ІІІБ – 3 (9,4%), $p > 0,05$; КГ – 4 (8,0%).

Аналізуючи перебіг пологів (див. табл. 2), слід відзначити, що застосування запропонованого лікувального комплексу сприяло достовірному зменшенню кількості випадків передчасних розривів плодових оболонок (підгрупа ІА – 5 (10,2%), підгрупа ІБ – 13 (28,9%), $p < 0,05$; підгрупа ІА – 4 (8,3%), підгрупа ІІБ – 14 (39,9%), $p < 0,05$), а також недостовірному зменшенню кількості кровотеч під час пологів: підгрупа ІА – 2 (4,1%), підгрупа ІБ – 6 (13,3%), $p > 0,05$; підгрупа ІА – 4 (8,3%), підгрупа ІІБ – 5 (12,8%), $p > 0,05$; підгрупа ІІІА – 2 (5,6%), підгрупа ІІІБ – 4 (12,5%), $p > 0,05$; КГ – 4 (8,0%) та у післяпологовий період: підгрупа ІА – 3 (6,1%), підгрупа ІБ – 8 (17,8%), $p > 0,05$; підгрупа ІА – 5 (10,4%), підгрупа ІІБ – 7 (17,9%), $p > 0,05$; підгрупа ІІІА – 2 (5,6%), підгрупа ІІІБ – 3 (9,4%), $p > 0,05$; КГ – 3 (6,0%) і, як наслідок, недостовірному зниженню випадків ручної ревізії стінок порожнини матки: (підгрупа ІА – 3 (6,1%), підгрупа ІБ – 9 (20,0%), $p > 0,05$; підгрупа ІА – 4 (8,3%), підгрупа ІІБ – 8 (20,5%), $p > 0,05$; підгрупа ІІІА – 5 (13,9%), підгрупа ІІІБ – 3 (9,4%), $p > 0,05$; КГ – 4 (8,0%).

Середня маса тіла новонароджених від вагітних з підгруп ІА та ІБ достовірно перевищувала середню масу тіла новонароджених з підгруп ІА та ІІБ на 426,22±27,4 г та 387,42±31,2 г відповідно (підгрупа ІА – 3654,03±75,08 г, підгрупа ІБ – 3244,65±46,81 г, $p < 0,05$; підгрупа ІА – 3721,06±82,16 г, підгрупа ІІБ – 3327,61±38,71 г, $p < 0,05$) і практично не відрізнялась від середньої маси тіла новонароджених підгрупи ІІІА та КГ (підгрупа ІІІА – 3487,18±34,05 г, КГ – 3524,29±42,45 г; $p > 0,05$).

У вагітних підгруп ІА та ІБ, яких спостерігали відповідно до стандартних підходів, відзначено відповідно 3 (6,7%) та 5 (12,8) випадків народження дітей з низькою гестаційною масою тіла. У вагітних підгруп ІА, ІАА, ІІА, ІІБ та КГ випадків народження дітей з низькою гестаційною масою тіла не фіксували.

Аналізуючи результати оцінювання за шкалою Апгар, відзначено достовірно більшу кількість новонароджених від породіль підгруп ІА та ІБ, оцінених у 8–9 балів на першій хвилині після народження: підгрупа ІА – 41 (83,7%), підгрупа ІБ – 16 (35,6%), $p < 0,05$; підгрупа ІАА – 41 (85,4%), підгрупа ІІБ – 13 (33,3%), $p < 0,05$; підгрупа ІІА – 24 (66,7%), підгрупа ІІІБ – 18 (36,0%), $p < 0,05$; КГ – 45 (90,0%). У той самий час серед породіль підгруп ІА та ІБ відзначено достовірно більшу кількість новонароджених, оцінених у 7–6 балів на першій хвилині після народження: підгрупа ІА – 8 (16,3%), підгрупа ІБ – 29 (64,4%), $p < 0,05$; підгрупа ІАА – 7 (14,6%), підгрупа ІІБ – 26 (66,7%), $p < 0,05$; підгрупа ІІА – 12 (33,3%), підгрупа ІІІБ – 14 (43,8%), $p < 0,05$; КГ – 5 (10,0%).

На фоні впровадження запропонованого лікувального комплексу, який передбачав у тому числі й профілактику плаценто-асоційованих ускладнень, відзначено достовірно меншу кількість зареєстрованих випадків асфіксії легкого (підгрупа ІА – 6 (12,2%), підгрупа ІБ – 13 (28,9%), $p < 0,05$; підгрупа ІАА – 4 (8,3%), підгрупа ІІБ – 9 (23,1%), $p < 0,05$) та помірного (підгрупа ІА – 1 (2,0%), підгрупа ІБ – 10 (22,2%), $p < 0,05$; підгрупа ІАА – 3 (6,3%), підгрупа ІІБ – 9 (23,1%), $p < 0,05$) ступенів у новонароджених від породіль підгруп ІА та ІБ.

Оцінюючи патологічні стани новонароджених, слід зазначити, що у дітей від породіль підгруп, які отримували запропонований комплекс, у достовірно меншій кількості випадків діагностували:

- синдром дихальних розладів (підгрупа ІА – 1 (2,0%), підгрупа ІБ – 10 (22,2%), $p < 0,05$; підгрупа ІАА – 3 (6,3%), підгрупа ІІБ – 9 (23,1%), $p < 0,05$; підгрупа ІІА – 1 (2,8%), підгрупа ІІІБ – 1 (3,1%), $p > 0,05$),
- внутрішньощуночкові крововиливи (підгрупа ІА – 1 (2,0%), підгрупа ІБ – 5 (11,1%), $p < 0,05$; підгрупа ІАА – 1 (2,1%), підгрупа ІІБ – 6 (15,4%), $p < 0,05$),
- гіпоксично-ішемічну енцефалопатію (підгрупа ІА – 2 (4,1%), підгрупа ІБ – 8 (17,8%), $p < 0,05$; підгрупа ІАА – 2 (4,1%), підгрупа ІІБ – 9 (23,1%), $p < 0,05$),
- гестаційну незрілість (підгрупа ІА – 3 (6,1%), підгрупа ІБ – 15 (33,3%), $p < 0,05$; підгрупа ІАА – 2 (4,1%), підгрупа ІІБ – 11 (28,2%), $p < 0,05$),
- антенатальне інфікування (підгрупа ІА – 2 (4,1%), підгрупа ІБ – 10 (22,2%), $p < 0,05$; підгрупа ІАА – 3 (6,3%), підгрупа ІІБ – 12 (30,7%), $p < 0,05$).

У структурі транзиторних станів новонароджених серед дітей від породіль підгруп ІБ та ІІБ достовірно переважали токсична еритема (підгрупа ІА – 2 (4,1%), підгрупа ІБ – 10 (22,2%), $p < 0,05$; підгрупа ІАА – 1 (2,0%), підгрупа ІІБ – 6 (15,4%), $p < 0,05$) та жовтяниця новонароджених (підгрупа ІА – 4 (8,1%), підгрупа ІБ – 11 (24,4%), $p < 0,05$; підгрупа ІАА – 3 (6,3%), підгрупа ІІБ – 10 (25,6%), $p < 0,05$).

Необхідно відзначити, що у новонароджених від породіль підгруп ІА та ІАА спостерігався легкий ступінь перебігу жовтяниці, що вимагало проведення фототерапії. У 2 (4,4%) та 3 (6,3%) новонароджених від породіль підгруп ІА та ІІБ відповідно з метою лікування неонатальної жовтяниці використовували заміне переливання крові. Мастопатію новонароджених фіксували у 3 (6,7%) та 4 (10,4%) новонароджених від породіль підгруп ІА та ІІБ відповідно.

Позитивний ефект від запропонованого лікувального комплексу реалізувався за рахунок тривалого застосування препаратів прогестерону, призначаючи які, спиралась не лише на його токолітичний ефект, але й на його можливості забезпечувати сприятливі умови для формування адекватного епітеліального шару, необхідного для фізіологічної життєдіяльності та розмноження лактобактерій. Також, обираючи препарат прогестерону, приділяли увагу нейропротекторній та анксиолітичній дії, що є необхідним для формування та збереження домінанти вагітності, а також дозволяє нівелювати негативний вплив на психоемоційний стан вагітної.

Достовірно зниження частоти виникнення плаценто-асоційованих ускладнень реалізувалось за рахунок призначення L-аргініну аспартату, який чинить пряму антиоксидантну дію, що сприяє зменшенню концентрації основних продуктів пероксидного окиснення ліпідів. Призначаючи препарат у I триместрі вагітності, спиралась на його ефект, спрямований на зниження активації та адгезії лейкоцитів і тромбоцитів до ендотелію судин, що запобігає утворенню і розвитку атеросклеротичних бляшок, знижує синтез ендотеліну-1, який є потужним вазоконстриктором і стимулятором проліферації і міграції гладком'язових клітин судинної стінки. Це необхідно для процесу плацентациї та нормальної діяльності плаценти у I та на початку II триместра вагітності.

Також зменшенню кількості випадків плаценто-асоційованих ускладнень сприяло призначення омега-3 поліненасичених жирних кислот, які відіграють важливу роль у побудові та відновленні клітинних мембран, беруть участь у регуляції процесів запалення та проліферації та впливають на стан судинної стінки. Простациклін-3, який утворюється з омега-3 поліненасичених жирних кислот, вазодилатаційно впливає та знижує артеріальний тиск, а тромбоксан-3 справляє виражений антиагрегаційний ефект, що знижує опір у периферійному судинному руслі у матково-плацентарному і плодово-плацентарному комплексах.

ВИСНОВКИ

Ефективність запропонованого лікувального комплексу та комплексу психоемоційної корекції у вагітних після застосування допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ) підтверджується достовірно кращим перебігом I, II та III триместрів гестації, достовірно кращим перебігом пологів, що відображалось у збільшенні кількості випадків термінових пологів та зменшенні – ускладнень під час пологів та кесаревих розтинів.

Покращення перинатальних наслідків на фоні застосування запропонованого лікувального комплексу та комплексу психоемоційної корекції у новонародже-

них від породіль після застосування ДРТ підтверджується достовірно більшою масою тіла новонароджених, достовірно меншою кількістю новонароджених з низькою гестаційною масою тіла, достовірно вищою оцінкою за шкалою Апгар, достовірно меншою кількістю випадків патологічних та транзиторних станів.

Застосування запропонованого комплексу та циклів психоемоційної корекції дозволило достовірно скоротити середню тривалість перебування в стаціонарі серед породіль підгруп ІА та ІБ (підгрупа ІА – 3,2±0,5 доби, підгрупа ІБ – 4,3±0,5 доби; $p < 0,05$, підгрупа ІА – 3,1±0,4 доби, підгрупа ІБ – 4,1±0,5 доби,

$p < 0,05$; підгрупа ІІА – 3,0±0,5 доби, підгрупа ІІБ – 3,1±0,4 доби, $p < 0,05$; КГ – 3,1±0,4 доби). Усі новонароджені з підгруп ІА, ІА, ІІА, ІІБ та КГ виписані додому в один день з їхніми матерями. Серед новонароджених з підгруп ІБ та ІБ переведено на другий етап лікування 6 (13,3%) та 5 (12,8%) новонароджених відповідно.

Перспективи подальших досліджень. Опублікований матеріал є заключним етапом досліджень.

Конфлікт інтересів. Автори зазначають відсутність конфлікту інтересів.

Відомості про авторів

Вигівська Лілія Миколаївна – канд. мед. наук, докторантка, кафедра акушерства і гінекології № 3, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ. *E-mail: obstetrics.gyn3@nmu.ua*
ORCID: 0000-0001-8939-2239

Бенюк Василь Олексійович – д-р мед. наук, проф., завідувач, кафедра акушерства і гінекології № 3, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ. *E-mail: beniukdoc@gmail.com*
ORCID: 0000-0002-5984-3307

Олешко Віктор Федорович – канд. мед. наук, асистент, кафедра акушерства і гінекології № 3, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ. *E-mail: docolv@gmail.com*
ORCID: 0000-0003-2493-2892

Ковалюк Тетяна Володимирівна – канд. мед. наук, доц., кафедра акушерства і гінекології № 3, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ. *E-mail: tatyana7@meta.ua*
ORCID: 0000-0001-9339-881X

Усевич Ігор Анатолійович – канд. мед. наук, доц., кафедра акушерства і гінекології № 3, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ. *E-mail: 7870587@gmail.com*
ORCID: 0000-0001-5200-8184

Бенюк Світлана Василівна – канд. мед. наук, доц., кафедра акушерства і гінекології № 3, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ. *E-mail: sbenyuk@ukr.net*
ORCID: 0000-0003-4273-3934

Майданник Ігор Віталійович – канд. мед. наук, доц., кафедра акушерства і гінекології № 3, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ. *E-mail: maidannyk@nmu.ua*
ORCID: 0000-0003-0849-0406

Information about the authors

Vygivska Lilia M. – MD, PhD, Doctoral Student, Department of Obstetrics and Gynecology No. 3, O. O. Bogomolets National Medical University, Kyiv. *E-mail: obstetrics.gyn3@nmu.ua*
ORCID: 0000-0001-8939-2239

Beniuk Vasyi O. – MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology No. 3, O. O. Bogomolets National Medical University, Kyiv. *E-mail: beniukdoc@gmail.com*
ORCID: 0000-0002-5984-3307

Oleshko Viktor F. – MD, PhD, Assistant of Professor, Department of Obstetrics and Gynecology No. 3, O. O. Bogomolets National Medical University, Kyiv. *E-mail: docolv@gmail.com*
ORCID: 0000-0003-2493-2892

Kovaliuk Tetiana V. – MD, PhD, Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology No. 3, O. O. Bogomolets National Medical University, Kyiv. *E-mail: tatyana7@meta.ua*
ORCID: 0000-0001-9339-881X

Usevych Igor A. – MD, PhD, Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology No. 3, O. O. Bogomolets National Medical University, Kyiv. *E-mail: 7870587@gmail.com*
ORCID: 0000-0001-5200-8184

Beniuk Svitlana V. – MD, PhD, Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology No. 3, O. O. Bogomolets National Medical University, Kyiv. *E-mail: sbenyuk@ukr.net*
ORCID: 0000-0003-4273-3934

Maidannyk Igor V. – MD, PhD, Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology No. 3, O. O. Bogomolets National Medical University, Kyiv. *E-mail: maidannyk@nmu.ua*
ORCID: 0000-0003-0849-0406

ПОСИЛАННЯ

1. Beniuk VO, Vygivska LM, Maidannyk IV, Oleshko VF. Psycho-emotional state of women with spontaneous pregnancy and after use of assisted reproductive technologies. *Health Woman*. 2019;146(10):10-5. doi: 10.15574/HW.2019.146.10.
2. Vygivska LM, Maidannyk IV, Usevych IA, Oleshko VF, Manzhula L.V. The condition of utero-placental hemodynamics in pregnant women as a result of the assisted reproductive technologies application. *Sci Digest Assoc Obst Gynecol Ukr*. 2020;46(2):20-52. doi: 10.35278/2664-0767.2(46).2020.219467.
3. Vygivska LM, Beniuk VO, Maidannyk IV, Usevych IA, Lastovetska LD, Drupp Yu.G, et al. Possibilities of vaginal biotope correction in pregnant women after application of auxiliary reproductive technologies. *Reprod Endocrinol*. 2021;60(4):40-5. doi: 10.18370/2309-4117.2021.60.40-45.
4. Korchyńska OO, Sozanska MA, Bratasyuk NM, Andrashchikova S, Zhultakova S, Shlosserova A. A modern view of the problem of psychogenic infertility in a married couple. *Likars'ka Sprava*. 2020;5:6:29-41. doi: 10.31640/JVD.5-6.2020.
5. Khmil SV, Khmil MS. Modern methods of assisted reproductive technologies in infertility treatment: achievements and prospects. *Achiev Clin Experimental Med*. 2015;4:3-7. doi: 10.11603/1811-2471.2015.v24.i4.5796.
6. Adamson GD, Tabangin M, Macaluso M, de Mouzon J. The number of babies born globally after treatment with the assisted reproductive technologies (ART). *Fertil Steril*. 2013;100(3):42. doi: 10.1016/j.fertnstert.2013.07.1807.
7. Wang H, Han A, Jiang S, Cao D, Jiang Y, Sun L, et al. Homocysteine Level Related to Age Is Associated With Embryo Quality in Women Who Had IVF With Diminished Ovarian Reserve. *Front Reprod Health*. 2022;4:886277. doi: 10.3389/frph.2022.886277.
8. Banica AM, Popescu SD, Vladareanu S. Obstetric and Perinatal Complications Associated with Assisted Reproductive Techniques - Review. *Maedica (Bucur)*. 2021;16(3):493-8. doi: 10.26574/maedica.2020.16.3.493.
9. Ata B, Urman B. Thrombophilia and assisted reproduction technology-any detrimental impact or unnecessary overuse? *J Assist Reprod Genet*. 2016;33(10):1305-10. doi: 10.1007/s10815-016-0771-8.
10. Burgio S, Polizzi C, Buzzaccarini G, Laganà AS, Gullo G, Perricone G, et al. Psychological variables in medically assisted reproduction: a systematic review. *Prz Menopauzalny*. 2022;21(1):47-63. doi: 10.5114/pm.2022.114404.
11. Cavoretto P, Candiani M, Giorgione V, Inversetti A, Abu-Saba MM, Tiberio F, et al. Risk of spontaneous preterm birth in singleton pregnancies conceived after IVF/ICSI treatment: meta-analysis of cohort studies. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2018;51(1):43-53. doi: 10.1002/uog.18930.
12. Charlotte T, Didier B, Njamen T, Pierre N, Roger E, Henri E, et al. Pregnancies Outcome after Assisted Reproductive Technology: A Multicenter Case Control Study in a Low Income Setting Douala, Cameroon. *Open J Obst Gynecol*. 2021;11:720-31. doi: 10.4236/ojog.2021.116067.
13. da Silva SG, da Silveira MF, Bertoldi AD, Domingues MR, Dos Santos IDS. Maternal and child-health outcomes in pregnancies following Assisted Reproductive Technology (ART): a prospective cohort study. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2020;20(1):106. doi: 10.1186/s12884-020-2755-z.
14. Gorgui J, Sheehy O, Trasler J, Fraser W, Bérard A. Medically assisted reproduction and the risk of preterm birth: a case-control study using data from the Quebec Pregnancy Cohort. *CMAJ Open*. 2020;8(1):206-13. doi: 10.9778/cmajo.20190082.
15. Hu L, Du J, Lv H, Zhao J, Chen M, Wang Y, et al. Influencing factors of pregnancy loss and survival probability of clinical pregnancies conceived through assisted reproductive technology. *Reprod Biol Endocrinol*. 2018;16(1):74. doi: 10.1186/s12958-018-0390-6.
16. Madrazo-Cabo JM, León-Durán GA, Oliveros-Montiel A, Ledesma-Montes JA, Morales-González ID, Sedeño-Monge V. Complications in pregnancies achieved by assisted reproduction. *Gac Med Mex*. 2020;156(2):156-63. doi: 10.24875/GMM.M20000352.
17. Luke B, Gopal D, Cabral H, Stern JE, Diop H. Pregnancy, birth, and infant outcomes by maternal fertility status: the Massachusetts Outcomes Study of Assisted Reproductive Technology. *Am J Obstet Gynecol*. 2017;217(3):327.e1-327.e14. doi: 10.1016/j.ajog.2017.04.006.
18. Metwally M, Ledger WL. Long-term complications of assisted reproductive technologies. *Hum Fertil (Camb)*. 2011;14(2):77-87. doi: 10.3109/14647273.2011.580550.
19. Magdum M, Chowdhury AT, Begum N, Riya S. Types of Infertility and Its Risk Factors among Infertile Women: A Prospective Study in Dhaka City. *J Bioscience Med*. 2020;10:158-68. doi: 10.4236/jbm.2022.104014.
20. Ocal P, Ersoylu B, Cepni I, Guralp O, Atakul N, Irez T, et al. The association between homocysteine in the follicular fluid with embryo quality and pregnancy rate in assisted reproductive techniques. *J Assist Reprod Genet*. 2012;29(4):299-304. doi: 10.1007/s10815-012-9709-y.
21. Ogawa S, Ota K, Takahashi T, Yoshida H. Impact of Homocysteine as a Preconceptional Screening Factor for In Vitro Fertilization and Prevention of Miscarriage with Folic Acid Supplementation Following Frozen-Thawed Embryo Transfer: A Hospital-Based Retrospective Cohort Study. *Nutrients*. 2023;15(17):3730. doi: 10.3390/nu15173730.
22. Purewal S, Chapman SCE, van den Akker OBA. A systematic review and meta-analysis of psychological predictors of successful assisted reproductive technologies. *BMC Res Notes*. 2017;10(1):711. doi: 10.1186/s13104-017-3049-z.
23. Carson SA, Amanda N. Kallen. Diagnosis and Management of Infertility. *JAMA*. 2021;326(1):65-76. doi: 10.1001/jama.2021.4788.
24. Serour GI. Early and late pregnancy and psychological complications after assisted reproductive technology. In: Jauniaux E, Rizk B, eds. *Pregnancy After Assisted Reproductive Technology*. Cambridge: Cambridge University Press; 2012, p. 72-81. doi: 10.1017/CBO9780511902604.007.
25. Strina I, Alviggi C, Rosa PD, Avino L, Amoroso R, Marrone Mascia MT, et al. Venous Thromboembolism (VTE) and Assisted Reproductive Technologies (ART): A Complex Relationship. Venous Thromboembolism (VTE) and Assisted Reproductive Technologies (ART): A Complex Relationship. *J Blood Lymph*. 2018;(8):1. doi: 10.4172/2165-7831.1000199.

Стаття надійшла до редакції 05.10.2023. – Дата першого рішення 12.10.2023. – Стаття подана до друку 16.11.2023

Роль гестагенів у лікуванні ендометріозу

Н. Я. Жилка, О. С. Щербінська

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

За світовими оцінками, поширеність ендометріозу коливається від 2 до 10% серед загального жіночого населення і до 50% – серед жінок із безпліддям. Тому принаймні у 190 млн жінок і дівчат-підлітків у всьому світі діагностовано це захворювання.

Ендометріоз, за доказовими даними, може виснажувати жінку фізично та емоційно, тим самим значно знижуючи якість її життя. Зокрема, больові симптоми впливають на якість життя, а також на низку видів діяльності та життєвих сфер, включаючи фізичне функціонування, повсякденну діяльність і соціальне життя, освіту та роботу, секс, інтимні відносини та інтимне партнерство, а також психічне здоров'я та емоційне благополуччя.

Дана патологія часто супроводжується безпліддям. Ендометріоз має соціальне значення у цілому, наприклад, через прямі та непрямі витрати на охорону здоров'я, які можна порівняти з іншими поширеними захворюваннями, такими, як цукровий діабет 2-го типу, ревматоїдний артрит і хвороба Крона.

Патогенез ендометріозу спонукає вчених до пошуку нових методів консервативного лікування. Одним із сучасних засобів, що дозволяють розширити клінічні можливості впливу на ендометріоз, є препарат з класу дієногесту. Значним чином на прихильність у спеціалістів щодо застосування дієногесту впливає розуміння його фармакокінетики. Після перорального вживання дієногест швидко і повністю всмоктується. Максимальна концентрація у сироватці крові досягається упродовж 1,5 години після одноразового перорального вживання і становить 47 нг/мл.

Біодоступність дієногесту досить висока і становить приблизно 91%. Його фармакокінетика залежить від дози у діапазоні доз 1–8 мг. Дієногест у дозі 2 мг/добу є ефективною альтернативою хірургічному втручанню для тривалого лікування ендометріозу, що добре переноситься і має низку важливих переваг перед комбінованими оральними контрацептивами. Крім того, наявні дані свідчать про те, що пацієнтки готові до можливих нерегулярних кровотеч, які часто виникають за вживання 2 мг дієногесту, оскільки препарат зменшує больові прояви ендометріозу.

У клінічній практиці важливими компонентами лікувальної тактики є консультування пацієнток щодо очікуваних побічних ефектів, оцінювання ефективності та безпеки кожного терапевтичного підходу і дотримання наявних рекомендацій стосовно надання індивідуальної допомоги відповідно до потреб та побажань кожної жінки. Отже, дієногест належить до стандарту лікування ендометріозу, входить до національних та світових клінічних протоколів як препарат першої лінії його лікування.

Ключові слова: ендометріоз, дієногест, поширеність, захворюваність, соціальна проблема, якість лікування.

The role of progestogens in the treatment of endometriosis

N. Ya. Zhyłka, O. S. Shcherbinska

According to global data the prevalence of endometriosis ranges from 2 to 10% among the general female population and up to 50% among women with infertility. Therefore, at least 190 million women and adolescent girls worldwide have been diagnosed with this disease.

Endometriosis, according to evidence, can exhaust a woman physically and emotionally, thereby significantly reducing her quality of life. In particular, pain symptoms affect quality of life and a range of activities and life domains, including physical functioning, daily activities and social life, education and work, sex, intimate relationships and intimate partnerships, and mental health and emotional well-being.

This pathology is often accompanied by infertility. Endometriosis has social importance in general, for example due to direct and indirect health care costs comparable to other common diseases such as type 2 diabetes, rheumatoid arthritis and Crohn's disease.

The pathogenesis of endometriosis prompts scientists to search for new methods of conservative treatment. One of the modern means that allow to expand the clinical possibilities of impact on endometriosis is a drug from the dienogest group. The commitment of specialists to the use of dienogest is significantly influenced by the understanding of its pharmacokinetics. After oral use, dienogest is quickly and completely absorbed. The maximum concentration in blood serum is reached within 1.5 hours after a single oral intake and is 47 ng/ml.

The bioavailability of dienogest is quite high and is approximately 91%. Its pharmacokinetics are dose-dependent in the dose range of 1–8 mg. Dienogest at a dose of 2 mg/day is an effective alternative to surgery for the long-term treatment of endometriosis, which is well tolerated and has a number of important advantages over combined oral contraceptives. In addition, the available data indicate that patients are ready for possible irregular bleeding, which often occurs with the use of 2 mg of dienogest, since the drug reduces the painful manifestations of endometriosis.

In clinical practice, important components of treatment management are counseling patients about expected side effects, evaluating the effectiveness and safety of each therapeutic approach, and following existing recommendations regarding the provision of individual care in accordance with the needs and wishes of each woman. Therefore, dienogest belongs to the standard of treatment of endometriosis, it is included in national and world clinical protocols as a drug of the first line of its treatment.

Keywords: endometriosis, dienogest, prevalence, morbidity, social problem, quality of treatment.

Мета роботи: висвітлення актуальності проблеми ендометріозу та визначення нових можливостей його ефективного лікування.

У ході дослідження використані бібліосемантичний, аналітичний та клінічний методи.

Генітальний ендометріоз – доброякісне гормонозалежне захворювання, основою якого є наявна гетеротопія ендометрія на тлі порушення функції гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникової системи, імунного дисбалансу за генетичної схильності [1–4].

На сьогодні вченими ендометріоз розглядається як хронічне запальне захворювання, що визначається як наявність ендометрійподібної тканини поза маткою. Утворення та ріст такої ендометріодної тканини є естрогензалежними, тому це здебільшого спостерігається у жінок репродуктивного віку, хоча клінічні наслідки ендометріозу та його лікування можуть тривати навіть після настання менопаузи [1, 5].

Точні дані щодо поширеності ендометріозу невідомі, але світові оцінки коливаються від 2 до 10% серед загального жіночого населення і до 50% – серед безплідних жінок. Тому, за оціночними даними, принаймні 190 млн жінок і дівчат-підлітків у всьому світі страждають від цього захворювання [6, 7].

Доведено, що ендометріоз може виснажувати жінку фізично та емоційно, тим самим значно знижуючи якість її життя [8]. І хоча не всі жінки з ендометріозом мають симптоми: біль, пов'язаний з ендометріозом, або безпліддя, що є клінічною ознакою захворювання, він уражує не лише жінок з ендометріозом, а й їхніх партнерів у сім'ї [5, 9]. Було встановлено, що ендометріоз, зокрема больові симптоми, впливають на якість життя, на низку видів діяльності та життєвих сфер, включаючи фізичне функціонування, повсякденну діяльність і соціальне життя, освіту та роботу, секс, інтимні відносини та інтимне партнерство, а також психічне здоров'я та емоційне благополуччя.

Нарешті, ендометріоз має соціальне значення у цілому, наприклад, через прямих та непрямі витрати на охорону здоров'я, які можна порівняти з іншими поширеними захворюваннями, такими, як цукровий діабет 2-го типу, ревматоїдний артрит і хвороба Крона [10].

Незважаючи на все, наведене вище, на сьогодні все ще існує великий діагностичний проміжок між появою симптомів і встановленням правильного діагнозу у середньому від 8 до 12 років [5]. Терапевтичні варіанти варіюються від зменшення симптомів болю та покращення перспектив фертильності за допомогою гормонального зниження рівня ендogenous естрогену, проапоптозної та протизапальної дії на ендометріодну тканину, хірургічного видалення або деструкції ендометріодних уражень і розділення спайок до лікування хронічних больових синдромів. Все ще існує значна клінічна потреба у покращенні багатьох аспектів діагностики захворювання та усуненні симптомів, пов'язаних з ендометріозом, повільно збільшується кількість досліджень, у яких знайдено підставу для використання наведених вище рекомендацій.

Генітальна форма ендометріозу є найбільш поширеною (92–94%), екстрагенітальну локалізацію ендометріозу виявляють у 6–8% випадків [4]. Результати

генетичних досліджень свідчать про те, що імовірність розвитку ендометріозу у 3–10 разів вище серед родичів першого ступеня споріднення порівняно з жінками групи контролю. Підвищення числа пологів, подовжені цикли зменшують імовірність розвитку ендометріозу, тоді як відсутність пологів, зниження фертильності і подовження інтервалів між вагітностями пов'язані зі збільшенням ризику ендометріозу.

Найвищу частоту ендометріозу відзначають серед жінок, які зазнають лапароскопічних втручань з метою виявлення причин безпліддя і тазового болю (ендометріоз діагностують у 20–50% випадків). Значне розширення діапазону проявів ендометріозу порівняно з раніше існуючими характеристиками пов'язане, зокрема, з підвищенням частоти діагностування даної патології.

Статистичних даних щодо поширеності та захворюваності на ендометріоз в Україні нами не знайдено.

За даними європейських вчених, ендометріоз на сьогодні визнано однією з основних проблем сучасної гінекології, що стоїть перед науковцями [11]. Актуальність її пов'язана не лише зі значними показниками захворюваності та поширеності ендометріозу у жінок різних вікових груп, а й із негативним впливом на реалізацію репродуктивної функції. Відповідно до сучасних даних, у понад 40% жінок, які страждають на ендометріоз, діагностують безпліддя.

Крім того, ендометріоз значно знижує якість життя, оскільки асоціюється з такими симптомами, як біль внизу живота, болісні менструації, біль під час статевих актів та інфертильність. Ведення пацієнток з ендометріозом включає численні аспекти, від діагностики до лікування.

Серед сучасних методів лікування ендометріозу медикаментозний метод вважається пріоритетним порівняно з хірургічним, який вважається у певних випадках безальтернативним, хоча найчастіше супроводжується медикаментозною підтримкою.

Патогенез ендометріозу спонукає вчених до пошуку нових методів консервативного лікування. Роль статевих гормонів у патогенезі ендометріозу вже доведено [12, 13]. Незважаючи на те що рекомендації та методологічна якість настанов щодо ендометріозу суттєво відрізняються, багато настанов сходяться на тому, що цей хронічний стан потребує тривалого медикаментозного лікування, незважаючи на наявність варіантів хірургічного лікування. Усунення симптомів є основною метою лікування ендометріозу [14].

Прогестини рекомендовано як гормональну терапію першої лінії для лікування болю, пов'язаного з ендометріозом, і вони можуть мати переваги порівняно з іншими варіантами лікування [15].

Прогестин дієногест належить до прогестину четвертого покоління, який вперше отримав схвалення для лікування ендометріозу у Європейському Союзі у 2009 р. у дозі 2 мг на добу [16, 17]. Дієногест зв'язується з рецептором прогестерону і за постійного вживання пригнічує системну секрецію гонадотропіну та чинить місцеву антипроліферативну та протизапальну дію на ендометріодні ураження [15].

Ці антипроліферативні та антиангіогенні властивості сполуки відрізняють дієногест від інших прогестинів

того самого класу. Ураховуючи хронічний характер захворювання, медикаментозне лікування ендометріозу має збалансувати клінічну ефективність і полегшення симптомів із прийнятним довгостроковим профілем безпеки.

Дієногест є прогестагеном, отриманим з джерела 19-нортестостерону, але на відміну від інших прогестинів того самого джерела, він має ціанометильну групу замість ацетиленової групи у положенні 17a. Отже, дієногестрел поєднує переваги похідної 19-нортестостерону, такі, як короткий період напіврозпаду, потужне інгібування ендометрія та високу біодоступність, з перевагами прогестерону, такими, як антиандрогенна активність і помірне пригнічення лютеїнізуючого і фолікулостимулювального гормонів.

Дієногест активує апоптоз головним чином шляхом інгібування ядерного транскрипційного сигнального шляху ендометрія [2, 16–28]. Крім того, дієногест знижує активність антиапоптичних факторів, таких, як В-лімфоцити (Bcl-2, Bcl-XL), і додатково сприяє апоптозу ектопічних клітин ендометрія. Клінінг продемонстрував, що дієногест має сильний ефект щодо трансформації ендометрія з базовою товщиною 10 мм, яка зменшилася до 4,0–4,5 мм після лікування дієногестом, а різні дози дієногесту (навіть 0,5 мг/добу) мали подібні ефекти під час лікування.

Інші традиційні прогестини вимагають високих доз для ефективного лікування ендометріозу, а дієногест у 17–34 рази ефективніший за інші синтетичні прогестини у трансформації ендометрія.

Одним із сучасних підходів, що дозволяють розширити клінічні можливості впливу на ендометріоз, є лікування препаратом з класу дієногесту — Вігест-КВ від відомого українського виробника АТ «Київський вітамінний завод». Дієногест є похідною речовиною нортестостерону без андрогенної активності і з певною антиандрогенною активністю, що становить приблизно одну третину активності ципротерону ацетату.

Дієногест зв'язується з рецепторами прогестерону у матці людини тільки з 10% відносною афінністю [29, 35]. Незважаючи на низьку афінність до рецепторів прогестерону, дієногест справляє сильний прогестогенний ефект *in vivo*. Дієногест не проявляє значної андрогенної, мінералокортикоїдної або глюкокортикоїдної активності *in vivo*.

Дієногест впливає на ендометріоз, зменшуючи ендогенне продукування естрадіолу і, отже, пригнічуючи трофічні ефекти естрадіолу на еутопічний та ектопічний ендометрій [29, 35]. При безперервному застосуванні дієногесту сприяє утворенню гіпоестрогенного, гіпергестагенного ендокринного середовища, що зумовлює початкову децидуалізацію тканини ендометрія з подальшою атрофією ендометріюїдних вогнищ [29, 35].

Діючою речовиною є 2 мг мікронізованого дієногесту в 1 таблетці. Допоміжними речовинами слугують лактоза, моногідрат; повідон К30, крохмаль прежелатинізований кукурудзяний, магнію стеарат, целюлоза мікрокристалічна; кросповідон (тип А), кремнію діоксид колоїдний безводний [29, 35].

Стандартного визначення «довготривалості» лікування ендометріозу на сьогодні немає, і застосування

дієногесту у дозі 2 мг/добу було затверджено Програмою клінічного розвитку, яка включала дослідження тривалістю до 15 міс [30].

Було проведено декілька інтервенційних досліджень з вивчення тривалості лікування понад 15 міс, отримані підтверджувальні докази на користь довгострокового лікування дієногестом. Результати цих досліджень свідчать, що вживання дієногесту протягом 5 років є ефективним для запобігання рецидиву захворювання та/або його симптомів після хірургічного втручання, а також зменшує біль, пов'язаний із ендометріозом.

Було проведено низку проспективних спостережливих досліджень з вивчення довготривалого лікування дієногестом у дозі 2 мг/добу у жінок із ендометріозом, включаючи дослідження VIPOS та ENVISIOeN VIPOS – постмаркетингове дослідження, проведене у шести європейських країнах з метою оцінювання безпеки дієногесту та інших гормональних методів лікування ендометріозу. Загалом у дослідженні до 7 років спостерігали за 27 740 жінками (NCT01266421). ENVISIOeN – поліцентрове дослідження з оцінювання ефективності дієногесту у поліпшенні якості життя за участю більш ніж 800 жінок і тривалістю понад 2 роки (NCT02425462).

Установлено, що лікування 54 жінок дієногестом у дозі 2 мг/добу тривалістю до 24 міс асоціювалося зі значним покращенням фізичних, психічних, соціальних, емоційних і загальних показників здоров'я порівняно з вихідними значеннями [31]. Аналогічним чином було зафіксовано значне підвищення якості життя у 63 жінок, які отримували комбінований оральний контрацептив із 2 мг/30 мкг етинілестрадіолу у безперервному режимі протягом 6 міс. Значне покращення статевої функції та підвищення щомісячної частоти статевого акту також спостерігалось після лікування дієногестом 2 мг/добу, при цьому поліпшення відзначали вже через 6 міс після початку лікування.

Загальний профіль безпеки дієногесту свідчить про те, що він добре переноситься пацієнтками з ендометріозом [30, 32–34]. У підсумковому аналізі чотирьох клінічних досліджень відзначений сприятливий профіль безпеки дієногесту у дозі 2 мг/добу тривалістю до 65 тиж. Найпоширенішими побічними ефектами були головний біль, дискомфорт у грудних залозах, пригнічений настрій та акне, кожен з яких виник менш ніж у 10% пацієнток. Побічні ефекти були переважно легкої і помірної інтенсивності й асоціювалися з низькими показниками припинення терапії. Застосування дієногесту протягом 5 років також продемонструвало сприятливий профіль безпеки та переносимості [32–34].

Перевага при вживанні 2 мг дієногесту порівняно з плацебо була продемонстрована у процесі тримісячного дослідження з участю 198 пацієнток з ендометріозом [29, 35]. Біль у ділянці малого таза, пов'язаний з ендометріозом, вимірювали за допомогою візуальної аналогової шкали (0–100 мм). Через 3 міс терапії дієногестом у дозі 2 мг була продемонстрована статистично значуща різниця порівняно з плацебо ($D = 12,3$ мм; 95% довірчий інтервал (ДІ): 6,4–18,1; $p < 0,0001$) та клінічно значуще зменшення болю порівняно з початковим рівнем (середнє зменшення становило $27,4 \pm 22,9$ мм).

Через 3 міс лікування у 37,3% пацієток, які отримували дієногест 2 мг (плацебо: 19,8%), було досягнуто зменшення вираженості болю у ділянці малого таза, що був пов'язаний з ендометріозом, на 50% або більше без відповідного підвищення дози супутнього знеболювального засобу; зменшення вираженості болю у ділянці малого таза, пов'язаного з ендометріозом, на 75% або більше (також без відповідного підвищення дози супутнього знеболювального засобу) було досягнуто у 18,6% пацієток, які отримували дієногест 2 мг (плацебо: 7,3%). Відкрите продовження цього дослідження продемонструвало безперервне зменшення вираженості пов'язаного з ендометріозом болю у ділянці таза при лікуванні тривалістю до 15 міс.

Результати плацебо-контрольованих досліджень підтверджувалися даними, отриманими у ході шестимісячного активно контрольованого дослідження, порівняно з агоністом гонадотропін-рилізінг-гормону з участю 252 пацієток з ендометріозом. Три дослідження з участю 252 пацієток, які отримували дієногест по 2 мг на добу, продемонстрували істотне зниження ендометріодних уражень через 6 міс лікування [29, 35].

У ході невеликого дослідження ($n = 8$ на групу дозування) застосування дієногесту у дозі 1 мг на добу виявило відсутність овуляції через 1 міс терапії [29, 35]. Дієногест 2 мг не досліджували щодо контрацептивної ефективності у більших дослідженнях. Рівень ендогенного естрогену тільки помірно пригнічується під час лікування дієногестом 2 мг [29, 35].

Дотепер даних довгострокових досліджень щодо мінеральної щільності кісток (МЩК) і ризику переломів у пацієток, які застосовують дієногест 2 мг, немає [29, 35]. МЩК оцінювали у 21 дорослої пацієтки до та після 6 міс лікування дієногестом 2 мг. Зниження середнього показника МЩК виявлено не було у 29 пацієток, які отримували лейпрореліну ацетат, середнє зниження $4,04 \pm 4,84\%$ відзначено за той самий період (між групами воно становило 4,29%; 95% ДІ: 1,93–6,66; $p < 0,0003$).

Не спостерігалось значного впливу на стандартні лабораторні показники, у тому числі на результати аналізу крові, біохімічного аналізу крові, рівень печінкових ферментів, рівень ліпідів і HbA1C, під час лікування дієногестом 2 мг упродовж 15 міс ($n = 168$).

Безпеку дієногесту 2 мг щодо МЩК було досліджено у процесі клінічного дослідження протягом 12 міс за участю 111 пацієток підліткового віку (від 12 до <18 років) з клінічно підозрюваним або підтвердженим ендометріозом. Середня відносна зміна МЩК поперекового відділу хребта (L2–L4) від вихідних показників у 103 пацієток до закінчення лікування становила $-1,2\%$. Повторне вимірювання через 6 міс після закінчення лікування у підгрупі зі зниженими значеннями МЩК зафіксувало підвищення МЩК до $-0,6\%$ [29, 35].

1. Дані доклінічних досліджень не демонструють існування особливого ризику для людини на підставі стандартних досліджень токсичності при багаторазовому вживанні, генотоксичності, канцерогенної дії та токсичного впливу на репродуктивну функцію [35–37]. Проте слід брати до уваги, що статеві стероїди можуть сприяти росту певних гормонозалежних тканин та пухлин [29, 35].

2. Значним чином на прихильність у спеціалістів щодо застосування дієногесту впливає розуміння його фармакокінетики [29, 35]. Після перорального вживання дієногесту швидко і повністю всмоктується. Максимальна концентрація у сироватці крові досягається упродовж 1,5 години після одноразового перорального застосування і становить 47 нг/мл. Біодоступність дієногесту досить висока і становить приблизно 91%. Фармакокінетика дієногесту залежить від дози у діапазоні 1–8 мг [29, 35].

Вігест-КВ зв'язується із сироватковим альбуміном та не зв'язується із глобуліном, що зв'язує статеві стероїди, або глобуліном, що зв'язує кортикоїди [29, 35]. Лише 10% від загальної концентрації дієногесту у сироватці крові знаходяться у вигляді вільного стероїду, 90% – неспецифічно зв'язані з альбуміном. Очевидний об'єм розподілу дієногесту становить 40 л. Дієногест повністю метаболізується відомими шляхами метаболізму стероїдів з утворенням переважно ендокринологічно неактивних метаболітів.

На підставі досліджень *in vitro* та *in vivo* CYP3A4 є головним ферментом [29, 35], залученим до метаболізму дієногесту. Ці метаболіти дуже швидко виводяться з плазми у такий спосіб, що домінуючим метаболітом у плазмі крові є дієногест у незміненому вигляді. Плазмовий кліренс становить 64 мл/хв [29, 35].

Рівень Вігесту-КВ у сироватці крові знижується двофазно з періодом напіввиведення, що становить 9–10 год [29, 35]. Дієногест виводиться у формі метаболітів із сечею та калом у співвідношенні приблизно 3:1 після перорального вживання у дозі 0,1 мг/кг. Період напіввиведення метаболітів із сечею становить приблизно 14 год. Після перорального вживання 86% уведеної дози виводиться з організму у межах 6 діб, більша частина цієї кількості виводиться у перші 24 год, головним чином із сечею [29, 35].

Щодо стану рівноваги, то фармакокінетика дієногесту не залежить від рівня стероїдів. При щоденному вживанні концентрація речовини у сироватці крові зростає в 1,24 раза, досягаючи рівноважного стану через 4 доби застосування. Фармакокінетика дієногесту після повторного застосування може бути передбачена на підставі даних щодо фармакокінетики однієї дози [29, 35].

Клінічні характеристики

Показанням до використання Вігесту-КВ є лікування ендометріозу.

Противоказання. Лікарський засіб Вігест-КВ не слід застосовувати у разі наявності будь-якого із зазначених нижче станів або захворювань. Ця інформація частково отримана на підставі застосування інших препаратів, що містять тільки прогестаген. Вживання препарату слід негайно припинити, якщо будь-який із цих станів або захворювань виникає вперше під час застосування лікарського засобу Вігест-КВ [29, 35, 38–40]:

- Венозна тромбоемболія в активній формі.
- Наявність або кардіоваскулярних захворювань або відомості про них в анамнезі (наприклад інфаркт міокарда, цереброваскулярна патологія, ішемічна хвороба серця).
- Цукровий діабет з ураженням судин.

- Наявність тяжких захворювань печінки або відомості про них в анамнезі, поки показники функції печінки не повернуться до норми.
- Наявність пухлин печінки або відомості про них в анамнезі (доброякісні або злоякісні).
- Діагностовані злоякісні пухлини, залежні від рівня статевих гормонів, або такі, що викликають підозру щодо злоякісності.
- Вагінальна кровотеча нез'ясованої етіології.
- Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якого з компонентів даного лікарського засобу [29, 35].

Не менш значущим критерієм прихильності як спеціалістів, так і пацієнок до застосування Вігест-КВ є дози препарату [29]. Необхідно вживати по 1 таблетці щодня без перерви у його застосуванні, приблизно в один і той самий час, запиваючи невеликою кількістю рідини. Таблетки можна вживати незалежно від споживання їжі. Їх слід вживати регулярно, незалежно від менструальної кровотечі. Як тільки таблетки з однієї упаковки закінчилися, починати використовувати таблетки з наступної упаковки, не роблячи перерви у застосуванні лікарського засобу.

На сьогодні відсутній досвід лікування препаратом Вігест-КВ пацієнок з ендометріозом довше 15 міс. Використання препарату можна розпочати у будь-який день менструального циклу. Вживання будь-яких гормональних контрацептивів слід припинити перед початком терапії препаратом Вігест-КВ. Якщо є необхідною контрацепція, слід додатково застосовувати негормональний метод запобігання вагітності (наприклад бар'єрний метод).

У разі пропуску вживання таблетки, блювання та/або діареї (які виникли у межах 3–4 год після використання таблетки) ефективність препарату Вігест-КВ може зменшитися. У разі пропуску вживання однієї або кількох таблеток 1 таблетку слід вжити, як тільки жінка згадає про це, а наступну – за призначенням. Таблетку, що не всмокталася через блювання або діарею, слід аналогічно замінити на іншу таблетку [29, 35].

Побічні реакції найчастіше розвиваються протягом перших місяців після початку застосування Вігест-КВ і зникають у процесі лікування. Можуть спостерігатися зміни характеру менструальних кровотеч, такі, як кровомазання, нерегулярні кровотечі або аменорея [29, 35]. Побічними реакціями, про які найчастіше повідомлялося під час лікування дієногестом по 2 мг, є головний біль (9,0%), біль у грудних залозах (5,4%), пригнічений настрій (5,1%) та акне (5,1%).

У більшості пацієнок, які отримували дієногест по 2 мг, спостерігалася зміна характеру менструальних кровотеч. Характер менструальних кровотеч оцінювали систематично, використовуючи щоденники пацієнок, та аналізували із застосуванням методу ВООЗ протягом 90-денного звітного періоду. Протягом перших 90 днів лікування дієногестом по 2 мг спостерігали такий характер кровотеч (n = 290; 100%): аменорея (1,7%), нечасті кровотечі (27,2%), часті кровотечі (13,4%), нерегулярні кровотечі (35,2%), тривалі кровотечі (38,3%), нормальна менструальна кровотеча, тобто жодна з попередніх категорій (19,7%).

Протягом четвертого референтного періоду спостерігали такий характер кровотеч (n = 149; 100%): аменорея (28,2%), нечасті кровотечі (24,2%), часті кровотечі (2,7%), нерегулярні кровотечі (21,5%), тривалі кровотечі (4,0%), нормальна менструальна кровотеча, тобто яка не належить до жодної з попередніх категорій (22,8%).

Зміни характеру менструальних кровотеч лише іноді описані як побічні реакції у пацієнок. Побічні реакції відповідно до класифікації MedDRA (MedDRA SOCs), про які повідомлялося під час лікування дієногестом, та їхня частота. У межах кожної групи побічні ефекти зазначені у порядку зниження частоти: часто (від $\geq 1/100$ до $< 1/10$) і нечасто (від $\geq 1/1000$ до $< 1/100$). Частота визначена на підставі об'єднаних даних чотирьох клінічних досліджень.

З боку системи крові та лімфатичної системи: нечасто – анемія.

Метаболізм та порушення обміну речовин: часто – підвищення маси тіла; нечасто – зниження маси тіла, підвищений апетит.

З боку психіки: часто – пригнічений настрій, порушення сну, нервозність, зниження лібідю, зміни настрою; нечасто – занепокоєння, депресія, лабільність настрою.

З боку нервової системи: часто – головний біль, мігрень; нечасто – порушення вегетативної регуляції, порушення уваги.

З боку органів зору: нечасто – сухість очей.

З боку органів слуху та вестибулярного апарату: нечасто – дзвін у вухах.

З боку серця: нечасто – неспецифічні циркуляторні розлади, посилене серцебиття.

З боку судин: нечасто – артеріальна гіпотензія.

З боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння: нечасто – диспное.

З боку травного тракту: часто – нудота, біль у животі, метеоризм, здуття живота, блювання; нечасто – діарея, закріп, дискомфорт у черевній порожнині, запалення травного тракту, гінгівіт.

З боку шкіри та підшкірної клітковини: часто – акне, алопеція; нечасто – сухість шкіри, гіпергідроз, свербіж, гірсутизм, оніхоклазія, лупа, дерматит, порушення росту волосся, реакції фоточутливості, зміни пігментації.

З боку опорно-рухової системи та сполучної тканини: часто – біль у спині; нечасто – біль у кістках, м'язові судоми, біль у кінцівках, відчуття тяжкості у кінцівках.

З боку нирок та сечовидільної системи: нечасто – інфекція сечовивідних шляхів.

З боку репродуктивної системи та грудних залоз: часто – дискомфорт у грудних залозах, кіста яєчників, приливи, маткові/вагінальні кровотечі, у тому числі кровомазання; нечасто – вагінальний кандидоз, сухість вульви та піхви, виділення зі статевих органів, біль у ділянці малого таза, атрофічний вульвовагініт, збільшення грудних залоз, кістозно-фіброзні захворювання грудних залоз, нагрудання грудних залоз.

Загальні розлади та місцеві реакції: часто – астеничні стани, дратівливість; нечасто – набряк.

Спостерігалось також зниження мінеральної щільності кісткової тканини (МЩКТ). У ході досліджень за участю 111 пацієнок підліткового віку (від 12 до <18 років), які отримували терапію із застосуван-

ням дієногесту по 2 мг, 103 пацієнткам вимірювали МЩКТ. У близько 72% учасниць дослідження спостерігалось зниження МЩКТ поперекового відділу хребта (L2–L4) після 12 міс застосування [29, 35].

ВИСНОВКИ

Ендометріоз є хронічним захворюванням, при цьому має превалювати медикаментозне лікування. Хірургічні втручання слід мінімізувати та уникати їх, якщо у цьому немає потреби. Дієногест у дозі 2 мг/добу є ефективною альтернативою хірургічному втручанню для тривалого лікування ендометріозу, що добре переноситься і має низку важливих переваг перед комбінованими оральними контрацептивами. Крім того, наявні дані свідчать про те, що пацієнтки готові до можливих нерегулярних кровотеч, які часто виникають при вживанні 2 мг дієногесту, оскільки препарат зменшує больові прояви ендометріозу.

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: zhyllka.nadya@gmail.com*
ORCID: 0000-0003-0732-1141

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

Information about the authors

Zhyllka 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: zhyllka.nadya@gmail.com*
ORCID: 0000-0003-0732-1141

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

ПОСИЛАННЯ

- Kim MR, Chapron C, Römer T, Aguilar A, Chalermchokcharoenkit A, Chatterjee S, et al. Clinical Diagnosis and Early Medical Management for Endometriosis: Consensus from Asian Expert Group. *Healthcare (Basel)*. 2022;10(12):2515. doi: 10.3390/healthcare10122515.
- Gladchuk IZ, Rozhkovska NM, Sytnikova VO. Features of the clinical course and pathomorphological picture of ovarian endometriosis and adenomyosis in women of reproductive age. *Reprod Endocrinol*. 2022;65(3):87-92.
- Medvedev MV, Pokrovenko DA. A modern view of the etiology, pathogenesis and diagnostic possibilities of external genital endometriosis (literature review). *Med Perspectives*. 2019;24(1):21-30.
- Ministry of Health of Ukraine. On the approval of the unified clinical protocol of primary, secondary (specialized) and tertiary (highly specialized) medical care «Tactics of management of patients with genital endometriosis». Order No. 319. 2016 April 04. Kyiv: State Expert Center; 2016. 41 p.
- Dolińska W, Draper H, Othman L, Thompson C, Girvan S, Cunningham K, et al. Accuracy and utility of blood and urine biomarkers for the noninvasive diagnosis of endometriosis: a systematic literature review and meta-analysis. *Fertil Steril Rev*. 2023;4(2):116-30. doi: 10.1016/j.xfnr.2022.12.001.
- Zondervan KT, Becker CM, Missmer SA. Endometriosis. *N Engl J Med*. 2020;382(13):1244-56. doi: 10.1056/NEJMr1810764.
- Eisenberg VH, Weil C, Chodick G, Shalev V. Epidemiology of endometriosis: a large population-based database study from a healthcare provider with 2 million members. *BJOG*. 2018;125(1):55-62. doi: 10.1111/1471-0528.14711.
- Chauvet P, Guiguet-Auclair C, Compoutour A, Denouël A, Gerbaud L, Canis M, et al. Feelings and expectations in endometriosis: Analysis of open comments from a cohort of endometriosis patients. *J Gynecol Obstet Hum Reprod*. 2018;47(7):281-7. doi: 10.1016/j.jogoh.2018.05.010.
- Ramin-Wright A, Schwartz ASK, Ger-aedts K, Rauchfuss M, Wöfler MM, Haerberlin F, et al. Fatigue - a symptom in endometriosis. *Hum Reprod*. 2018;33(8):1459-65. doi: 10.1093/hum-rep/dey115.
- Zondervan KT, Becker CM, Koga K, Missmer SA, Taylor RN, Viganò P. Endometriosis. *Nat Rev Dis Primers*. 2018;4(1):9. doi: 10.1038/s41572-018-0008-5.
- European Society of Human Reproduction and Embryology. ESHRE Guideline Endometriosis [Internet]. ESHRE. 2022. 192 p. Available on: <https://www.eshre.eu/Guideline/Endometriosis>.
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Endometriosis: diagnosis and management [Internet]. London: NICE; 2017. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng73>.
- Hirsch M, Begum MR, Paniz E, Barker C, Davis CJ, Duffy JMN. Diagnosis and management of endometriosis: a systematic review of international and national guidelines. *BJOG*. 2018;125(5):556-64. doi: 10.1111/1471-0528.14838.
- Ferrero S, Evangelisti G, Barra F. Current and emerging treatment options for endometriosis. *Expert Opin Pharmacother*. 2018;19(10):1109-25. doi: 10.1080/14656566.2018.1494154.
- Murji A, Biberoğlu K, Leng J, Mueller MD, Römer T, Vignali M, et al. Use of dienogest in endometriosis: a narrative literature review and expert commentary. *Curr Med Res Opin*. 2020;36(5):895-907. doi: 10.1080/03007995.2020.1744120.
- Paulo Leonardo-Pinto J, Laguna Benetti-Pinto C, Angerame YD. When Solving Dyspareunia Is Not Enough to Restore Sexual Function in Women With Deep Infiltrating Endometriosis Treated With Dienogest. *J Sex Marital Ther*. 2019;45(1):44-9. doi: 10.1080/0092623X.2018.1474411.
- Barra F, Scala C, Ferrero S. Current understanding on pharmacokinetics, clinical efficacy and safety of progestins for treating pain associated to endometriosis. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2018;14(4):399-415. doi: 10.1080/17425255.2018.1461840.
- Zheng Y, Ma R, Xu H, Wang L, Zhang L, Mao H, et al. Efficacy and safety of different subsequent therapies after fertility preserving surgery for endometriosis: A systematic review and network meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2023;102(31):e34496. doi: 10.1097/MD.00000000000034496.
- Ceccaroni M, Clarizia R, Liverani S, Donati A, Ceccarello M, Manzone M, et al. Dienogest vs GnRH agonists as

Dienogest Вігест-КВ

**Стандарт
лікування
ендометріозу¹**



- **Ефективне зменшення болю при ендометріозі²**
- **Достовірне зменшення кількості та розмірів вузликів ендометріозу²**
- **Добре переноситься при тривалому використанні²**

Реєстраційне посвідчення № UA/19230/01/01 від 23.02.2022. Наказ МОЗ України від 23.02.2022 р. № 360.
Інформація надана скорочено. З повною інформацією про препарат можна ознайомитися в інструкції для медичного застосування препарату.
Інформація про лікарський засіб призначена для розповсюдження серед медичних і фармацевтичних працівників на спеціалізованих семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики.
Виробник: АТ «КИЇВСЬКИЙ ВІТАМІННИЙ ЗАВОД».
Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності. 04073, Україна, м. Київ, вул. Копилівська, 38.



КИЇВСЬКИЙ ВІТАМІННИЙ ЗАВОД
Якість без компромісів!

- postoperative therapy after laparoscopic eradication of deep infiltrating endometriosis with bowel and parametrial surgery: a randomized controlled trial. *Gynecol Endocrinol.* 2021;37(10):930-3. doi: 10.1080/09513590.2021.1929151.
20. Mehdizadeh KA, Niakan G, Ebrahimipour M, Allahqoli L, Hassanlouei B, Gitas G, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study of the comparative effects of dienogest and the combined oral contraceptive pill in women with endometriosis. *Int J Gynaecol Obstet.* 2022;156(1):124-32. doi: 10.1002/ijgo.13677.
21. Zhou Y. Clinical efficacy of levonorgestrel intrauterine device in the treatment of endometriosis after laparoscopic surgery. *Chin J Clin Med.* 2018;46:39-43.
22. Niu H, Hou B, Wei J. Clinical efficacy of levonorgestrel-releasing intrauterine system in the treatment of endometriosis. *Mod Med Hyg.* 2018;34:415-7.
23. Dong X, Huang DM, Wang WL. Treatment of stage III/IV endometriosis with levonorgestrel intrauterine system combined with laparoscopy. *Chin J Fam Plann.* 2021;29:1114-6.
24. Li WM. Clinical analysis of dienogest combined with laparoscopic surgery in the treatment of moderate to severe endometriosis with infertility. *Jiangxi Med.* 2021;56:1047-55.
25. Huang ZQ, Huang XQ, Lin YQ. Effect of laparoscopic surgery combined with gonadotropin-releasing hormone agonist in the treatment of endometriosis. *Pract Gynecol Endocr Electron J.* 2021;8:18-21.
26. Sun M, Yang Z, Ruiqin LI. Clinical efficacy of laparoscopic surgery combined with triptorelin in the treatment of endometriosis and its effect on pregnancy rate. *J Clin Psychosom Dis.* 2021;28:40-4.
27. Vizzielli G, Cosentino F, Raimondo D, Turco LC, Vargiu V, Iodice R, et al. Real three-dimensional approach vs two-dimensional camera with and without real-time near-infrared imaging with indocyanine green for detection of endometriosis: A case-control study. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2020;99(10):1330-8. doi: 10.1111/aogs.13866.
28. Barra F, Scala C, Leone RMU, Ferrero S. Long-Term Administration of Dienogest for the Treatment of Pain and Intestinal Symptoms in Patients with Rectosigmoid Endometriosis. *J Clin Med.* 2020;9(1):154. doi: 10.3390/jcm9010154.
29. Ministry of Health of Ukraine. On state registration (re-registration) of medicinal products (medical immunobiological preparations) and amendments to registration materials. VIGEST-KV (VIGEST-KV) [Internet]. Order No. 360. 2022 Feb 23. Available from: <https://www.dec.gov.ua/materials/nakaz-moz-ukrayiny-vid-23-lyutogo-2022-r-%E2%84%96360/>.
30. Wu Q, Lian Y, Chen L, Yu Y, Lin T. Alleviation of Symptoms and Improvement of Endometrial Receptivity Following Laparoscopic Adenomyoma Excision and Secondary Therapy with the Levonorgestrel-releasing Intrauterine System. *Reprod Sci.* 2020;27(6):1259-65. doi: 10.1007/s43032-019-00130-4.
31. Caruso S, Iraci M, Cianci S, Vitale SG, Fava V, Cianci A. Effects of long-term treatment with Dienogest on the quality of life and sexual function of women affected by endometriosis-associated pelvic pain. *J Pain Res.* 2019;12:2371-8. doi: 10.2147/JPR.S207599.
32. Lee SR, Yi KW, Song JY, Seo SK, Lee DY, Cho S, et al. Efficacy and Safety of Long-Term Use of Dienogest in Women With Ovarian Endometrioma. *Reprod Sci.* 2018;25(3):341-6. doi: 10.1177/1933719117725820.
33. Chandra A, Rho AM, Jeong K, Yu T, Jeon JH, Park SY, et al. Clinical experience of long-term use of dienogest after surgery for ovarian endometrioma. *Obstet Gynecol Sci.* 2018;61(1):111-7. doi: 10.5468/ogs.2018.61.1.111.
34. Römer T. Long-term treatment of endometriosis with dienogest: retrospective analysis of efficacy and safety in clinical practice. *Arch Gynecol Obstet.* 2018;298(4):747-53. doi: 10.1007/s00404-018-4864-8.
35. Liki control. Instructions for medical treatment of the medical device VIGEST-KV (VIGEST-KV) [Internet]. 2022. Available from: <https://likicontrol.com.ua/>.
36. Kvaskoff M, Mahamat-Saleh Y, Farland LV, Shigesaki N, Terry KL, Harris HR, et al. Endometriosis and cancer: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update.* 2021;27(2):393-420. doi: 10.1093/humupd/dmaa045.
37. Lac V, Nazeran TM, Tessier-Cloutier B, Aguirre-Hernandez R, Albert A, Lum A, et al. Oncogenic mutations in histologically normal endometrium: the new normal? *J Pathol.* 2019;249(2):173-81. doi: 10.1002/path.5314.
38. Mørch LS, Skovlund CW, Hannaford PC, Iversen L, Fielding S, Lidegaard Ø. Contemporary Hormonal Contraception and the Risk of Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2017;377(23):2228-39. doi: 10.1056/NEJMoa1700732.
39. Yong PJ, Talhouk A, Anglesio MS. Somatic Genomic Events in Endometriosis: Review of the Literature and Approach to Phenotyping. *Reprod Sci.* 2021;28(10):2743-57. doi: 10.1007/s43032-020-00451-9.
40. Kvaskoff M, Mahamat-Saleh Y, Farland LV, Shigesaki N, Terry KL, Harris HR, et al. Endometriosis and cancer: a systematic review and meta-analysis. *Human Reprod Update.* 2021;27(2):393-420. doi: 10.1093/humupd/dmaa045.

Стаття надійшла до редакції 09.10.2023. – Дата першого рішення 13.10.2023. – Стаття подана до друку 20.11.2023

Лактобактерії та молочна кислота у збереженні та відновленні жіночого здоров'я

О. М. Носенко, Р. Я. Демидчик

Одеський національний медичний університет

В оглядовій статті представлені сучасні дані про вагінальну мікробіоту як складову жіночого мікріобіому в нормі та за наявності патології. Описані склади різних типів вагінальної спільноти та їхня роль у забезпеченні жіночого здоров'я. Зроблено акцент на тому, що лактобацили, включаючи *L. crispatus*, *L. gasseri*, *L. jensenii*, *L. vaginalis*, *L. iners*, асоціюються зі здоровою вагінальною мікробіотою, тоді як *L. iners* також пов'язують із перехідними та дисбіотичними стадіями.

Усі види лактобацил продукують молочну, оцтову кислоти та перексид водню, підтримують рН піхви менше 4,5, перешкоджають росту патогенних бактерій і надмірної кількості *Candida albicans* і, отже, захищають від патогенів бактеріального вагінозу та вагінального кандидозу.

У статті наведено дані щодо ключової ролі молочної кислоти як мікробіцидного та віруліцидного фактора з імунотулювальною активністю. Висвітлена роль колонізаційної резистентності піхви. Проаналізовано значення дисбіотичних станів вагінальної мікробіоти у розвитку несприятливих наслідків для жіночого здоров'я.

Описані існуючі методи лікування дисбіотичних станів піхви, які включають такі антибіотики, як метронідазол, кліндаміцин, терапію естрогенами, молочну та борну кислоти, пробіотики і трансплантацію вагінальної мікробіоти. Традиційна антибактеріальна терапія бактеріального вагінозу метронідазолом або кліндаміцином не завжди забезпечує високу ефективність у тривалій перспективі, і після лікування спостерігаються високий рівень рецидивів та випадки розвитку вагінального кандидозу.

Системне застосування антибіотиків має значні побічні ефекти. Нові стратегії допомагають покращити результати лікування. Використання пробіотиків може покращити вагінальну флору, збільшити кількість корисних бактерій, зменшити кількість шкідливих бактерій і надалі підтримувати стабільність середовища вагінальної флори.

Також у статті наведено переваги застосування вагінального пробіотика, який є комплексним препаратом, до складу якого входять найбільш поширені ідентичні живі лактобацили у високій концентрації у сукупності з молочною кислотою, як ефективного сучасного місцевого підтримувального та профілактичного засобу при дисбіотичних станах цервіковагінальної мікробіоти.

Ключові слова: мікріобіом людини, вагінальна мікробіота, жіноче здоров'я, лактобактерії, молочна кислота, рН піхви, колонізаційна резистентність піхви, бактеріальний вагіноз, вагініт, вагінальний пробіотик з живими лактобактеріями, лікування, профілактика.

Lactobacilli and lactic acid in maintaining and restoring women's health

О. М. Носенко, Р. Я. Демидчик

The review article presents modern data on the vaginal microbiota as a component of the female microbiome in normal and pathological conditions. The compositions of different types of vaginal community and their role in ensuring women's health are described. It is emphasized that lactobacilli, including *L. crispatus*, *L. gasseri*, *L. jensenii*, *L. vaginalis*, *L. iners*, are associated with healthy vaginal microbiota, while *L. iners* is also related to transitional and dysbiotic stages.

All types of lactobacilli produce lactic acid, acetic acid and hydrogen peroxide, and maintain a vaginal pH of less than 4.5, inhibit the growth of pathogenic bacteria and excessive *Candida albicans* and, therefore, protect against the pathogens of bacterial vaginosis and vaginal candidiasis.

The article provides data on the key role of lactic acid as a microbicidal and virulicidal factor with immunomodulatory activity. The role of colonization resistance of the vagina is highlighted. The importance of dysbiotic states of the vaginal microbiota in the development of adverse consequences for women's health was analyzed.

Existing methods of treatment of dysbiotic conditions of the vagina are described, which include such antibiotics as metronidazole, clindamycin, estrogen therapy, lactic and boric acids, probiotics, and transplantation of vaginal microbiota. Traditional antibacterial therapy for bacterial vaginosis with metronidazole or clindamycin does not always provide high efficacy in the long term, and there is a high rate of recurrence and cases of vaginal candidiasis after treatment.

Systemic use of antibiotics has significant side effects. New strategies help improve treatment outcomes. The use of probiotics can improve the vaginal flora, increase the number of beneficial bacteria, reduce the number of harmful bacteria and further maintain the stability of the vaginal flora environment.

The article also describes the advantages of a vaginal probiotic, which is a complex preparation that includes the most common, identical live lactobacilli in high concentration in combination with lactic acid, as an effective modern local support and preventive agent for dysbiotic conditions of the cervical and vaginal microbiota.

Keywords: human microbiome, vaginal microbiota, women's health, lactobacilli, lactic acid, vaginal pH, vaginal colonization resistance, bacterial vaginosis, vaginitis, vaginal probiotic with live lactobacteria, treatment, prevention.

На одну клітину людського тіла припадає де-сять мікроорганізмів. У тілі однієї людини живе сотня трильйонів бактерій! Мікроорганізми становлять від 1 до 3 відсотків маси тіла людини. Тобто людина з масою тіла 90 кілограмів має в собі 3 кг бактерій! Мікроорганізми населяють поверхні та порожнини, відкриті або пов'язані із зовнішнім середовищем. Кожна ділянка тіла включає екологічні спільноти мікробних видів, які існують у взаємозв'язку з хазяїном.

Переважає більшість мікробів має вирішальне значення для функціонування екосистеми, а також для корисної взаємодії з іншими мікробами, сприяють динаміці популяції та функціональній діяльності. Отже, умовно-патогенні мікроорганізми демонструють, що взаємодія хазяїн-мікроб залежить не тільки від хазяїна, але й від усього мікробіому. Види наявних організмів значною мірою залежать від умов навколишнього середовища та факторів хазяїна, а отже, відрізняються залежно від локалізації. Крім того, вони змінюються між окремими людьми, етнічними популяціями та з часом [1, 16, 47].

У 1887 р. німецький акушер-гінеколог Albert Sigmund Gustav Döderlein (1860–1941) ґрунтовно дослідив піхвову паличку та запропонував теорію самоочищення піхви. У 1892 р. А. Додерлейн опублікував монографію «*Das Scheidensekret*» («Вагінальні виділення»), у якій повідомляв про бактеріологічне дослідження у майже 200 вагітних. Ця робота містила перші описи та зображення вагінальної палички, яку згодом назвали паличкою Додерлейна (пізніше – *Lactobacillus acidophilus*) [40].

Уявлення про *L. acidophilus* як про практично єдиного представника нормальної мікрофлори піхви з часів Додерлейна непохитно проіснувало майже сторіччя і протягом тривалого часу вважалося відмінною ознакою вагінального здоров'я.

Піхва жінки – це складне середовище, колонізоване різноманітною спільнотою мікроорганізмів, відомих як вагінальна мікробіота (282 філотипи). Серед 272 генотипованих видів лактобацил у людському організмі 15 визначають у піхві, переважними з них є: *L. crispatus*, *L. vaginalis*, *L. gasseri*, *L. iners*, *L. jensenii*. Існує консенсус, що види лактобацил, звичайні для піхви людини, ймовірно, не є еквівалентними щодо їхнього позитивного впливу на хазяїна.

Вважається, що лактобацили, включаючи *L. crispatus*, *L. gasseri*, *L. jensenii*, *L. vaginalis*, *L. iners*, асоціюються зі здоровою вагінальною мікробіотою, у той самий час *L. iners* також пов'язують із перехідними та дисбіотичними стадіями. Роди/види, не пов'язані з лактобацилами, включаючи *Prevotella spp.*, *G. vaginalis*, *A. vaginae*, *Mycoplasma hominis*, виявляють у більшій кількості, коли вміст лактобацил значно знижується у безсимптомних жінок, і це пов'язано з ризиком розвитку бактеріально-го вагінозу (БВ) [7, 33, 41, 49].

Гриби, особливо види *Candida*, ймовірно, існують як комменсали у слизовій оболонці піхви, і вони утворюють частину складної вагінальної екосистеми з іншими мікроорганізмами [12].

Склад вагінальної мікробіоти корелює з найбільш домінуючим мікробним співтовариством у часі. Це положення відповідає концепції колонізаційної резистентності або стійкості спільноти. Стійкість спільноти передбачає, що здатність мікробної екосистеми пом'якшувати зміни складу залежить від наявності корисних видів зі стабілізуючими функціями. Наприклад, цервіковагінальні мікробні спільноти, у яких переважають *L. crispatus*, менш схильні до зміни на дисбіотичний склад, ніж спільноти, у яких домінують інші види лактобацил, наприклад такі, як *L. iners* [3, 19].

На відміну від будь-якої іншої анатомічної ділянки на тілі людини, у більшості вагінальних мікробних спільнот (73%) домінує один або більше видів лактобацил, які становлять >50%. У складі типу стану спільноти I (community state types I – CST I) домінуючий тип представлений *L. crispatus*, тоді як у CST II, CST III і CST V переважають відповідно *L. gasseri*, *L. iners* і *L. jensenii*. CST IV характеризується сумішшю різних факультативних анаеробів з низьким рівнем лактобацил [8, 10, 39]. Цей CST IV був розділений на два підвиди: CST IV-A і CST IV-B. CST IV-A містить види родів *Anaerococcus*, *Peptoniphilus*, *Corynebacterium*, *Prevotella*, *Fingoldia* і *Streptococcus*. CST IV-B характеризується *Atopobium*, *Gardnerella*, *Sneathia*, *Mobiluncus*, *Megasphaera* та іншими таксонами загону *Clostridiales* [41].

Вагінальна мікробіота CST IV-A складається з більш рівномірної колекції *Gardnerella*, *Prevotella*, *Atopobium*, *L. vaginae* і асоціюється з більш високим рН (>4,5). Ці бактерії виробляють біогенні аміни, які підвищують рН піхви, впливають на фізіологію хазяїна та пригнічують ріст лактобацил. Ці види можуть розщеплювати глікоген, вироблений хазяїном, для отримання ацетату, наприклад, за допомогою ферментів сіалідази та фукозидази. Вироблення цитотоксичних ферментів *Gardnerella* та іншими БВ-асоційованими видами бактерій дозволяє такій спільноті звільняти більше ресурсів для себе шляхом лізису клітин [9, 28].

Вагінальні бактеріальні спільноти з домінуванням видів лактобацил (CST I, II, III і V) виявляють у 80,2% і 89,7% азіатських і білошкірих жінок відповідно, але лише у 59,6% і 61,9% латиноамериканських і темношкірих жінок відповідно [41].

Усі види лактобацил продукують молочну, оцтову кислоти та пероксид водню (H_2O_2), підтримують рН піхви менше 4,5, перешкоджають росту патогенних бактерій і надмірної кількості *Candida albicans* і, отже, вважаються захисними щодо патогенів БВ та вагінального кандидозу. Лактобацили виробляють молочну кислоту у результаті ферментації вуглеводів, в основному глікогену, наявного у вагінальному епітелії жінок, що менструують.

Кисле середовище забезпечує захист від інфекційних захворювань, запобігаючи вагінальній колонізації потенційними патогенами [2, 10, 36, 46]. Молочна кислота бере участь у продукуванні H_2O_2 , а також сприяє дії бактеріоцинів, знижує внутрішньоклітинний рН і порушує проникність клітинних

мембран грамнегативних бактерій. Тому молочна кислота є ключовим фактором для підтримки вагінального середовища.

Молочна кислота наявна у піхві у двох різних ізомерних формах – D(-) та L(+). Достатньо захисні рівні молочної кислоти у піхві в основному залежать від вагінальної мікробіоти, оскільки епітеліальні клітини хазяїна вносять лише <15% усієї L(+) вагінальної молочної кислоти. Лактобацили та епітелій піхви виробляють L(+)-ізомер молочної кислоти, тоді як D(-)-ізомер – практично тільки лактобацили. Продукування D(-) до L(+) форм ізомерів молочної кислоти залежить від виду лактобацил, який домінує у вагінальній мікробіоті. Рівні D(-)-ізомеру молочної кислоти тісно пов'язані з переважанням *L. crispatus* у піхві.

D-молочна кислота краще захищає від вагінального дисбактеріозу, ніж L-молочна кислота [51]. З чотирьох найпоширеніших видів вагінальних лактобацил лише *L. iners* не здатні синтезувати D-молочну кислоту, а замість цього виробляють L(+)-ізомер [4, 51]. Це частково пояснює більш високий захист від урогенітальних інфекцій [45, 48] і несприятливих репродуктивних наслідків [25], який забезпечує *L. crispatus* порівняно з *L. iners*.

Молочна кислота у фізіологічних концентраціях (наприклад 110 мМ) підкислює вагінальний секрет (до рівня pH<4), посилює захисну активність H₂O₂ і бактеріоцинів [11, 29] і пригнічує опортуністичні інфекції, такі, як *G. vaginalis*, *Trichomonas vaginalis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis*, вірус простого герпесу, вірус папіломи людини, вірус імунодефіциту людини тощо [27, 39].

Зокрема, на відміну від своєї бактерицидної активності, D-молочна кислота пригнічує хламідійну інфекцію через pH-залежну дію на вагінальні епітеліальні клітини та мікрооточення [54]. Цей висновок випливає зі значно більш високого захисту від хламідій, який забезпечують *L. crispatus*, *L. gasseri* та *L. jensenii* [54], що виробляють більше D-молочної кислоти, ніж *L. iners*, який виробляє переважно L-молочну кислоту [17].

Крім того, D-молочна кислота запобігає інфекції верхніх відділів статевих шляхів завдяки модуляції індукваного L-молочною кислотою виробництва індуктора металопротеїнази позаклітинного матриксу (EMMPRIN) із вагінальних епітеліальних клітин та інгібування виробництва MMP-8 [51].

Точний механізм бактерицидної активності лактобацил не встановлено, але є докази того, що вона опосередковується через протоновані форми як D⁻, так і L-молочної кислоти, а не аніону лактату [37]. При значенні pH<3,9 переважає протонувана, або незаряджена, форма молочної кислоти. Оскільки це слабка кислота, 50% молочної кислоти дисоціює на лактат-аніон і H⁺ при pH 3,86. Молочна кислота у своїй протонуваній формі є мембранопроникною і, на відміну від лактатного аніону, не потребує пов'язаних з протоном монокарбоксилатних транспортерів або рецепторів GPR81, що зв'язують лактат, для проникнення у клітину [26, 45].

Молочна кислота переважно лізує бактерії, відмінні від лактобацил [37], і спричинює загибель бактеріальних клітин шляхом підкислення цитозолу, порушення внутрішньоклітинної функції, підвищення проникності клітинної мембрани для H₂O₂, діацетилю тощо, тим самим посилюючи антимікробну дію інших речовин [4]. Зменшення антимікробної активності молочної кислоти та підвищення ризику інфікування, пов'язаного з незахищеним статевим актом і менструацією, можна пояснити підвищенням pH піхви через вплив залишків сім'яної рідини та менструальних виділень. Це призводить до утворення більшої кількості аніону лактату, який чинить меншу антимікробну дію та має низьку імуномодулювальну діяльність [26, 27].

Отже, у здорових безсимптомних жінок репродуктивного віку з низьким pH піхви переважає D-молочна кислота, яка є мікробіоцидною та віруліцидною формою з імуномодулювальною активністю. Навпаки, у жінок з БВ з нейтральним піхвовим pH переважає лактат-аніон, який не чинить ані мікробіоцидної, ані віруліцидної дії [2].

Росту та розмноженню патогенних мікроорганізмів також перешкоджають утворювані у результаті життєдіяльності лактобацил пероксид водню, супероксид аніон-радикал, лізоцим та інші гліколітичні ферменти. Виявлено взаємозв'язок між розвитком БВ та зникненням або зниженням числа H₂O₂-продукувальних лактобактерій. *L. crispatus* є сильним продуцентом H₂O₂, на відміну від *L. iners*, що може пояснювати різницю у протекторних властивостях цих видів [6].

Пероксид водню, супероксид аніон-радикал, лізоцим та інші гліколітичні ферменти внаслідок пероксидації руйнують ліпопротеїди, що входять до складу клітинної стінки мікроорганізмів. При цьому пошкодження самих лактобактерій не відбувається завдяки їхній здатності синтезувати ферменти каталази і супероксиддисмутазу, що інактивують активні форми кисню. Транзиторні анаероби не здатні синтезувати зазначені ферменти, у зв'язку з чим вони абсолютно не переносять аеробні умови довкілля і гинуть [6].

L. crispatus, *L. jensenii* і *L. vaginalis* – найбільш часті види H₂O₂-продукувальних лактобацил. Відсутність H₂O₂-продукувальних лактобацил у піхві пов'язано з підвищенням частоти БВ, з підвищеним ризиком поширення вірусу імунодефіциту людини через жіночий генітальний тракт, набуттям вірусу простого герпесу 2-го типу та передчасними пологами [6, 7, 36]. Наявність лактобацил, що продукують високий рівень H₂O₂, навпаки, асоційовано з низькою частотою БВ та хоріоамніоніту під час вагітності [3, 9].

Деякі вагінальні види лактобацил здатні синтезувати антимікробні пептиди, відомі як бактеріоцини, а також протигрибкові сполуки, такі, як циклічні дипептиди, піроглутамінова кислота та лактони, які відіграють важливу роль проти *Candida spp.* [22].

Ще один механізм дії лактобацил проти патогенів пов'язаний із продукуванням біосурфактанта, що виявляє антимікробні та антиадгезивні щодо па-

тогенів властивості [42, 53]. Інгібування росту патогенів сприяє конкуренції за поживні речовини.

Стан колонізаційної резистентності піхви також пов'язують з формуванням фізіологічної біоплівки, що складається з мікроколоній лактобацил, оточених продуктами їхнього метаболізму – глікокаліксом [40]. Адгезія до епітеліальної тканини є першим кроком до утворення бар'єра лактобактеріями, який запобігатиме колонізації патогенними мікроорганізмами.

Здатність лактобацил прикріплюватись до епітеліальних клітин з подальшим розмноженням залежить від їхніх видових характеристик. Не лише цілі життєздатні клітини лактобацил, а й навіть окремі фрагменти успішно конкурують за ділянки прикріплення на епітеліоцитах піхви. Вважають, що гормони яєчників, стимулюючи рецепторну активність епітелію піхви, сприяють активній адгезії лактобактерій на поверхні епітелію.

Кворум сенсинг (QS), «відчуття (почуття) достатності» (лат. quorum (praesentia sufficit) – достатньо; англ. sense – почуття, відчуття) – це здатність деяких мікробних процесів реалізовуватись лише за наявності достатньої щільності мікроорганізмів (кворуму) у біоплівках, що забезпечує координовану колективну поведінку популяції цих мікроорганізмів.

QS заснований на сигнальному механізмі, що здійснюється за допомогою виділення бактеріями при високій щільності популяції специфічних хімічних речовин – автоіндукторів (сигнальні молекули), що взаємодіють із рецепторними регуляторними білками. Тільки достатня кількість лактобактерій та висока щільність їхньої популяції можуть забезпечити фізіологічний вагінальний гомеостаз та надійний захист [50].

Існує тісний епідеміологічний зв'язок між дисбіотичними станами вагінальної мікробиоти та несприятливими наслідками для жіночого здоров'я [1, 5, 21, 29, 34]. Результати досліджень відрізняються, особливо залежно від наявності інфекцій, що передаються статевим шляхом (ІПСШ). Наявність або збільшена відносна кількість *Lactobacillus spp.* завжди пов'язані зі зниженим ризиком ІПСШ. БВ, вагінальна мікробиота CST IV і окремі філотипи, пов'язані з БВ, зумовлюють підвищений ризик ІПСШ.

Інфекції сечовивідних шляхів більш поширені серед жінок із вагінальною колонізацією *E. coli* та без H_2O_2 -продукувальних лактобацил. Ризик симптоматичного кандидозу може бути вищим для спільноти з домінуючими лактобацилами. Високий ріст вмісту кількох бактерій, пов'язаних із БВ, був зумовлений підвищенням ризиком розвитку запальних захворювань органів малого таза (ЗЗОМТ), тоді як не було зв'язку між носійством бактерій, не пов'язаних із БВ, та ризиком розвитку ЗЗОМТ.

Результати досліджень відрізняються; збільшена відносна кількість *Lactobacillus spp.* загалом сприяє зниженню ризику розвитку ЗЗОМТ. Установлено, що БВ, вагінальна мікробиота CST IV і окремі філотипи, пов'язані з БВ, зумовлюють підвищений ризик розвитку ЗЗОМТ.

Існуючі методи лікування включають такі антибіотики, як метронідазол, кліндаміцин, терапію естрогенами, молочну та борну кислоти, пробіотики вагінальних лактобактерій та трансплантацію вагінальної мікробиоти [18, 44].

Лікарська активність і відсутність клінічних проявів у пацієнтки неминуче призводять до знищення всієї мікрофлори та створення непередбаченого природою «порожнього місця», що заселяється тими самими або аналогічними мікробами, але вже з підвищеною антибактеріальною резистентністю, тобто фактично до зміни нормального біоценозу.

Традиційна антибактеріальна терапія БВ метронідазолом або кліндаміцином не завжди забезпечує високу ефективність у тривалій перспективі, і після лікування спостерігаються високий рівень рецидивів – до 50% протягом 6–12 міс та випадки розвитку вагінального кандидозу. Однією з важливих причин рецидивів БВ є активна персистенція бактеріальної біоплівки на слизовій оболонці піхви, яка здебільшого складається з *Gardnerella vaginalis* і *Atopobium vaginae*. Вона тривало зберігається після лікування метронідазолом [44]. Системне застосування антибіотиків має значні побічні ефекти [36]. У цьому випадку нові стратегії лікування допомагають покращити результати лікування.

Існують різні дослідження, які демонструють значне покращення лікування бактеріальних вагінальних інфекцій за допомогою пероральних і вагінальних пробіотиків порівняно з традиційними методами лікування. Результати часто стосуються конкретних бактеріальних штамів. Це свідчить про те, що лише певні пробіотичні бактерії, ймовірно, справляють ефект проти певних вагінальних інфекцій [18].

Використання пробіотиків може покращити вагінальну флору, збільшити кількість корисних бактерій, зменшити кількість шкідливих бактерій і надалі підтримувати стабільність середовища вагінальної флори [31]. Сьогодні з'являється все більше доказів того, що пробіотики ефективні під час лікування БВ.

Загалом дані 1304 пацієнток із 12 рандомізованих контрольованих досліджень (РКД) фігурували у метааналізі Н. Huang et al. (2014) [23]. У проаналізованих РКД пробіотики призначали у поєднанні з антибіотиками (послідовне застосування після курсу антибіотиків) або без них у якості монотерапії, також порівнювали пробіотики з плацебо або з відсутністю терапії. У головному результаті з оцінювання ефективності ураховували частоту клініко-мікробіологічного лікування БВ на 30-й день терапії та розраховували відносний ризик (ВР), який становив > 1 та свідчив на користь пробіотиків.

Сукупний результат продемонстрував, що додавання пробіотиків може значно покращити показник клініко-мікробіологічного лікування у дорослих пацієнток з БВ на 53% (ВР 1,53; $p = 0,0008$), у тому числі клінічного лікування за критерієм Amsel – на 38% (ВР 1,38; $p = 0,01$) та мікробіологічного лікування за критерієм Nugent – на 93% (ВР 1,93; $p = 0,06$).

Крім того, у метааналізі проводилося оцінювання ефективності пробіотиків залежно від способу застосування і було відзначено суттєве покращення показника лікування БВ як при пероральному вживанні (ВР 1,99; $p < 0,00001$), так і при вагінальному використанні (ВР 1,43; $p = 0,008$). Також застосування пробіотиків мало переваги як при монотерапії (ВР 4,13; $p = 0,03$), так і у комбінації з антибіотиками (ВР 1,38; $p = 0,01$).

Об'єднаний результат продемонстрував, що додавання пробіотиків може значно підвищити рівень виліковування у дорослих пацієнок з БВ (співвідношення ризику (СР) 1,53; 95% довірчий інтервал (ДІ): 1,19–1,97). Результати дещо відрізнялися, коли аналіз обмежувався дев'ятьма дослідженнями високої якості (СР 1,60; 95% ДІ: 1,16–2,22). У мета-аналізі підгруп спостерігався статистично значущий сприятливий ефект пробіотиків у європейських популяціях і впродовж короткострокових термінів спостереження.

У мета-аналізі С. Li et al. (2019) систематично оцінювалася ефективність монотерапії пробіотиками та комбінованої терапії БВ, для чого було відібрано 13 РКД (n = 1258). У первинному результаті щодо ефективності лікування БВ урахували клінічний ефект (усунення симптомів БВ) [30]. Результати оцінювання ефекту пробіотиків при монотерапії фіксували 63,73% виліковування проти 11,9% у разі використання плацебо (ВР 4,39; 95% ДІ: 2,05–9,41; p = 0,0001). Оцінювання ефекту монотерапії пробіотиками проти монотерапії антибіотиками продемонструвало 58,12% та 79,1% відповідно (ВР 1,03; 95% ДІ: 0,38–2,81; p = 0,95), але відмінності не набули статистичної значущості.

При порівнянні ефективності пробіотиків у комбінації з антибіотиками проти монотерапії антибіотиками відзначено ефективність лікування у 78,38% та 66,31% відповідно (ВР 1,28; 95% ДІ: 1,05–1,56; p = 0,02). При цьому додатковий аналіз підгруп застосування пробіотиків залежно від шляху введення виявив ВР 1,81 для орального вживання та ВР 1,11 для вагінального застосування, але без статистичної значущості.

Отже, підтверджено переваги застосування пробіотиків як у монотерапії, так і у поєднанні з антибіотиками для лікування БВ [30].

Ефективність пробіотиків для лікування вагінального кандидозу у невагітних жінок була нещодавно оцінена у систематичному Кокранівському огляді Н.У. Xie et al. (2017) [52]. Усього було включено 10 РКД (n = 1656) з оцінювання дії оральних та вагінальних пробіотиків, що використовували як додаткову терапію до протигрибкових препаратів порівняно з монотерапією протигрибковими препаратами. Ефективність оцінювали клінічно та мікробіологічно у короткостроковий період (через 14 днів від початку лікування), через 1 міс та через 3 міс; розраховували ВР.

Пробіотики незначно покращували короткострокове клінічне (ВР 1,14; 95% ДІ: 1,05–1,24; p = 0,0011) та мікологічне лікування (ВР 1,06; 95% ДІ: 1,02–1,10; p = 0,0057), фіксували зниження частоти рецидивів через 1 міс (ВР 0,34; 95% ДІ: 0,17–0,68). Тим не менш не було відзначено суттєвого впливу пробіотиків на тривалу клінічну чи мікологічну ефективність лікування через 3 міс після нього.

У мета-аналізі 30 досліджень Н. S. Jeng et al. (2020) пацієнок з БВ спостерігали після лікування [24]. Виявлено, що пробіотики знижують частоту рецидивів вагініту (ставлення шансів (СШ) 0,27; 95% ДІ: 0,18–0,41; p < 0,001), покращують рівень виліковування/ремисії вагініту (СШ 2,28; 95% ДІ: 1,20–4,32; p = 0,011). Однак значне збільшення нормальної вагінальної флори після лікування пробіотиками спо-

стерігалася лише при БВ (сукупне СШ 4,55; 95% ДІ: 1,44–14,35; p = 0,01).

N. N. Selis et al. (2021) за допомогою експериментів *in vitro* довели, що *L. plantarum* Lp62 і його супернатант можуть суттєво пригнічувати ріст *Gardnerella* [43].

У мета-аналізі 18 РКД Н. F. Liu, N. Yi (2022) за результатами тримісячного спостереження було виявлено, що комбінація антибіотиків і пробіотиків значно знижує частоту рецидивів БВ порівняно з окремими антибіотиками [32].

У мета-аналізі R. Chen et al. (2022) у 14 РКД порівнювали ефективність пробіотиків з антибіотикотерапією – група пробіотики + антибіотики проти антибіотиків окремо або плюс плацебо – група антибіотиків (+ плацебо) для БВ (ВР 1,23; 95% ДІ: 1,05–1,43; p = 0,009) [13]. Три РКД порівнювали ефективність пробіотиків (група пробіотиків) і антибіотиків (група антибіотиків) у лікуванні БВ (ВР 1,12; 95% ДІ: 0,60–2,07; p = 0,72). Ще три РКД порівнювали ефективність режиму пробіотиків (група пробіотиків) з плацебо (група плацебо) (ВР 15,20; 95% ДІ: 3,87–59,64; p < 0,0001). Проведений мета-аналіз продемонстрував, що пробіотики можуть відігравати позитивну роль у лікуванні БВ.

Незважаючи на відсутність доказових рекомендацій стосовно пробіотиків при БВ у європейських рекомендаціях, у клінічних посібниках щодо пробіотичних продуктів США та Канади (2023 р.) застосування оральних та вагінальних форм пробіотиків на основі лактобацил для лікування БВ та вагінального кандидозу віднесено до рівня доказовості рекомендації I–II [14, 15].

Більшість вагінальних пробіотичних препаратів містить лактобактерії кишкового походження. Вони не здатні добре зв'язуватися через низькі адгезивні властивості з вагінальними епітеліоцитами. Бактерії перебувають у біологічно неактивному стані та починають працювати не відразу.

Бактерії, що входять до складу вагінальних супозиторіїв Кольпофлор, представляють собою **живі** лактобацили, які часто виявляють у нормальній мікрофлорі та є ідентичними природній мікробіоті: *L. acidophilus* 3×10⁶, *L. crispatus* 5×10⁶, *L. rhamnosus* 5×10⁶, *L. vaginalis* 5×10⁶. Молочна кислота (100 мг), яка також входить до складу засобу, розщеплює патологічну біоплівку, що складається з мікробних асоціацій, збільшує вплив антибактеріальних речовин та створює умови для розвитку нормальної мікрофлори піхви (рисунок).

У склад Кольпофлору входить кілька штамів лактобацил, які спільно придатні для відновлення нормальної вагінальної флори та зниження ризику розвитку урогенітальних інфекцій.

L. acidophilus продукує значну кількість молочної кислоти і H₂O₂, інгібує ріст патогенів, регулює секрецію прозапальних цитокінів, зменшує оксидантний стрес [20].

L. crispatus має здатність пригнічувати дисбіотичну вагінальну мікробіоту та інфекційне запалення, що забезпечує молочна кислота, бактеріоцини, білок S-шару, H₂O₂, а також інші антимікробні білки та метаболіти [7].

L. rhamnosus CR має високі адгезивні властивості до вагінального епітелію, добре колонізує піхву, стійка до сперміцидів, здатна пригнічувати ріст та адгезію урогенітальних патогенів, але слабо продукує H₂O₂ [38].

КОЛЬПОФЛОР – АКТИВНІ КОМПОНЕНТИ ТА ЇХ ЕФЕКТИ



Дія компонентів супозиторіїв Кольпофлор

L. vaginalis продукує значну кількість H_2O_2 , інгібує адгезію та ріст патогенів [35].

Згідно з інструкцією виробника, супозиторії Кольпофлор рекомендується застосовувати як підтримувальний засіб при станах, що характеризуються порушенням мікрофлори піхви (БВ, вагінальний дисбіоз, вагінальний кандидоз, гормонозалежний та неспецифічний цервіцит, специфічний та неспецифічний вагініт, гонорея, хламідіоз, мікоплазмоз, трихомоніаз тощо), та як профілактичний засіб після гінекологічних втручань, використання тампонів, місцевих контрацептивів та при недотриманні гігієнічних норм.

Жінкам рекомендується використання щоденних прокладок, тому що будь-які супозиторії мають властивість розчинятися під впливом температури тіла та витікати. Тож комфортніше, щоб це відбувалося на прокладку, а не на білизну.

Під час використання Кольпофлору може виникати у перші дні використання відчуття свербіж, печіння. Одна з можливих причин полягає у тому, що лактобактерії під час інтенсивного розмноження потребують підвищеної кількості «харчування». Тож відбувається «позачергова» десквамація епітелію. Що робити? Можна знизити кратність використання. Наприклад, пропустити день лікування та використати наступний супозиторій через день. Епітелій піхви відновлюється досить швидко. Тобто для наступної порції лактобактерій навіть за один день вже буде достатньо «харчування».

ВИСНОВКИ

Організм людини колонізований величезною кількістю мікроорганізмів, які разом називають мікробіотою людини. Однією з основних ділянок локалізації мікробіоти є жіночі статеві шляхи, де зазвичай домінують *Lactobacillus* spp., – приблизно у 70% жінок. Найбільш часто виділяють види *L. crispatus*, *L. vaginalis*, *L. gasseri*, *L. jensenii* та *L. iners*. Перебуваючи у зоні проникнення бактеріальних і вірусних патогенів, вагінальні *лактобацили* можуть створювати бар'єр проти інвазії патогенів, оскільки переважно продукти їхнього метаболізму, що виявляють у цервіковагінальній рідині, можуть відігравати важливу роль у пригніченні бактеріальних і вірусних інфекцій.

Отже, мікробіота з домінуванням лактобацил є хорошим біомаркером для здорової екосистеми піхви. Сучасні вагінальні ліки з пробіотичною дією зазвичай містять кілька культур різних лактобацил з високим продукуванням молочної кислоти, перексиду водню, бактеріоцинів, з хорошими адгезивними властивостями. Вагінальний комплексний препарат, до складу якого входять найпоширеніші ідентичні живі лактобацили у високій концентрації у сукупності з молочною кислотою, – ефективний сучасний місцевий підтримувальний та профілактичний засіб при дисбіотичних станах цервіковагінальної мікробіоти.

Конфлікт інтересів. Матеріал підготовлений за сприяння компанії ТОВ «Мітек».

Відомості про авторів

Носенко Олена Миколаївна – д-р мед. наук, проф., кафедра акушерства та гінекології, Одеський національний медичний університет; тел.: (048) 766-86-01, (050) 638-38-28. E-mail: nosenko.olena@gmail.com
ORCID: 0000-0002-7089-2476

Демидчик Ростислав Ярославович – заочний аспірант, кафедра акушерства та гінекології, Одеський національний медичний університет; тел.: (048) 737-37-70. E-mail: Demydchyk.rost@ukr.net
ORCID 0009-0004-2385-8664

Information about the authors

Nosenko Olena M. – MD, PhD, DSc, Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Odesa National Medical University; tel.: (048) 766-86-01, (050) 638-38-28. E-mail: nosenko.olena@gmail.com
ORCID: 0000-0002-7089-2476

Demydchyk Rostyslav Ya. – MD, PhD-student, Department of Obstetrics and Gynecology, Odesa National Medical University; tel.: (048) 737-37-70. E-mail: Demydchyk.rost@ukr.net
ORCID 0009-0004-2385-8664

КОЛЬПОФЛОР



- **Молочна кислота** створює оптимальне середовище для вагінальної екосистеми
- **Лактобактерії** відновлюють власну вагінальну мікрофлору



ВСЕ ВРАХОВАНО ДЛЯ КРАЩОГО РЕЗУЛЬТАТУ



ТОВ «Мітек», вул. Металістів, 16, м. Київ, Україна, 03057, тел. (044) 495-29-29 • www.mitek.kiev.ua

Матеріал є спеціалізованим, адресований фахівцям охорони здоров'я, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. З повною інформацією про профілактично-гігієнічний засіб «КОЛЬПОФЛОР» можна ознайомитися в листку-вкладиші для застосування. **Склад КОЛЬПОФЛОР:** 1 супозиторій містить активні речовини: *Lactobacillus acidophilus* 3x10⁸, *Lactobacillus crispatus* 5x10⁸, *Lactobacillus rhamnosus* 5x10⁸, *Lactobacillus vaginalis* 5x10⁸, молочна кислота 100 (mg) мг. **Форма випуску:** супозиторії вагінальні. По 6 супозиторіїв у блистері, по 2 блистери в картонній коробці. **Витяг з листка-вкладиша для застосування:** рекомендується застосовувати як підтримуючий засіб при станах, що характеризуються порушенням мікрофлори піхви (бактеріальний вагіноз, вагінальний дисбіоз, вагінальний кандидоз, гормонозалежний та неспецифічний кольпіт, специфічний та неспецифічний вагініт, гонорея, хламідіоз, мікоплазмоз, трихомоніаз, тощо), та як профілактичний засіб після гінекологічних втручань, використання тампонів, місцевих контрацептивів та при недотриманні гігієнічних норм. **Спосіб застосування:** супозиторії застосовувати 1-2 рази на добу (вранці та ввечері перед сном). Тривалість застосування становить 6-12 днів. **Особливості застосування:** не ковтати. Уникати потрапляння в очі. Під час вагітності та у період лактації використовувати після консультації з лікарем. **Проти-показання:** підвищена чутливість (алергія) до будь-якого компоненту засобу. **Категорія відпуску:** без рецепта. Перед використанням обов'язково проконсультуйтеся з лікарем. Самолікування шкідливе для здоров'я. **Виробник:** CYDONIA D.O.O., 75320, вул. Ліпа 73, Грачаница, Боснія та Герцеговина. **Виготовлено на замовлення ТОВ «Мітек», вул. Металістів, 16, м. Київ, Україна, 03057, тел. (044) 495-29-29 • www.mitek.kiev.ua · Висновок ДСЕ №602-123-20-3/46569 від 16.11.2018 р.**

ПОСИЛАННЯ

- Aggarwal N, Kitano S, Puah GRY, Kittelmann S, Hwang IY, Chang MW. Microbiome and Human Health: Current Understanding, Engineering, and Enabling Technologies. *Chem Rev*. 2023;123(1):31-72. doi: 10.1021/acs.chemrev.2c00431.
- Aldunate M, Sribnovski D, Hears AC, Latham CF, Ramsland PA, Gugasyan R, et al. Antimicrobial and immune modulatory effects of lactic acid and short chain fatty acids produced by vaginal microbiota associated with eubiosis and bacterial vaginosis. *Front Physiol*. 2015;6:164. doi: 10.3389/fphys.2015.00164.
- Al-Nasiry S, Ambrosino E, Schlaepfer M, Morrè 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.
- Amabebe E, Anumba DOC. The Vaginal Microenvironment: The Physiologic Role of Lactobacilli. *Front Med (Lausanne)*. 2018;5:181. doi: 10.3389/fmed.2018.00181.
- Amabebe E, Bhatnagar N, Kamble N, Reynolds S, Anumba DO. Exploring the antimicrobial properties of vaginal *Lactobacillus crispatus* against preterm birth-associated bacteria. *Reprod Fertil*. 2022;3(3):6-8. doi: 10.1530/RAF-22-0026.
- Antonio MA, Hawes SE, Hillier SL. The Identification of Vaginal Lactobacillus Species and the Demographic and Microbiologic Characteristics of Women Colonized by These Species. *J Infect Dis*. 1999;180(6):1950-6. doi: 10.1086/315109.
- Bertuccini L, Russo R, Iosi F, Superti F. Effects of *Lactobacillus rhamnosus* and *Lactobacillus acidophilus* on bacterial vaginal pathogens. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2017;30(2):163-7. doi: 10.1177/0394632017697987.
- Borgdorff H, Tsvitvadze E, Verhelst R, Marzorati M, Jurriaans S, Ndayisaba GF, et al. Lactobacillus-dominated cervicovaginal microbiota associated with reduced HIV/STI prevalence and genital HIV viral load in African women. *ISME J*. 2014;8(9):1781-93. doi: 10.1038/ismej.2014.26.
- 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.
- Brotman RM, Bradford LL, Conrad M, Gajer P, Ault K, Peralta L, et al. Association between *Trichomonas vaginalis* and vaginal bacterial community composition among reproductive-age women. *Sex Transm Dis*. 2012;39(10):807-12. doi: 10.1097/OLQ.0b013e3182631c79.
- Cadieux PA, Burton J, Devillard E, Reid G. Lactobacillus by-products inhibit the growth and virulence of uropathogenic *Escherichia coli*. *J Physiol Pharmacol*. 2009;60(6):13-8.
- Chee WJY, Chew SY, Than LTL. Vaginal microbiota and the potential of Lactobacillus derivatives in maintaining vaginal health. *Microb Cell Fact*. 2020;19(1):203. doi: 10.1186/s12934-020-01464-4.
- Chen R, Li R, Qing W, Zhang Y, Zhou Z, Hou Y, et al. Probiotics are a good choice for the treatment of bacterial vaginosis: a meta-analysis of randomized controlled trial. *Reprod Health*. 2022;19(1):137. doi: 10.1186/s12978-022-01449-z.
- Clinical Guide to Probiotic Products Available in Canada. Applications, Dosage Forms and Clinical Evidence to Date [Internet]. 2023. Available from: http://www.probioticchart.ca/?utm_source=intro_pg&utm_medium=civ&utm_campaign=CDN_CHART.
- Clinical Guide to Probiotic Products Available in USA. Applications, Dosage Forms and Clinical Evidence to Date [Internet]. 2023. Available from: https://us-probioticguide.com/?utm_source=intro_pg&utm_medium=civ&utm_campaign=USA_CHART.
- Costello EK, Lauber CL, Hamady M, Fierer N, Gordon JL, Knight R. Bacterial community variation in human body habitats across space and time. *Science*. 2009;326(5960):1694-7. doi: 10.1126/science.1177486.
- Edwards V, McComb E, Guttman H, Humphrys M, Forney L, Bavoi P, et al. P08.06 lactic acid isomers differentially reduce chlamydia trachomatis infection in a pH dependent manner. *Sex Trans Infect*. 2015;91:A134. doi: 10.1136/sextrans-2015-052270.352.
- Falconi-McCaill A. Bacterial Vaginosis: A Clinical Update with a Focus on Complementary and Alternative Therapies. *J Midwifery Womens Health*. 2019;64(5):578-91. doi: 10.1111/jmwh.13013.
- Gajer P, Brotman RM, Bai G, Sakamoto J, Schütte UM, Zhong X, et al. Temporal dynamics of the human vaginal microbiota. *Sci Transl Med*. 2012;4(132):132. doi: 10.1126/scitranslmed.3003605.
- Gao H, Li X, Chen X, Hai D, Wei C, Zhang L, et al. The Functional Roles of *Lactobacillus acidophilus* in Different Physiological and Pathological Processes. *J Microbiol Biotechnol*. 2022;32(10):1226-33. doi: 10.4014/jmb.2205.05041.
- Giakoumelou S, Wheelhouse N, Cuschieri K, Entrican G, Howie SE, Horne AW. The role of infection in miscarriage. *Hum Reprod Update*. 2016;22(1):116-33. doi: 10.1093/humupd/dmv041.
- Gil NF, Martinez RC, Gomes BC, Nomizo A, De Martinis EC. Vaginal lactobacilli as potential probiotics against *Candida SPP*. *Braz J Microbiol*. 2010;41(1):6-14. doi: 10.1590/S1517-83822010000100002.
- Huang H, Song L, Zhao W. Effects of probiotics for the treatment of bacterial vaginosis in adult women: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Arch Gynecol Obstet*. 2014;289(6):1225-34. doi: 10.1007/s00404-013-3117-0.
- Jeng HS, Yan TR, Chen JY. Treating vaginitis with probiotics in non-pregnant females: A systematic review and meta-analysis. *Exp Ther Med*. 2020;20(4):3749-65. doi: 10.3892/etm.2020.9090.
- Kindinger LM, Bennett PR, Lee YS, Marchesi JR, Smith A, Cacciatore S, et al. The interaction between vaginal microbiota, cervical length, and vaginal progesterone treatment for preterm birth risk. *Microbiome*. 2017;5(1):6. doi: 10.1186/s40168-016-0223-9.
- Kuchiwa T, Nio-Kobayashi J, Takahashi-Iwanaga H, Yajima T, Iwanaga T. Cellular expression of monocarboxylate transporters in the female reproductive organ of mice: implications for the genital lactate shuttle. *Histochem Cell Biol*. 2011;135(4):351-60. doi: 10.1007/s00418-011-0794-2.
- Kumar L, Dwivedi M, Jain N, Shete P, Solanki S, Gupta R, et al. The Female Reproductive Tract Microbiota: Friends and Foe. *Life (Basel)*. 2023;13(6):1313. doi: 10.3390/life13061313.37.
- Langner CA, Ortiz AM, Flynn JK, Kendall H, Lagenaur LA, Brenchley JM. The Vaginal Microbiome of Nonhuman Primates Can Be Only Transiently Altered to Become *Lactobacillus* Dominant without Reducing Inflammation. *Microbiol Spectr*. 2021;9(3):e0107421. doi: 10.1128/Spectrum.01074-21.
- Lehtoranta L, Ala-Jaakkola R, Laitila A, Maukonen J. Healthy Vaginal Microbiota and Influence of Probiotics Across the Female Life Span. *Front Microbiol*. 2022;13:819958. doi: 10.3389/fmicb.2022.819958.
- Li C, Wang T, Li Y, Zhang T, Wang Q, He J, et al. Probiotics for the treatment of women with bacterial vaginosis: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Eur J Pharmacol*. 2019;864:172660. doi: 10.1016/j.ejphar.2019.172660.
- Ling Z, Liu X, Chen W, Luo Y, Yuan L, Xia Y, et al. The restoration of the vaginal microbiota after treatment for bacterial vaginosis with metronidazole or probiotics. *Microb Ecol*. 2013;65(3):773-80. doi: 10.1007/s00248-012-0154-3.
- Liu HF, Yi N. A systematic review and meta-analysis on the efficacy of probiotics for bacterial vaginosis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2022;26(1):90-8. doi: 10.26355/eurrev_202201_27752.
- Lyra A, Ala-Jaakkola R, Yeung N, Dat-N, Evans K, Hibberd A, et al. A Healthy Vaginal Microbiota Remains Stable during Oral Probiotic Supplementation: A Randomised Controlled Trial. *Microorganisms*. 2023;11(2):499. doi: 10.3390/microorganisms11020499.
- Mane A, Kulkarni S, Ghate M, Risbud A, Thakar M. HIV-1 RNA shedding in the female genital tract is associated with reduced quantity of Lactobacilli in clinically asymptomatic HIV-positive women. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2013;75(1):112-4. doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2012.09.009.
- Miko E, Barakonyi A. The Role of Hydrogen-Peroxide (H2O2) Produced by Vaginal Microbiota in Female Reproductive Health. *Antioxidants (Basel)*. 2023;12(5):1055. doi: 10.3390/antiox12051055.
- Muzny CA, Łaniewski P, Schwebke JR, Herbst-Kralovetz MM. Host-vaginal microbiota interactions in the pathogenesis of bacterial vaginosis. *Curr Opin Infect Dis*. 2020;33(1):59-65. doi: 10.1097/QCO.0000000000000620.
- O'Hanlon DE, Moench TR, Cone RA. In vaginal fluid, bacteria associated with bacterial vaginosis can be suppressed with lactic acid but not hydrogen peroxide. *BMC Infect Dis*. 2011;11:200. doi: 10.1186/1471-2334-11-200.
- Petrova MI, Reid G, Ter Haar JA. *Lactobacillus rhamnosus* GR-1, a.k.a. *Lactobacillus rhamnosus* GR-1: Past and Future Perspectives. *Trends Microbiol*. 2021;29(8):747-61. doi: 10.1016/j.tim.2021.03.010.
- Petrova MI, van den Broek M, Balzarini J, Vanderleyden J, Lebeer S. Vaginal microbiota and its role in HIV transmission and infection. *FEMS Microbiol Rev*. 2013;37(5):762-92. doi: 10.1111/1574-6976.12029.
- Rampersaud R, Randis TM, Ratner AJ. Microbiota of the upper and lower genital tract. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2012;17(1):51-7. doi: 10.1016/j.siny.2011.08.006.
- Ravel J, Gajer P, Abdo Z, Schneider GM, Koenig SS, McCulle SL, et al. Vaginal microbiome of reproductive-age women. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2011;108(1):4680-7. doi: 10.1073/pnas.1002611107.
- Satpute SK, Kulkarni GR, Banpurkar AG, Banat IM, Mone NS, Patil RH, et al. Biosurfactant/s from Lactobacilli species: Properties, challenges and potential biomedical applications. *J Basic Microbiol*. 2016;56(11):1140-58. doi: 10.1002/jobm.201600143.
- Selis NN, Oliveira HBM, Souza CLS, Almeida JB, Andrade YMF, Silva LSC, et al. *Lactobacillus plantarum* Lp62 exerts probiotic effects against *Gardnerella* vag-

- inalis ATCC 49154 in bacterial vaginosis. *Lett Appl Microbiol.* 2021;73(5):579-89. doi: 10.1111/lam.13547.
44. Sexually Transmitted Infections Treatment Guidelines. Recommendations and Reports. U.S. Department of Health and Human Services Centers for Disease Control and Prevention. 2021;70(4):192.
45. Suzuki S, Tanaka K, Nishikawa K, Suzuki H, Oshima A, Fujiyoshi Y. Structural basis of hydroxycarboxylic acid receptor signaling mechanisms through ligand binding. *Nat Commun.* 2023;14(1):5899. doi: 10.1038/s41467-023-41650-7.
46. Tachedjian G, Aldunate M, Bradshaw CS, Cone RA. The role of lactic acid production by probiotic *Lactobacillus* species in vaginal health. *Res Microbiol.* 2017;168(9-10):782-92. doi: 10.1016/j.resmic.2017.04.001.
47. 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.
48. van de Wijkert JH, Borgdorff H, Verhelst R, Crucitti T, Francis S, Verstraelen H, et al. The vaginal microbiota: what have we learned after a decade of molecular characterization? *PLoS One.* 2014;9(8):e105998. doi: 10.1371/journal.pone.0105998.
49. Wilks M, Wiggins R, Whiley A, Hennessy E, Warwick S, Porter H, et al. Identification and H₂O₂ production of vaginal lactobacilli from pregnant women at high risk of preterm birth and relation with outcome. *J Clin Microbiol.* 2004;42(2):713-7. doi: 10.1128/JCM.42.2.713-717.2004.
50. Wilson CM, Aggio RB, O'Toole PW, Villas-Boas S, Tannock GW. Transcriptional and metabolomic consequences of LuxS inactivation reveal a metabolic rather than quorum-sensing role for LuxS in *Lactobacillus reuteri* 100-23. *J Bacteriol.* 2012;194(7):1743-6. doi: 10.1128/JB.06318-11.
51. Witkin SS, Mendes-Soares H, Linhares IM, Jayaram A, Ledger WJ, Forney LJ. Influence of Vaginal Bacteria and d- and l-Lactic Acid Isomers on Vaginal Extracellular Matrix Metalloproteinase Inducer: Implications for Protection against Upper Genital Tract Infections. *mBio.* 2013;4(4):e00460-13. doi: 10.1128/mBio.00460-13.
52. Xie HY, Feng D, Wei DM, Mei L, Chen H, Wang X, et al. Probiotics for vulvovaginal candidiasis in non-pregnant women. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;11(11):CD010496. doi: 10.1002/14651858.CD010496.pub2.
53. Zakaria GE. Antimicrobial and anti-adhesive properties of biosurfactant produced by lactobacilli isolates, biofilm formation and aggregation ability. *J Gen Appl Microbiol.* 2013;59(6):425-36. doi: 10.2323/jgam.59.425.
54. Zalambani C, Rizzardi N, Marziali G, Foschi C, Morselli S, Djusse ME, et al. Role of D(-)-Lactic Acid in Prevention of *Chlamydia trachomatis* Infection in an In Vitro Model of HeLa Cells. *Pathogens.* 2023;12(7):883. doi: 10.3390/pathogens12070883.

Стаття надійшла до редакції 18.10.2023. – Дата першого рішення 24.10.2023. – Стаття подана до друку 21.11.2023

Сучасні погляди на метаболічні аспекти синдрому полікістозних яєчників

О. О. Корчинська, І. І. Хаща, Т. Р. Шуміліна

Ужгородський національний університет

Синдром полікістозних яєчників (СПКЯ) є поширеним ендокринним розладом у жінок репродуктивного віку і характеризується надмірним рівнем андрогенів та овуляторною дисфункцією. СПКЯ із широким спектром гетерогенних синдромів впливає на здоров'я значної частини жіночого населення світу.

СПКЯ – це комплексна ендокринопатія, що включає сукупність різноманітних симптомів, таких, як порушення менструального циклу, безпліддя, акне, гірсутизм і кілька метаболічних розладів. Ураховуючи різноманітні клінічні прояви, невідому етіологію та складну патофізіологію, діагноз СПКЯ досі залишається предметом суперечок.

Поширеність СПКЯ часто оцінюють від 2% до 26%. Зазначена суттєва різниця у рівні поширеності може бути наслідком відмінностей у діагностичних критеріях, гетерогенності вибірки, соціально-економічному статусі, доступі до медичної допомоги та загальної обізнаності щодо здоров'я. Крім того, ураховуючи численні фенотипи СПКЯ та той факт, що його діагностують переважно гінекологи та ендокринологи, тоді як в інших спеціальностях та первинній медичній допомозі це погано вивчено, дані оцінки іноді можуть бути заниженими.

Стаття є оглядом наукових публікацій щодо різних патогенетичних аспектів розвитку СПКЯ, який виникає у результаті полігенної сприйнятливості у поєднанні з впливом навколишнього середовища, яке може включати епігенетичні зміни та внутрішньоутробне програмування. Расові та етнічні відмінності можуть впливати на клінічні прояви через генетичну та екологічну схильність до ендокринопатій та метаболічних захворювань. На додаток до добре відомих клінічних проявів гіперандрогенії та овуляторної дисфункції, жінки з СПКЯ мають підвищений ризик несприятливих наслідків для психічного здоров'я, ускладнень вагітності та кардіометаболічних захворювань.

Методи лікування мають обмежену ефективність, здебільшого через те, що розробленню ліків заважає неповне визначення основних патофізіологічних процесів. Досягнення у генетиці, метаболоміці та структурі адипоцитів покращили розуміння ключових змін у нейроендокринних, ентероендокринних і стероїдогенних шляхах, включаючи підвищення пульсації гонадотропін-рилізінг-гормону, надлишок андрогенів, резистентність до інсуліну та зміни у мікробіомі кишечника.

Багато пацієнок мають високі рівні 11-оксигенованих андрогенів із високою андрогенною активністю, що може спричинити метаболічний ризик. Ці досягнення спонукали до розроблення нових методів лікування, включно з тими, які спрямовані на вісь нейрокінін–кісептин вище гонадотропін-рилізінг-гормону, з потенціалом для зменшення несприятливих клінічних наслідків і покращення результатів для пацієнок.

Ключові слова: синдром полікістозних яєчників, метаболізм, гіперінсулінемія, ендокринопатія.

Current perspectives on the metabolic aspects of polycystic ovary syndrome

О. О. Korczynska, I. I. Khascha, T. R. Shumilina

Polycystic ovary syndrome (PCOS) is a common endocrine disorder in women of reproductive age and is characterized by excessive androgen levels and ovulatory dysfunction. PCOS with a wide range of heterogeneous syndromes affects the health of a large part of the female population of the world.

PCOS is a complex endocrinopathy that includes a variety of symptoms, such as menstrual disorders, infertility, acne, hirsutism, and several metabolic disorders. Given the different clinical manifestations, unknown etiology, and complex pathophysiology, the diagnosis of PCOS is still controversial.

The prevalence of PCOS is often estimated between 2% and 26%. This significant difference in prevalence may be due to differences in diagnostic criteria, sample heterogeneity, socioeconomic status, access to health care, and general health awareness. Furthermore, given the multiple phenotypes of PCOS and the fact that it is predominantly diagnosed by gynecologists and endocrinologists, while it is poorly studied in other specialties and primary care physicians, these estimates may sometimes be lower.

The article is a review of the scientific literature on various pathogenetic aspects of the development of PCOS, which arises as a result of polygenic susceptibility in combination with environmental influences, which may include epigenetic changes and intrauterine programming. Racial and ethnic differences may influence clinical manifestations through the genetic and environmental predisposition to endocrinopathies and metabolic diseases. In addition to the well-known clinical manifestations of hyperandrogenism and ovulatory dysfunction, women with PCOS are at increased risk for adverse mental health outcomes, pregnancy complications, and cardiometabolic disease.

Treatment methods have limited effectiveness, mostly due to the fact that the development of drugs is difficult by an incomplete definition of the main pathophysiological processes. Advances in adipocyte genetics, metabolomics, and structure have improved understanding of key changes in neuroendocrine, enteroendocrine, and steroidogenic pathways, including increased gonadotropin-releasing hormone pulsatility, androgen excess, insulin resistance, and changes in the gut microbiome. Many patients have high levels of 11-oxygenated androgens with high androgenic activity, which may pose a metabolic risk. These advances have prompted the development of new therapies, including those targeting the neurokinin–kisspeptin axis upstream of gonadotropin-releasing hormone, with the potential to reduce adverse clinical outcomes and improve patient outcomes.

Keywords: polycystic ovary syndrome, metabolism, hyperinsulinemia, endocrinopathy.

Синдром полікістозних яєчників (СПКЯ) є поширеним метаболічним і репродуктивним розладом [1], який по-різному характеризується високим рівнем андрогенів, резистентністю до інсуліну та овulatorною дисфункцією. СПКЯ тепер також визначений як метаболічний стан, пов'язаний із довгостроковими ризиками для здоров'я, включаючи цукровий діабет 2-го типу та серцево-судинні захворювання, несприятливі наслідки для психічного здоров'я та зниження якості життя [2]. Покращене розуміння патогенезу захворювання сприяє розробленню нових методів лікування [3] та кращим результатам для пацієток [4].

Мета роботи: узагальнення розуміння ключових патофізіологічних процесів при СПКЯ, важливості нових досліджень нейроендокринної дисфункції, порушень стероїдогенезу та змін у біології адипоцитів, а також потенційних наслідків для діагностики та лікування СПКЯ.

У даній роботі використано методи бібліографічного та контент-аналізу літератури, порівняльного підходу та синтезу, а також семантичного групування щодо особливостей СПКЯ. Здійснено пошук на ClinicalTrials.gov, у Кокранівському центральному реєстрі контрольованих досліджень (CENTRAL) і в реєстрі міжнародних стандартних рандомізованих контрольованих досліджень (ISRCTN).

Пріоритет надавали великомасштабним рандомізованим контрольованим дослідженням і систематичним оглядам. Усі документи, знайдені на різноманітних офіційних веб-сайтах, були проаналізовані, а зібрану інформацію порівняли і згрупували.

Патофізіологія та нейроендокринні порушення системи гіпоталамус–гіпофіз–яєчники при СПКЯ

Підвищена пульсація гонадотропін-рилізінг-гормону (ГнРГ) зумовлює підвищену секрецію лютеїнізуючого гормону, що призводить до порушення фолікулогенезу та збільшення вироблення андрогенів яєчниками [5]. Також збільшується кількість наднирковозалозних андрогенів, включаючи 11-оксигеновані андрогени, які периферійно активуються нирковою 11 β -гидроксистероїддегідрогеназою типу 2 (ГсД11В2) і альдокеторедуктазою типу 1С3 (АКР1С3) в адипоцитах. Стероїд-5 α -редуктаза (СРД5А) перетворює 11-кетотестостерон в 11-кетодигідротестостерон. Надлишок андрогенів стимулює відкладення абдомінальної жирової тканини, що згодом підвищує резистентність до інсуліну та гіперінсулінемію.

Гіперінсулінемія стимулює активність АКР1С3, збільшує вироблення андрогенів яєчниками (через його дію як ко-гонадотропін) і корою надниркових залоз, зменшує вироблення печінкового глобуліну, що зв'язує статеві гормони, і пригнічує негативний зворотний зв'язок, опосередкований прогестероном, з нейронами GnRH, збільшуючи надлишок андрогенів у вадовому колі (рис. 1).

Нейрони з нейромедіатором кіспептину, нейрокініну В і динорфіну А (нейрони КНДу) [6] діють паракринно і автокринно, регулюючи вивільнення кіспептину з нейронів ГнРГ і, як наслідок, пульсацію ГнРГ. Нейрокінін В зв'язується з рецепторами нейрокініну-3 (НК3R), щоб стимулювати вивільнення кіспептину, тоді як динорфін зв'язується з каппа-опіоїдними ре-

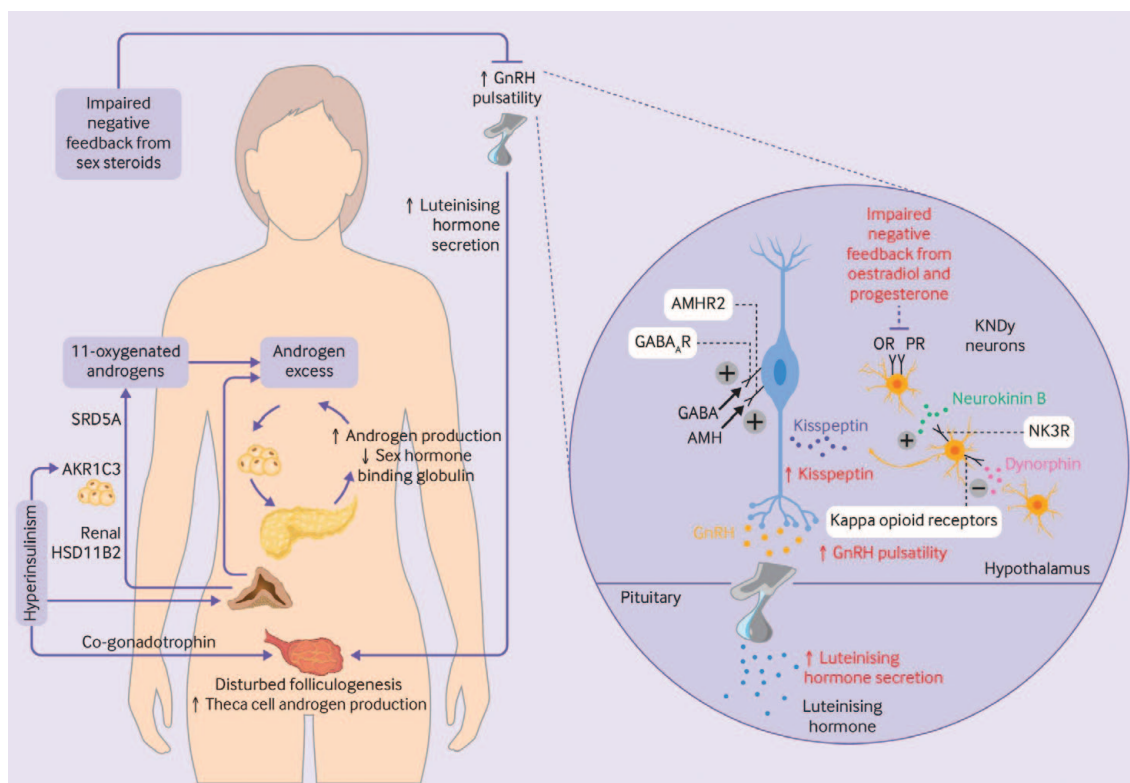


Рис. 1. Патофізіологія та нейроендокринні порушення системи гіпоталамус–гіпофіз–яєчники при СПКЯ [11]

Примітка. Нейроендокринні відхилення у контролі компонентів показано червоним кольором.

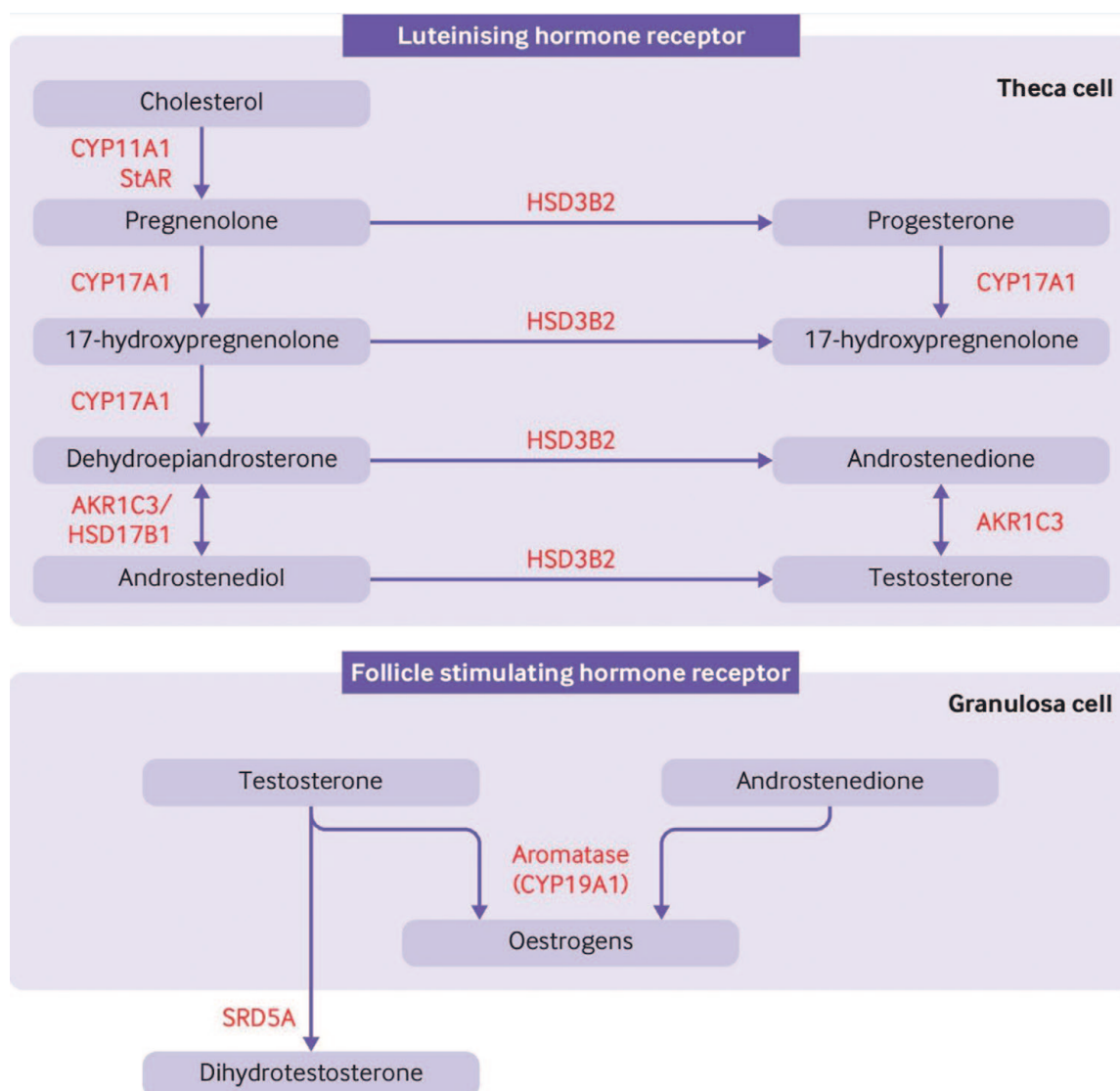


Рис. 2. Класичний шлях синтезу андрогенів [11]

цепторами, щоб пригнічувати вивільнення кіспептину. Гамма-аміномасляна кислота (ГАМК) і антимюллерів гормон (АМГ) зв'язуються з рецепторами ГАМК А і рецепторами АМГ типу 2 (АМГР2) відповідно, стимулюючи пульсацію ГнРГ [7, 8]. Порушення негативного зворотного зв'язку між естрадіолом та прогестероном спостерігається на рівні гіпоталамуса [9, 10].

Класичний шлях синтезу андрогенів

Лютеїнізуючий гормон стимулює класичний шлях синтезу андрогенів у тека-клітинах яєчників. Холестерин транспортується до внутрішньої мітохондріальної мембрани за допомогою стероїдогенного гострого регуляторного білка (СтГРБ) [11]. Система розщеплення фермента цитохрому Р450, СYP11A1, феродоксину та феродоксинредуктази перетворює холестерин на прегненолон. Експресія СYP11A1 стимулюється активацією рецептора лютеїнізуючого гормону [12–14].

Прегненолон транспортується до гладкого ендоплазматичного ретикулуму, де він перетворюється на

17-гідроксипрегненолон, а потім у дегідроепіандростерон за допомогою 17-гідроксилазної та 17,20-ліазної субодиниці фермента СYP17A1 відповідно. Потім дегідроепіандростерон перетворюється на андростендіон або андростендіол, а потім – на тестостерон за допомогою комбінації 3β-гідроксистероїддегідрогенази типу 2 (ГДСЗВ2) і АКР1С3 [13].

17β-гідроксистероїддегідрогеназа типу 1 (ГДСД17В1) також каталізує перетворення дегідроепіандростерону в андростендіол [15]. ГДСЗВ2 перетворює прегненолон і 17-гідроксипрегненолон на прогестерон і 17-гідроксипрогестерон відповідно, які є субстратами для альтернативного шляху синтезу андрогенів [16].

Андростендіон і тестостерон дифундують у гранульозні клітини, де вони перетворюються на естрогени під дією ароматази (СYP19A1) під контролем активації рецептора фолікулостимулювального гормону (рис. 2). Тестостерон може перетворюватися на дигідротестостерон за допомогою СРД5А у периферійних тканинах [17].

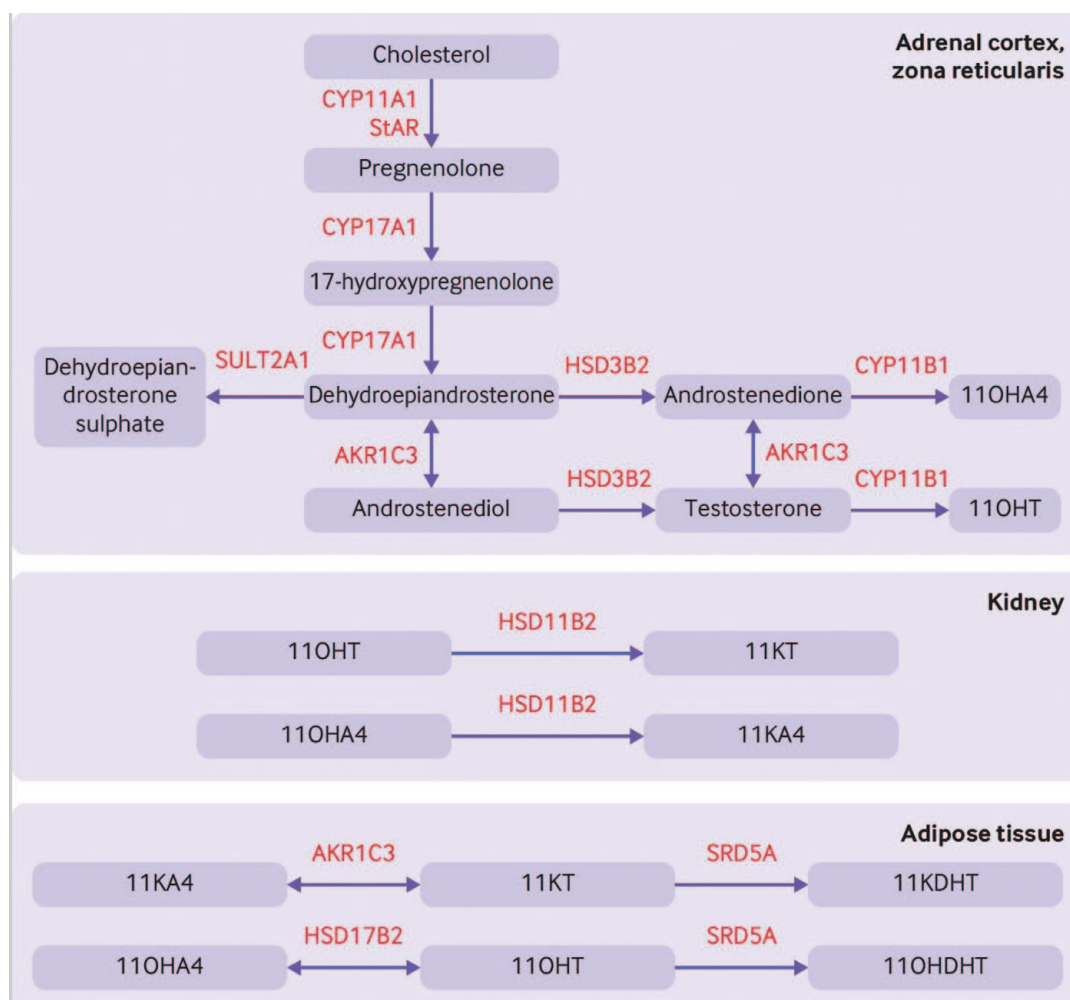


Рис. 3. Синтез андрогенів у наднирковозалозних і периферійних тканинах [11]

Примітка: CYP11A1, CYP17A1, CYP11B1 — ферменти цитохрому P450.

Синтез андрогенів у наднирковозалозних і периферійних тканинах

Андростендіон і тестостерон виробляються класичним шляхом. Дегідроепіандростерон перенаправляється до андрогенів або сульфатується до дегідроепіандростерону сульфату [18] за допомогою сульфотрансферази ST2A1.

Андростендіон і тестостерон гідроксильються 11 β -гідроксилазою (CYP11B) з утворенням великої кількості 11 β -гідроксіандростендіону (11ГсА4) і меншої кількості 11 β -гідроксітестостерону (11ГсТ) [19].

Ниркова 11 β -гідроксістероїддегідрогеназа типу 2 (ГСД11B2) перетворює 11ГсТ в 11-кетотестостерон (11КТ) [20] і 11ГсА4 в 11-кетоандростендіон (11КА4).

У жировій тканині 11КА4 метаболізується до 11-кетотестостерону (11КТ) і 11-кетодигідротестостерону (11КДТ) за допомогою АКР1С3 і СРД5А відповідно [21].

11ГсА4 метаболізується до 11ГсТ і 11 β -гідроксидигідротестостерону (11ГДТ) за допомогою 17 β -гідроксістероїддегідрогенази типу 2 (ГСД17B2) і СРД5А відповідно. 11КТ і 11КДТ є потужними агоністами андрогенного рецептора, тоді як 11ГсТ і 11ГсДТ чинять слабшу дію (рис. 3).

Раніше вважали, що СПКЯ – це переважно захворювання, пов'язане з надмірним виробленням андрогенів у яєчниках [22], але надниркові залози та периферійні тканини тепер вважають важливими джерелами андрогенів у пацієток із СПКЯ. Підвищені концентрації дегідроепіандростерону сульфату, майже виняткового продукту кори надниркових залоз, виявляють у 20–30% пацієток із цим синдромом.

Експресія фермента, що активує андрогени у підшкірній жировій тканині, підвищується. Відбувається пригнічення ліполізу та посилення ліпогенезу [23]. Ці спостереження свідчать про те, що інгібування фермента АКР1С3 може бути привабливою терапевтичною мішенню для пацієток із СПКЯ.

Гіперінсулінемія

- Інсулінорезистентність і, як наслідок, гіперінсулінемія відіграють важливу роль у стимулюванні синтезу андрогенів у багатьох ендокринних тканинах. Інсулін діє як ко-гонадотропін у яєчниках [24], порушує опосередковане прогестероном інгібування генератора імпульсів ГнРГ [25] і полегшує синтез андрогенів у надниркових залозах

шляхом збільшення стероїдогенезу, стимульованого АКТГ [26].

- Експресія та активність АКР1С3 в адипоцитах посилюється інсуліном, що сприяє підвищенню синтезу андрогенів [27].
- Інсулін також пригнічує глобулін, що зв'язує статеві гормони, сприяючи гіперандрогенії шляхом збільшення відсотка вільних біологічно активних андрогенів [28]. Надмірне продукування андрогенів потім стимулює гіперінсулінемію, що призводить до вадового кола між надлишком андрогенів та інсуліну [29].
- Кілька досліджень також свідчать про причетність гіперандрогенії до накопичення абдомінальної та вісцеральної жирової тканини при СПКЯ [30, 31]. Ця гіперандрогенія ще більше стимулює резистентність до інсуліну та, як наслідок, вироблення андрогенів (рис. 4).
- Подібно до гіперандрогенії, резистентність до інсуліну не є універсальною ознакою СПКЯ, хоча систематичний огляд досліджень гіперінсулінемії та еулікемії з участю 1224 жінок із СПКЯ і 741 жінки контрольної групи засвідчив, що чутливість до інсуліну була нижчою у жінок із СПКЯ (на 27%) [31].
- Дослідження метаболізму стероїдів у пацієток із СПКЯ може дати більше інформації. Одне таке перехресне дослідження (n=488), яке поєднує мас-спектрометричне мультистероїдне профілювання, виявило 3 окремі групи пацієток на основі переважного джерела андрогенів [32]. Ці групи мають різні метаболіти і ризик метаболічних ускладнень:
 - група класичного надлишку андрогенів яєчникового походження,
 - група надлишку андрогенів наднирковозалозного походження (що включає 11-оксигеновані андрогени),
 - група з порівняно незначним надлишком андрогенів [32].

Група наднирковозалозних андрогенів мала найвищий рівень гірсутизму, резистентності до інсуліну та цукрового діабету 2-го типу. Ці висновки ставлять під сумнів розуміння про СПКЯ як єдиного цілого і можуть спонукати до перегляду класифікації захворювання на підставі метаболомічної ознаки (рис. 5).

Зміни структури та функції адипоцитів

Зміни у морфології та функції білої жирової тканини спостерігаються у жінок із СПКЯ, включаючи збільшення кількості адипоцитів, зниження рівня ліпопротеїдліпази [33] та підвищення секреції прозапальних цитокінів [34]. Функція бурої

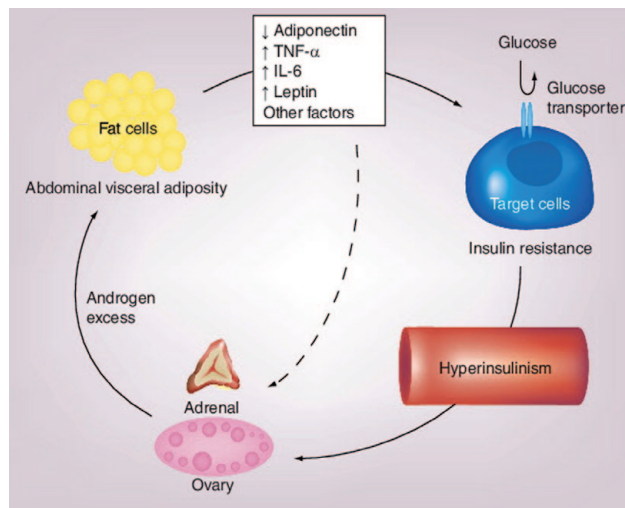


Рис. 4. Метаболізм інсуліну при СПКЯ [28]

жирової тканини також може бути порушена, оскільки у жінок спостерігався знижений постпрандіальний термогенез порівняно з контрольною групою за індексом маси тіла [35].

Цей дефект може бути спричинений надлишком андрогенів, оскільки пренатально андрогенізовані вівці мають знижений постпрандіальний термогенез у дорослому віці [36], що супроводжується зниженою жировою експресією термогенних роз'єднувальних білків і симпатичної активності. Нащадки пренатально андрогенізованих овець також продемонстрували знижені печінкову експресію та фактора росту фібробластів [37], гормону, який регулює функцію адипоцитів, чутливість до інсуліну та енергетичний баланс.

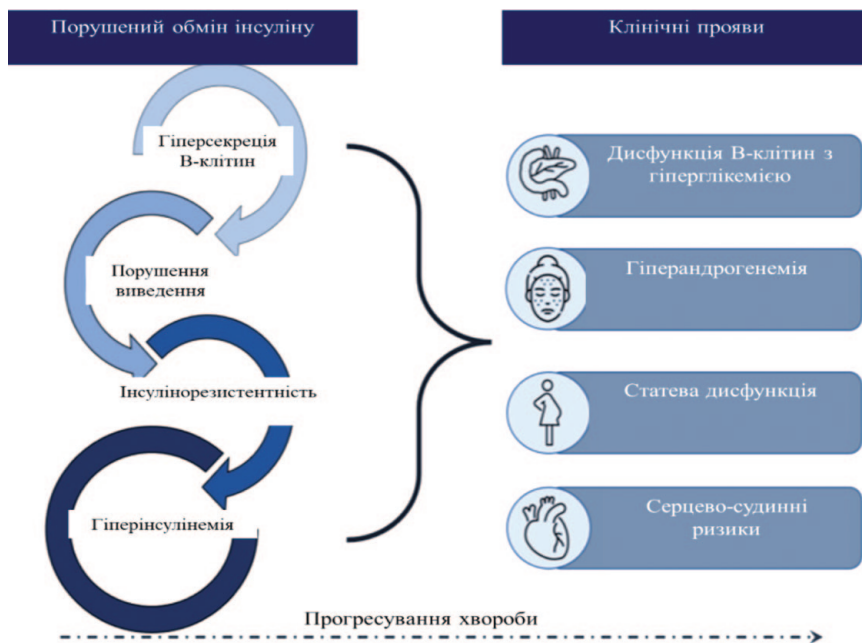


Рис. 5. Метаболізм інсуліну та клінічні прояви при СПКЯ



Рис. 6. Метаболізм адипокінів при СПКЯ

Примітки: зелені стрілки ілюструють сприятливий ефект, червоні стрілки – несприятливий вплив на патофізіологію СПКЯ, червоно-зелені – наявність як корисних, так і побічних ефектів адипокіну; * – очікується ідентифікувати додаткові батокіни (ХУ), що впливають на СПКЯ; “↑” – збільшення; “↓” – зменшення.

Тому цільова експресія фактора росту фібробластів протягом відповідного періоду розвитку може бути хорошим терапевтичним варіантом (рис. 6).

Кишкова мікробіота та метаболізм жовчних кислот

Нещодавні дослідження встановили, що зміни у мікробіомі кишечника входять до патогенезу СПКЯ. Жінки мають більш високі рівні *Bacteroides vulgatus* у кишечнику та більш низькі рівні глікодеоксихолевої кислоти та тауроурсодезоксихолевої кислоти [38].

Пероральне уведення через зонд мікробіоти від особи із СПКЯ або з чистим *B. vulgatus* у мишей спричинило розвиток резистентності до інсуліну, зміни у метаболізмі жовчних кислот, зниження секреції інтерлейкіну-22, порушення циклу та морфології яєчників.

А уведення інтерлейкіну-22 або глікодеоксихолевої кислоти покращувало чутливість до інсуліну, знижувало рівень тестостерону та нормалізувало стан естрального циклу [38].

На сьогодні виявлено чотири клінічні варіанти (фенотипи) СПКЯ [39]:

1. Фенотип А (класичний), який характеризується наявністю усіх трьох ознак синдрому: гіперандрогенія

(клінічна та/або біохімічна) + ановуляція + полікістозна трансформація яєчників (за даними УЗД).

2. Фенотип В, або неповний класичний: гіперандрогенія + ановуляція.

3. Фенотип С, або овуляторний: гіперандрогенія + полікістозна трансформація яєчників.

4. Фенотип D, або неандрогенний: ановуляція + полікістозна трансформація яєчників [40, 41].

ВИСНОВКИ

Синдром полікістозних яєчників (СПКЯ) є поширеним репродуктивним і метаболічним розладом, що виникає у результаті полігенного впливу навколишнього середовища. Ключові патологічні зміни включають нейроендокринну дисрегуляцію, надмірне продукування андрогенів, резистентність до інсуліну та зміни у жировій тканині, причому варіації у дисфункції цих шляхів зумовлюють відмінності у фенотиповій експресії та тяжкості захворювання.

Досягнення у генетичному розумінні разом із новими методами оцінювання стероїдного метаболізму визначили нові біологічні мішені, поставили під сумнів сприйняття СПКЯ як єдиного цілого та можуть

сприяти індивідуальному підходу до довгострокового метаболічного спостереження на підставі метаболомічної ознаки. Ці досягнення вперше могли б уможливити розроблення специфічних медикаментозних методів лікування розладу на підставі кращого розуміння метаболічних аспектів.

Для вивчення нових терапевтичних можливостей тепер необхідні добре сплановані, багатоцентрові, орієнтовані на пацієнтку клінічні випробування щодо антагоністів рецепторів нейрокініну, лікування на основі кіспептину та удосконалених протидіабетичних препаратів.

Відомості про авторів

Корчинська Оксана Олександрівна – д-р мед. наук, проф., кафедра акушерства та гінекології, ДВНЗ «Ужгородський національний університет»; тел.: (050) 290-97-58. *E-mail: xena.0474@gmail.com*

ORCID: 0000-0001-7265-4829

Хашча Іван Іванович – д-р мед. наук, проф., кафедра акушерства та гінекології, ДВНЗ «Ужгородський національний університет»; тел.: (050) 516-64-46. *E-mail: ivan.khascha@uzhnu.edu.ua*

ORCID: 0009-0005-5588-6253

Шуміліна Тетяна Романівна – студентка 6-го курсу, медичний факультет, ДВНЗ «Ужгородський національний університет»; тел.: (066) 577-13-48. *E-mail: tetyana2001t@gmail.com*

ORCID: 0000-0001-9423-5553

Information about the authors

Korchynska Oksana O. – MD, PhD, DSc, Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Uzhhorod National University; tel.: (050) 290-97-58. *E-mail: xena.0474@gmail.com*

ORCID: 0000-0001-7265-4829

Khashcha Ivan I. – MD, PhD, DSc, Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Uzhhorod National University; tel.: (050) 516-64-46. *E-mail: ivan.khascha@uzhnu.edu.ua*

ORCID: 0009-0005-5588-6253

Shumilina Tetyana R. – 6-course Student, Faculty of Medicine, Uzhhorod National University; tel.: (066) 577-13-48. *E-mail: tetyana2001t@gmail.com*

ORCID: 0000-0001-9423-5553

ПОСИЛАННЯ

- Garg A, Patel B, Abbara A, Dhillo WS. Treatments targeting neuroendocrine dysfunction in polycystic ovary syndrome (PCOS). *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2022;97(2):156-64. doi: 10.1111/cen.14704.
- Allen LA, Shrikrishnapalasuriyar N, Rees DA. Long-term health outcomes in young women with polycystic ovary syndrome: A narrative review. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2022;97(2):187-98. doi: 10.1111/cen.14609.
- Gibson-Helm M, Teede H, Dunaif A, Dokras A. Delayed Diagnosis and a Lack of Information Associated With Dissatisfaction in Women With Polycystic Ovary Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017;102(2):604-12. doi: 10.1210/je.2016-2963.
- 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. *Eur J Endocrinol*. 2023;189(2):43-64. doi: 10.1093/aje/nd096. PMID: 37580861.
- Walters KA, Edwards MC, Tesic D, Caldwell ASL, Jimenez M, Smith JT, et al. The Role of Central Androgen Receptor Actions in Regulating the Hypothalamic-Pituitary-Ovarian Axis. *Neuroendocrinology*. 2018;106(4):389-400. doi: 10.1159/000487762.
- Hu KL, Chen Z, Li X, Cai E, Yang H, Chen Y, et al. Advances in clinical applications of kisspeptin-GnRH pathway in female reproduction. *Reprod Biol Endocrinol*. 2022;20(1):81. doi: 10.1186/s12958-022-00953-y.
- Clarkson J, d'Anglemont de TX, Moreno AS, Colledge WH, Herbison AE. Kisspeptin-GPR54 signaling is essential for preovulatory gonadotropin-releasing hormone neuron activation and the luteinizing hormone surge. *J Neurosci*. 2008;28(35):8691-7. doi: 10.1523/JNEUROSCI.1775-08.2008.
- Smith JT, Dungan HM, Stoll EA, Gottsch ML, Braun RE, Eacker SM, et al. Differential regulation of KiSS-1 mRNA expression by sex steroids in the brain of the male mouse. *Endocrinology*. 2005;146(7):2976-84. doi: 10.1210/en.2005-0323.
- Ruddenklau A, Campbell RE. Neuroendocrine Impairments of Polycystic Ovary Syndrome. *Endocrinol*. 2019;160(10):2230-42. doi: 10.1210/en.2019-00428.
- Syusyuka VG, Sergienko MY, Makurina GI, Yershova OA, Chornenka AS. Characteristics of phenotypes (clinical variants) of polycystic ovary syndrome in women of reproductive age. *Reprod Health Woman*. 2021;2(47):27-31.
- Dong J, Rees DA. Polycystic ovary syndrome: pathophysiology and therapeutic opportunities. *BMJ Med*. 2023;2(1):e000548. doi: 10.1136/bmjmed-2023-000548
- Rosenfield RL, Ehrmann DA. The pathogenesis of polycystic ovary syndrome (PCOS): the hypothesis of PCOS as functional ovarian hyperandrogenism revisited. *Endocr Rev*. 2016;37:467-520. doi: 10.1210/er.2015-1104.
- Naamneh ER, du Toit T, Flück CE. Basics of androgen synthesis and action. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2022;36:101665. doi: 10.1016/j.beem.2022.101665.
- Zhao H, Zhang J, Cheng X, Nie X, He B. Insulin resistance in polycystic ovary syndrome across various tissues: an updated review of pathogenesis, evaluation, and treatment. *J Ovarian Res*. 2023;16(1):9. doi: 10.1186/s13048-022-01091-0.
- Li X, Hu S, Zhu Q, Yao G, Yao J, Li J, et al. Addressing the role of 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 in the development of polycystic ovary syndrome and the putative therapeutic effects of its selective inhibition in a preclinical model. *Metabolism*. 2021;119:154749. doi: 10.1016/j.metabol.2021.154749.
- Gambineri A, Fanelli F, Tomassoni F, Munarini A, Pagotto U, Andrew R, et al. Tissue-specific dysregulation of 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 in overweight/obese women with polycystic ovary syndrome compared with weight-matched controls. *Eur J Endocrinol*. 2014;171(1):47-57. doi: 10.1530/EJE-13-1030.
- Peitsidis P, Agrawal R. Role of vascular endothelial growth factor in women with PCO and PCOS: a systematic review. *Reprod Biomed Online*. 2010;20(4):444-52. doi: 10.1016/j.rbmo.2010.01.007.
- Moran C, Reyna R, Boots LS, Azziz R. Adrenocortical hyperresponsiveness to corticotropin in polycystic ovary syndrome patients with adrenal androgen excess. *Fertil Steril*. 2004;81(1):126-31. doi: 10.1016/j.fertnstert.2003.07.008.
- Guo Z, Jin F, Chen S, Hu P, Hao Y, Yu Q. Correlation between biochemical and clinical hyperandrogenism parameter in polycystic ovary syndrome in relation to age. *BMC Endocr Disord*. 2023;23(1):89. doi: 10.1186/s12902-023-01346-x.
- Turcu AF, Rege J, Auchus RJ, Rainey WE. 11-Oxygenated androgens in health and disease. *Nat Rev Endocrinol*. 2020;16(5):284-96. doi: 10.1038/s41574-020-0336-x.
- Paulukinas RD, Mesaros CA, Penning TM. Conversion of Classical and 11-Oxygenated Androgens by Insulin-Induced AKR1C3 in a Model of Human PCOS Adipocytes. *Endocrinology*. 2022;163(7):bqac068. doi: 10.1210/endo/bqac068.
- Yildiz BO, Azziz R. The adrenal and polycystic ovary syndrome. *Rev Endocr Metab Disord*. 2007;8(4):331-42. doi: 10.1007/s11154-007-9054-0. PMID: 17932770.
- O'Reilly MW, Kempegowda P, Jenkinson C, Taylor AE, Quanson JL, Storbek KH, et al. 11-Oxygenated C19 Steroids Are the Predominant Androgens in Polycystic Ovary Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017;102(3):840-8. doi: 10.1210/jc.2016-3285.

24. Blank SK, McCartney CR, Chhabra S, Helm KD, Eagleson CA, Chang RJ, et al. Modulation of gonadotropin-releasing hormone pulse generator sensitivity to progesterone inhibition in hyperandrogenic adolescent girls-implications for regulation of pubertal maturation. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(7):2360-6. doi: 10.1210/jc.2008-2606.
25. Kurylowicz A. Estrogens in Adipose Tissue Physiology and Obesity-Related Dysfunction. *Biomedicines.* 2023;11(3):690. doi: 10.3390/biomedicines11030690.
26. O'Reilly M, Gathercole L, Capper F, Arlt W, Tomlinson J. Effect of insulin on AKR1C3 expression in female adipose tissue: in-vivo and in-vitro study of adipose androgen generation in polycystic ovary syndrome. *Lancet.* 2015;385(1):S16. doi: 10.1016/S0140-6736(15)60331-2.
27. Mohammadrezaei A, Mokhtari AA, Abbasalizad-Farhangi M, Mesgari-Abbasi M, Mousavi R. Association Between Sex Hormone-Binding Globulin, Atherogenic Indices of Plasma Among Young Sedentary Males. *Nutr Metab Insights.* 2023;16:11786388231155006. doi: 10.1177/11786388231155006.
28. Escobar-Morreale HF, San Millán JL. Abdominal adiposity and the polycystic ovary syndrome. *Trends Endocrinol Metab.* 2007;18(7):266-72. doi: 10.1016/j.tem.2007.07.003.
29. Borruel S, Fernández-Durán E, Alpañés M, Martí D, Alvarez-Blasco F, Luque-Ramírez M, et al. Global adiposity and thickness of intraperitoneal and mesenteric adipose tissue depots are increased in women with polycystic ovary syndrome (PCOS). *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(3):1254-63. doi: 10.1210/jc.2012-3698.
30. Dumesic DA, Akopians AL, Madrigal VK, Ramirez E, Margolis DJ, Sarma MK, et al. Hyperandrogenism Accompanies Increased Intra-Abdominal Fat Storage in Normal Weight Polycystic Ovary Syndrome Women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101(11):4178-88. doi: 10.1210/jc.2016-2586.
31. Cassar S, Misso ML, Hopkins WG, Shaw CS, Teede HJ, Stepto NK. Insulin resistance in polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis of euglycaemic-hyperinsulinaemic clamp studies. *Hum Reprod.* 2016;31(11):2619-31. doi: 10.1093/humrep/dew243.
32. Melson E, Rocha TP, Veen RJ, Abdi L, McDonnell T, Tandl V. Machine learning-based steroid metabolome analysis reveals three distinct subtypes of polycystic ovary syndrome and implicates 11-oxygenated androgens as major drivers of metabolic risk. *EJEA.* 2023;90:OC11.2. doi: 10.1530/endoabs.90.OC11.2.
33. Mannerås-Holm L, Leonhardt H, Kullberg J, Jennische E, Odén A, Holm G, et al. Adipose tissue has aberrant morphology and function in PCOS: enlarged adipocytes and low serum adiponectin, but not circulating sex steroids, are strongly associated with insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(2):304-11. doi: 10.1210/jc.2010-1290.
34. Lemaître M, Christin-Maitre S, Kerlan V. Polycystic ovary syndrome and adipose tissue. *Ann Endocrinol (Paris).* 2023;84(2):308-15. doi: 10.1016/j.ando.2022.11.004.
35. Coffin T, Wray J, Sah R, Maj M, Nath R, Nauhria S, et al. A Review and Meta-Analysis of the Prevalence and Health Impact of Polycystic Ovary Syndrome Among Medical and Dental Students. *Cureus.* 2023;15(6):e40141. doi: 10.7759/cureus.40141.
36. Siemienowicz K, Rae MT, Howells F, Anderson C, Nicol LM, Franks S, et al. Insights into Manipulating Postprandial Energy Expenditure to Manage Weight Gain in Polycystic Ovary Syndrome. *iScience.* 2020;23(6):101164. doi: 10.1016/j.isci.2020.101164.
37. Siemienowicz KJ, Furmanska K, Filis P, Talia C, Thomas J, Fowler PA, et al. Pubertal FGF21 deficit is central in the metabolic pathophysiology of an ovine model of polycystic ovary syndrome. *Mol Cell Endocrinol.* 2021;525:111196. doi: 10.1016/j.mce.2021.111196.
38. Qi X, Yun C, Sun L, Xia J, Wu Q, Wang Y, et al. Gut microbiota-bile acid-interleukin-22 axis orchestrates polycystic ovary syndrome. *Nat Med.* 2019;25(8):1225-33. doi: 10.1038/s41591-019-0509-0.
39. Harwood K, Vuguin P, DiMartino-Nardi J. Current approaches to the diagnosis and treatment of polycystic ovarian syndrome in youth. *Horm Res.* 2007;68(5):209-17. doi: 10.1159/000101538.
40. Avramenko NV, Kabachenko OV, Barkovskiy DYe, Sierykh KV. Modern aspects of management of patients with polycystic ovary syndrome. *Zaporozhye Med J.* 2020;22(123):865-73. doi: 10.14739/2310-1210.2020.6.218474.
41. Siusiuka VG, Sergiyenko MYu, Makurina GI, Yerzhova OA, Chornenka AS. Polycystic ovary syndrome: clinical and pathogenetic aspects of a multidisciplinary problem. *Reprod Health Woman.* 2021;2(47):7-14.

Стаття надійшла до редакції 11.10.2023. – Дата першого рішення 17.10.2023. – Стаття подана до друку 17.11.2023

Комплексний підхід до лікування безпліддя у жінок з патологією ендометрія

О. В. Горбунова, О. С. Щербінська, І. В. Ярова

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

Проблема безпліддя є найбільш пріоритетною та актуальною у медицині розвинених країн, що пов'язано з досить високою частотою безпліддя у світі та відсутністю позитивної динаміки відтворення населення.

Мета дослідження: оцінювання результатів комплексного персоналізованого підходу до лікування жінок з безпліддям на тлі патології ендометрія, а саме – хронічного ендометриту, поліпів ендометрія та гіперплазії ендометрія.

Матеріали та методи. Для досягнення поставленої мети було проведено комплексне клініко-інструментальне, лабораторне та морфологічне обстеження 94 пацієнток на клінічних базах кафедри акушерства, гінекології та перинатології Національного медичного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика та медичного центру «Добробут» упродовж 2021–2022 рр.

Усі пацієнтки були розподілені на такі групи: I група (основна) – жінки з безпліддям на тлі патології ендометрія, а саме – хронічного ендометриту, поліпів ендометрія та гіперплазії ендометрія, яких лікували відповідно до розробленої нами методики персоналізованого підходу до відновлення репродуктивної функції (31 особа); II група (порівняння) – пацієнтки з безпліддям на тлі патології ендометрія (хронічного ендометриту, поліпів ендометрія та гіперплазії ендометрія), яких лікували за загальноприйнятою методикою (32 особи); до III групи (контрольної) включено здорових жінок репродуктивного віку (31 особа).

Результати. Під час дослідження у I та II групах було виявлено таку патологію ендометрія: поліпи – 74,6%; гіперплазія ендометрія – 25,3%; хронічний ендометрит – 77,7%. У результаті оцінювання експресії рецепторів до стероїдних гормонів в ендометрії у період передбачуваного вікна імплантації встановлено певні особливості: зміщення піку експресії естрогенових та прогестеронових рецепторів та зменшення експресії рецепторів порівняно з нормальним ендометрієм.

Рівень прогестерону у I та II групах був достовірно нижчий порівняно з контрольною групою. Під час доплерометрії маткових артерій виявлені гемодинамічні порушення у пацієнток I та II груп. За даними мікроскопічних досліджень у I та II групах пацієнток відзначали достовірне зменшення або повну відсутність *Lactobacillus spp.*

Висновки. У результаті застосування удосконаленого персоналізованого підходу до лікування жінок з безпліддям на тлі патології ендометрія було досягнуто підвищення частоти настання вагітності у два рази порівняно з пацієнтками, яких лікували за загальноприйнятою методикою. Це дає право рекомендувати такий підхід для широкого використання у практичній медицині.

Ключові слова: жіноче безпліддя, патологія ендометрія, поліп ендометрія, хронічний ендометрит, гіперплазія ендометрія, CD138.

A comprehensive approach to the treatment of infertility in women with endometrial pathology

O. V. Gorbunova, O. S. Shcherbinska, I. V. Iarova

The problem of infertility is the most priority and urgent in the medicine of developed countries, which is connected with a rather high frequency of infertility in the world and the lack of positive dynamics of population reproduction.

The objective: evaluation of the results of a comprehensive personalized approach to the treatment of infertility in women with endometrial pathology, namely chronic endometritis, endometrial polyps, and endometrial hyperplasia.

Materials and methods. In order to achieve the goal, a complex clinical-instrumental, laboratory and morphological examination of 94 patients was carried out at the clinical bases of the Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology of the P. L. Shupyk National Medical University of Health of Ukraine and the «Dobrobut» Medical Center during 2021–2022 years

We divided all patients into the following groups: Group I (main) – patients with infertility on the background of endometrial pathology, namely chronic endometritis, endometrial polyps, and endometrial hyperplasia, whom we managed in accordance with the methodology of a personalized approach to the restoration of reproductive function developed by us (31 people); II group (comparison) – patients with infertility on the background of endometrial pathology (chronic endometritis, endometrial polyps, and endometrial hyperplasia), whose management was in accordance with the generally accepted methodology (32 people), and III group (control) included healthy women of reproductive age (31 people).

Results. During the study, the following endometrial pathology was found in groups I and II: endometrial polyps – 74.6%; endometrial hyperplasia – 25.3%; chronic endometritis – 77.7%. As a result of evaluating the expression of receptors for steroid hormones in the endometrium during the expected window of implantation, certain features were established: a shift in the

expression peak of estrogen and progesterone receptors and a decrease in receptor expression compared to normal endometrium. The level of progesterone in groups I and II was significantly lower compared to the control group. During dopplerometry of the uterine arteries, hemodynamic disturbances were detected in patients of the I and II groups. According to the microscopic studies in the I and II groups of patients, we noted a significant decrease or complete absence of *Lactobacillus* spp.

Conclusions. As a result of the application of an improved personalized approach to the management of women with infertility on the background of endometrial pathology, a two-fold increase in the frequency of pregnancy was achieved compared to patients who were managed according to the generally accepted methodology, which gives the right to recommend such an approach for wide use in practical medicine.

Keywords: female infertility, endometrial pathology, endometrial polyp, chronic endometritis, endometrial hyperplasia, CD138.

Проблема безпліддя є найбільш пріоритетною та актуальною у медицині розвинених країн, що пов'язано з досить високою частотою безпліддя у світі та відсутністю позитивної динаміки відтворення населення. Попри те, що у допоміжних репродуктивних технологіях досягнуто значних успіхів, кожна дев'ята пара у Європі та США страждає від імплантаційних порушень, а поширеність повторних невдач імплантації у програмах екстракорпорального запліднення становить 15–20% [1].

Демографічна ситуація в Україні погіршується останніми роками. Згідно з офіційними даними, за останні десять років народжуваність зменшилася майже вдвічі, смертність перевищує народжуваність, а природне скорочення населення має тенденцію до стрімкого зростання [2]. Тому відтворення населення на теренах України буде у майбутньому одним із пріоритетних напрямків державної політики та практичної діяльності лікарів, які займаються репродуктивною медициною.

На сьогодні стан ендометрія розглядають як важливий фактор, що визначає фертильність. Відомо, що основними фізіологічними функціями ендометрія є підготовка матки до імплантації плідного яйця та збереження вагітності або ефективна менструація, якщо вагітність не настала [3]. Тому особливого значення набуває оцінювання стану ендометрія, включаючи використання сучасних високоінформативних методів.

Уже починаючи з 50-х років минулого століття медицина перейшла з простого гістологічного дослідження ендометрія у молекулярну еру з використанням функціональних тестів, які оцінюють проліферацію, диференціацію та відстежують маркери запалення [4].

Частота безплідного шлюбу, за даними вітчизняних дослідників, становить від 10 до 20%. У структурі жіночого безпліддя матковий фактор становить 20–30% [5].

Важливим аспектом теоретичної та практичної гінекології є зростання частоти патології ендометрія, яка насамперед призводить до порушень процесів імплантації плідного яйця ще на стадії бластоцисти [6]. Попри значні успіхи у дослідженні етіології та патогенезу гіперплазії та поліпів ендометрія, багато питань лікування і профілактики даної патології на сьогодні ще далекі від остаточного вирішення. Це диктує необхідність удосконалення та оптимізації тактики ведення пацієнток з безпліддям на тлі патології ендометрія, а саме – хронічного ендометриу, поліпів ендометрія та гіперплазії ендометрія.

У дослідженнях, проведених в останні роки, виявлені численні фактори, які самостійно або у різних поєднаннях можуть розглядатись як причина розвитку патології ендометрія. Сьогодні велику увагу привертає *хронічний ендометрит* (ХЕ) як один з основних чинників патології ендометрія, що пов'язаний з його рецептивністю та призводить до порушень імплантації. У результаті ХЕ

порушується циклічна трансформація та рецептивність ендометрія, змінюється співвідношення стероїдних рецепторів, знижується сприйнятливість до ендогенних гормонів і, як наслідок, порушується проліферативна активність на фоні хронічного запального процесу [7].

Як відомо, ХЕ – це клініко-морфологічний синдром, який характеризується комплексом морфофункціональних змін ендометрія запального генезу, що призводять до порушень циклічної біотрансформації та рецептивності слизової оболонки матки [8].

За даними багатьох авторів, поширеність ХЕ варіює від 35% до 85% і не має тенденції до зниження [9]. Ймовірно, це пов'язано з високою поширеністю використання внутрішньоматкових засобів контрацепції, збільшенням кількості статевих партнерів та високою частотою внутрішньоматкових втручань. У зв'язку з тривалою безсимптомною персистенцією збудника у тканинах ендометрія відбуваються порушення циклічної трансформації, рецептивності та експресії піноподій. Спостерігаються значні порушення кровопостачання, трофіки, регенерації та імунний дисбаланс.

Заміщення функціональної тканини на фіброзну призводить до її стоншення та формування неповноцінного вікна імплантації. Це перешкоджає нормальній імплантації ембріона у порожнину матки і, як наслідок, виникають репродуктивні втрати [10]. Тривалий перебіг ХЕ пов'язують з порушеннями медіаторних міжклітинних взаємодій, пошкодженнями екстрацелюлярного матриксу, змінами ангіоархітектоніки тканин та їхньою ішемією [11].

У сучасних умовах лікування патології ендометрія повинно бути комплексним, етіопатогенетично обґрунтованим, поетапним та базуватись на результатах мікробіологічного, морфологічного, імуногістохімічного, доплерометричного та ехографічного досліджень ендометрія.

Мета дослідження: оцінювання результатів комплексного персоналізованого підходу до лікування жінок з безпліддям на тлі патології ендометрія, а саме – ХЕ, поліпів ендометрія та гіперплазії ендометрія.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Для досягнення поставленої мети було проведено комплексне клініко-інструментальне, лабораторне та морфологічне обстеження 94 пацієнток на клінічних базах кафедри акушерства, гінекології та перинатології Національного медичного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика та медичного центру «Добробут» упродовж 2021–2022 років.

Відповідно до канонів доказової медицини, це дослідження мультицентрове, проспективне, рандомізоване, клінічне. Воно виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації Всесвітньої асоціації «Етичні принципи наукових та медичних досліджень за учас-

тю людини», порядків та стандартів надання медичної допомоги, що діють, та інших застосованих регулятивних вимог до проведення клінічних досліджень та спостережних програм в Україні.

Усі клінічні дослідження повністю відповідають нормам біоетики, що підтверджено протоколом засідання комісії з питань етики № 1 від 11.01.2021 р.

Методологічно спочатку були відібрані пацієнтки з безпліддям на тлі патології ендометрія (хронічного ендометриту, поліпів ендометрія та гіперплазії ендометрія) відповідно до розроблених нами критеріїв включення та виключення (n=63) з вивченням їхніх даних на етапі діагностики, а потім рандомізовано розподілено на клінічні групи (I група – всі непарні, II група – всі парні) для диференційованого лікування та спостереження.

Пацієнток було розподілено на такі клінічні групи:

I група (основна) – жінки з безпліддям на тлі патології ендометрія (ХЕ, поліпів ендометрія та гіперплазії ендометрія), у лікуванні яких було застосовано запропоновану нами персоналізовану методику відновлення репродуктивної функції (n=31);

II група (порівняння) – жінки з безпліддям на тлі патології ендометрія (ХЕ, поліпів ендометрія та гіперплазії ендометрія), у лікуванні яких було застосовано загальноприйнятну методику відновлення репродуктивної функції (n=32);

III група (контрольна) – здорові жінки репродуктивного віку (n=31).

У процесі роботи були використані такі критерії включення:

- репродуктивний вік жінок (18–45 років);
- відсутність будь-якого лікування за 3 міс до проведення обстеження, компенсований стан супутньої патології;
- наявність інформованої згоди пацієнток на комплексне обстеження та оперативне лікування.

Критерії виключення:

- наявність чоловічого фактора безпліддя;
- сексуально-трансмісивні захворювання;
- аномалії розвитку жіночих статевих органів;
- безпліддя ендокринного та трубно-перитонеального генезу;

- ендометріоз;
- міома матки;
- синдром полікістозних яєчників (СПКЯ);
- дисфункціональні стани, спричинені патологією щитоподібної залози;
- тяжка екстрагенітальна патологія;
- онкологічна патологія ендометрія.

Згідно з визначенням Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), Міжнародної класифікації хвороб та проблем, пов'язаних зі здоров'ям, 10-го перегляду (МКХ-10), діагноз «Безпліддя» встановлювали за відсутності вагітності у подружжя репродуктивного віку впродовж одного року регулярного статевого життя без застосування контрацепції [12].

Контроль лікування проводили через 12 міс після його початку шляхом вивчення гормонального профілю пацієнток, а також клініко-морфологічного, ультразвукового, доплерометричного, бактеріоскопічного та бактеріологічного моніторингу стану репродуктивного здоров'я жінок. Результати лікування жіночого безпліддя урахували впродовж 1 року.

Усім пацієнткам для верифікації діагнозу проводили стандартну комплексну діагностику відповідно до сучасних рекомендацій. Використовували загальноклінічні (анамнез, скарги, лабораторні дослідження) та спеціальні (гінекологічний огляд, динамічне ультразвукове дослідження органів малого таза, гістероскопія, біопсія ендометрія) методи діагностики.

Для виявлення дефіциту або надмірної маси тіла згідно з рекомендаціями ВООЗ використовували *індекс маси тіла* (ІМТ) за Кетле – величина, що дозволяє оцінити ступінь відповідності маси тіла і зросту. ІМТ – це частка від ділення маси тіла (у кілограмах) на довжину тіла (у метрах), зведена у квадрат. За нормальної маси тіла жінки індекс дорівнює 18,5–24,9; за наявності дефіциту – менше 18,5; за наявності надлишку – 25,0–29,9.

ІМТ обчислюється за формулою:

$$ІМТ = m / h^2,$$

де m – маса тіла, кг;

h – зріст, м [13].

Раціональна спрямованість профілактично-оздоровчих заходів залежно від ІМТ представлена у табл. 1 [2].

Таблиця 1

Раціональна спрямованість профілактично-оздоровчих заходів залежно від індексу маси тіла (ІМТ)

ІМТ, кг/м ²	Класифікація	Ризик для здоров'я	Профілактично-оздоровчі заходи
16 і менше	Виразений дефіцит маси тіла	Високий	Висококалорійна збалансована дієта, посилена білками; психотерапія
16–18,5	Недостатня маса тіла (дефіцит)	Підвищений	Висококалорійна збалансована дієта, посилена білками
18,5–24,99	Норма	Відсутній	Фізичні тренування
25–30	Надмірна маса тіла (передожиріння)	Підвищений	Фізичні тренування
30–35	Ожиріння I ступеня	Високий	Фізичні тренування, масаж, низькокалорійна збалансована дієта
35–40	Ожиріння II ступеня	Дуже високий	Фізичні тренування, масаж, низькокалорійна збалансована дієта, психологічний тренінг, гідротерапія
40 і більше	Ожиріння III ступеня (морбідне)	Надзвичайно високий	Фізичні тренування, масаж, низькокалорійна збалансована дієта, психологічний тренінг, гідротерапія, фармакологічні засоби, хірургічне лікування

Морфологічне дослідження ендометрія проводили у середню фазу проліферації на 7–10-й день менструального циклу, а також виконували імуногістохімічне дослідження мембранного білка CD138 та визначали рецептивність до *естрогенових рецепторів (EP)* та *прогестеронових рецепторів (PP)*.

До лікування і після закінчення комплексного лікування визначали стан вагінального мікробіому методом мікроскопії мазка, забарвленого за Грамом. Оцінювання результатів проводили за критеріями Нау–Ісон [14]. Задля розширеної діагностики вагінальних дисбіозів та з метою контролю результатів лікування проводили сучасну лабораторну діагностику з використанням *полімеразних ланцюгових реакцій (ПЛР)* у режимі реального часу (Real-time PCR) – кількісне виявлення збудників та бактеріологічні методи досліджень (бакпосів на мікрофлору + антибіотикограма).

Ультразвукове обстеження проводили на сканері GE Voluson E8. Ехографічний контроль з доплерометрією виконували задля оцінювання ефективності хірургічного лікування, через 12 міс у фазу проліферації та під час овуляції, визначали параметри базового *ультразвукового дослідження (УЗД)* органів малого таза, включаючи структуру і товщину середнього М-еха, кровопостачання матки та ендометрія, наявність овуляції тощо.

Відповідно до рекомендацій IETA, оцінювання ендометрія та порожнини матки здійснювали шляхом *трансвагінального ультразвукового дослідження (ТВ УЗД)* органів малого таза. У репродуктивному віці ТВ УЗД органів малого таза краще здійснювати в фазу ранньої проліферації (на 4–6-й день менструального циклу).

Товщина ендометрія – це максимальна товщина у сагітальній площині, яка включає передню та задню стінки шарів ендометрія (подвійна товщина ендометрія). Каліпери потрібно розміщувати на межі ендометріально-міометріального з'єднання, а товщину ендометрія необхідно вимірювати у найбільшому перпендикулярі до його середньої лінії. Визначення морфології ендометрія включало оцінювання ехогенності, середньої лінії та ендометріально-міометріального з'єднання [15].

Ехографічно у проліферативну фазу нормальний ендометрій має знижену ехогенність, однорідну структуру з чітко вираженою межею підвищеної ехогенності з міометрієм (базальний шар), а також рівну, гіперехогенну лінію змикання переднього та заднього листків слизової оболонки. Така структура зазвичай називається трилінійною. Починаючи з 10-го дня циклу прилеглий субендометріальний шар міометрія стає гіпоехогенним, що підкреслює гіперехогенну межу з базальним шаром ендометрія [16].

Під час обстеження пацієнок методом імуноферментного аналізу у сироватці крові визначали концентрацію гормонів: *фолікулостимулювального гормону (ФСГ)*, *лютеїнізуючого гормону (ЛГ)*, пролактину, естрадіолу, прогестерону, загального тестостерону та *тиреотропного гормону (ТТГ)*. Застосовували електрохемілюмінесцентний аналіз (метод ECLIA), реагенти Roche Diagnostics, аналізатор Cobas 8000/Cobas Pro/Cobas e411 (Швейцарія). Контроль гормонального профілю з метою оцінювання ефективності гормонотерапії проводили через 12 міс на 3–4-й день менструального циклу.

Основним показанням до проведення гістероскопії були зміни ендометрія, виявлені під час УЗД, коли оцінювали його товщину, структуру, особливості кровопостачання тощо. Гістероскопію проводили через мінітелескоп на основі лінз (Karl Storz™, Німеччина). Під час проведення гістероскопії для ідентифікації макроскопічних проявів патології ендометрія оцінювали внутрішньоматкову морфологію, колір його поверхні, товщину, еластичність, гладкість, строму, залози ендометрія, отвори маткових труб. Діагноз патології ендометрія верифікували за допомогою гістологічного дослідження видаленого з матки матеріалу.

Крім того, після гістероскопії з біопсією ендометрія пацієнткам було проведено дослідження на CD138 для всіх зібраних клінічних зразків тканини ендометрія. Діагностичними критеріями хронічного ендометриту була ідентифікація CD138 > 5 клітин у кожному полі високого збільшення у стромі ендометрія (CD138 / HPF, збільшення 400). Якщо вміст CD138 / HPF становив < 5 клітин у кожному полі високого збільшення у стромі ендометрія або його не виявлено, це свідчило про відсутність у даної пацієнтки ХЕ.

Для оцінювання морфологічного стану слизової оболонки порожнини матки після проведеної терапії через 12 міс після початку лікування пацієнткам проводили аспіраційну біопсію ендометрія.

Для визначення експресії рецепторів до естрогенів та прогестерону у залозах та у стромі ендометрія використовували імуногістохімічний полімерний метод із застосуванням системи візуалізації Envision (Dako Cytomation, Данія).

Після проведення гістероскопії у I групі пацієнткам запропоновано персоналізований підхід до лікування, основною метою якого було відновлення морфофункціонального потенціалу тканин та усунення наслідків вторинних пошкоджень під час прегравідарної підготовки. Пацієнок II групи вели відповідно до Настанови МОЗ України №00567 від 10.08.2017 р. «Безпліддя» та Наказу МОЗ України №869 від 05.05.2021 р. «Про затвердження Уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Гіперплазія ендометрія» [17, 18].

Запропонований нами комплексний підхід до ведення пацієнок з безпліддям на тлі патології ендометрія (ХЕ, поліпів ендометрія, гіперплазії ендометрія) включав такі заходи:

- **Гістероскопію з імуногістохімічною верифікацією** хронічного ендометриту за наявності плазматичних клітин в ендометрії та визначенням рецептивності ендометрія

- **Скретинг ендометрія**

- **Антибіотикотерапію за наявності хронічного ендометриту:**

доксидиклін по 100 мг 2 рази на день, курс – 14 днів

- **Терапію, спрямовану на покращення мікроциркуляції матки та реологічних властивостей крові** за наявності їхніх порушень:

пентоксифілін по 100 мг 1 раз на день, курс – до 3 міс.

Препарат покращує постачання кисню до тканин шляхом розширення кровоносних судин, зменшення агрегації тромбоцитів, підвищення еластичності еритроцитів та зниження в'язкості крові [19]

- Корекцію вагінальних дисбіозів:

місцеві вагінальні комплексні антисептичні препарати широкого спектра дії (комплекс неоміцину сульфат – 35 000 МО, поліміксину В сульфат – 35 000 МО, ністатин – 100 000 МО по 1 свічці у піхву на ніч, курс – 12 днів) – *перший етап лікування*;

Місцеві пробіотики для відновлення мікрофлори піхви (100 млн життєздатних бактерій *Lactobacillus acidophilus*, естріол – 0,03 мг по 1 свічці у піхву на ніч, курс – 6 днів) – *другий етап лікування послідовно за першим*

та / або синбіотики (2,5 млрд життєздатних бактерій *Lactobacillus plantarum* LP01 та 2,5 млрд *Bifidobacterium breve* BR03 по 1 капсулі 1 раз на день перорально, курс – 20 днів) – *другий етап лікування одночасно з першим*

- Циклічну вітамінотерапію, антиоксиданти, вітаміни та мікроелементи, амінокислоти:

Фолієва кислота – 400 мкг/добу з 1-го по 14-й день менструального циклу,

Вітамін Е по 200 мг 2 рази на день та вітамін С по 1000 мг 1 раз на день перорально з 14-го по 28-й день менструального циклу (або до початку наступної менструації) впродовж трьох менструальних циклів;

Метилфолат – 400 мкг/добу, вітамін D – 800–1000 МО/добу, омега-3 – 200–300 мг/добу, залізо елементарне – 30–60 мг/добу, йод – 150 мг/добу та L-аргінін – 500 мг 2 рази на день, впродовж двох місяців

- Модифікацію способу життя: рекомендації щодо частоти статевих контактів, припинення вживання алкоголю, паління тощо, рекомендації щодо вживання дієтичних добавок, безрецептурних препаратів, професійних шкідливостей тощо

- Фізіотерапію, спрямовану на поліпшення місцевого кровообігу центральних органів регуляції менструального циклу та органів-мішеней репродуктивної системи жінки

- Психопрофілактику та психотерапію

- Дієтотерапію

- Гідрокінезотерапію

- Лікувальну фізкультуру

- Санаторно-курортне лікування

- Гормональну терапію, яку призначали з урахуванням даних морфологічного та імуногістохімічного досліджень, метаболічного статусу пацієнок, з урахуванням експресії естрогенових та прогестеронових рецепторів, генітальної, екстрагенітальної патології та з урахуванням наявності протипоказань.

Лікування проводили препаратами трансдермального естрадіолу (17 β -естрадіол) у формі гелю в індивідуально підібраних дозах залужено від товщини слизової оболонки матки та дидрогестерону з 16-го по 25-й день циклу по 1 таблетці 2 рази на день впродовж трьох місяців.

За наявності гіперплазії ендометрія здійснювали гормональне лікування прогестинами (норетистерон – по 1 таблетці 2 рази на день з 16-го по 25-й день циклу) або комбінованими оральними контрацептивами (КОК) впродовж шести місяців.

Фізіологічна роль естрогенів у жіночому ендометрії добре вивчена. Вони можуть діяти в ендометрії

через ЕР, щоб індукувати проліферацію слизової оболонки під час проліферативної фази, та синтез ПР, який готує ендометрій до секреторної фази.

Естрогени збільшують товщину ендометрія, стимулюють ангиогенез, посилюють синтез простагландинів, впливають на розширення судин, забезпечують процеси проліферації ендометрія, одночасно індукуючи синтез рецепторів прогестерону, андрогенів та естрогенів [19].

Дидрогестерон є селективним агоністом рецепторів прогестерону з хорошою біодоступністю при пероральному вживанні та потужною прогестероновою активністю, при цьому не має андрогенної, глюкокортикоїдної та естрогенної активності [20]. Його застосовують для секреторної трансформації проліферативного ендометрія та його ефективного відшарування. Крім того, дидрогестерон покращує місцевий імунітет та бере участь у процесах апоптозу [21].

З метою уникнення поліпрагмації не призначали п'ять найменувань лікарських препаратів і більше одночасно без додаткового оцінювання переваг користі над потенційною шкодою із залученням клінічного фармаколога.

Критеріями ефективності терапії було зникнення або зменшення клінічних симптомів захворювання за їхньої наявності, відновлення ехографічної картини ендометрія, поліпшення його васкуляризації при доплерометрії судин матки, відновлення морфологічної структури ендометрія, наявність овуляції, повноцінність другої фази менструального циклу та настання вагітності з пролонгацією до 12 тиж, що підтверджувалось під час проведення першого пренатального скринінгу.

Після проведеного лікування із застосуванням різних підходів жінки завагітніли спонтанно без використання допоміжних репродуктивних технологій впродовж першого року спостереження.

Статистичний аналіз отриманих даних проводили з використанням програмного забезпечення MS Office Excel та Statistica 10,0 (США) з дотриманням рекомендацій для медичних та біологічних досліджень.

Для визначення нормальності розподілу використовували критерій Шапіро–Уїлка. Дані з розподілом представлені як середні значення (стандартне відхилення). Порівнюючи середні величини у нормально розподілених сукупностях кількісних даних, розраховували t-критерій Стьюдента. Відмінності вважали статистично значущими при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Середній вік пацієнок з безпліддям на тлі патології ендометрія становив у I групі $32,5 \pm 1,6$ року, у II групі – $34 \pm 1,1$ року та у контрольній III групі – $32,3 \pm 1,2$ року. В основному переважали жінки віком від 28 до 37 років (67,7%). Достовірної різниці за віком у досліджуваних групах не було ($p > 0,05$).

Вік настання менархе у I групі становив $13,4 \pm 1,2$ року, у II групі – $13,8 \pm 1,9$ року, у III групі – $12,9 \pm 0,7$ року. Достовірної різниці за віком настання менархе у досліджуваних групах не було ($p > 0,05$).

Таблиця 2

Розподіл пацієнок відповідно до ІМТ, абс. число (%)

ІМТ, кг/м ²	I група (основна), n=31	II група (порівняння), n=32	III група (контрольна), n=31
16–18,5 (дефіцит маси тіла)	6 (19,3)	7 (21,8)**	2 (6,5)*
18,5–24,99 (нормальна маса тіла)	17 (54,8)	16 (50,0)**	28 (90,3)*
25–30 (надмірна маса тіла)	8 (25,8)	9 (28,1)**	1 (3,2)*

Примітки: 1. Дані I групи порівнювали з даними II групи та III групи (з кожною окремо). 2. * – p<0,05. 3. ** – p>0,05.

Середній вік початку статевого життя серед жінок у даному дослідженні дорівнював 17±3,2 року (n=94).

Під час дослідження встановлено, що у структурі порушень менструального циклу обстежених пацієнок з безпліддям маткового походження (I та II групи, n=63) домінував гіпоменструальний синдром у 37 пацієнок, що становило 58,7%; у 18 пацієнок відзначали гіперменструальний синдром, що становило 28,6%; у 8 пацієнок менструальний цикл був нормальний, що становило 12,7%. У жінок III групи порушень менструального циклу не виявлено.

За даними дослідження спостерігався такий розподіл жінок за ІМТ (табл. 2).

У I та II клінічних групах жінки з нормальною масою тіла становили тільки половину від загальної кількості пацієнок, на відміну від III групи, де їх була переважна більшість. З іншого боку, жінок з дефіцитом маси тіла було втричі більше в основній групі та у групі порівняння, ніж у контрольній, а з надмірною масою тіла у 8 разів більше було у I та II клінічних групах, ніж у III групі (див. табл. 2).

У пацієнок I та II груп в анамнезі виявлено внутрішньоматкові втручання. Привертає до себе увагу те, що причиною цих втручань стали:

- завершені вагітності – у 12 (12,7%);
- мимовільні викидні до 12 тиж – у 13 (13,8%);
- анембріонії – у 5 (5,31%);
- роздільні діагностичні вишкрібання стінок шийки матки та порожнини матки або гістероскопії – у 18 (28,5%).

У жінок III групи (контрольної) не відзначено внутрішньоматкових втручань.

Три пацієнтки були прооперовані лапароскопічно з приводу трубної позаматкової вагітності, що становило 3,19%.

В анамнезі у пацієнок з патологією ендометрія у I та II групах (n=63) фіксували такі вагінальні інфекції:

- Ureaplasma urealiticum – у 22 (23,4%);
- Mycoplasma hominis – у 18 (19,14%);
- Mycoplasma genitalium – у 5 (5,31%);
- Chlamydia trachomatis – у 2 (2,12%).

У контрольній групі жінки не відзначали в анамнезі вагінальних інфекцій.

У жінок з безпліддям на тлі патології ендометрія у гінекологічному анамнезі фіксували такі патологічні стани (n=63):

- хронічні запальні захворювання матки та придатків – у 34 (53,9%);
- поліпи ендометрія – у 13 (20,6%);
- фонові захворювання шийки матки – у 12 (19,0%).

Серед здорових жінок контрольної групи ехографічно у першій фазі менструального циклу ендометрій мав знижену ехогенність, однорідну структуру з чітко вираженою межею підвищеної ехогенності з міометрієм, а також рівну, гіперехогенну лінію змикання переднього та заднього листків слизової оболонки, а саме – трилінійну структуру. Починаючи з 10-го дня циклу, прилеглий субендометріальний шар міометрія виглядав гіпоехогенним, що підкреслювало гіперехогенну межу з базальним шаром ендометрія. У середньому

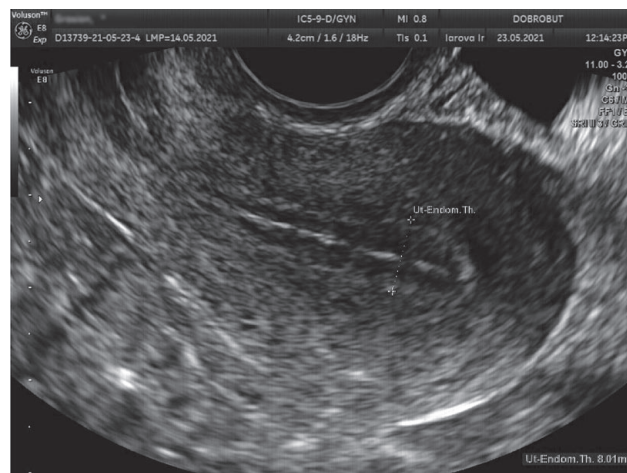


Рис. 1. Пацієнтка, 33 роки, діагноз: здорова. Ендометрій у середній проліферативній фазі: візуалізується тришарова структура

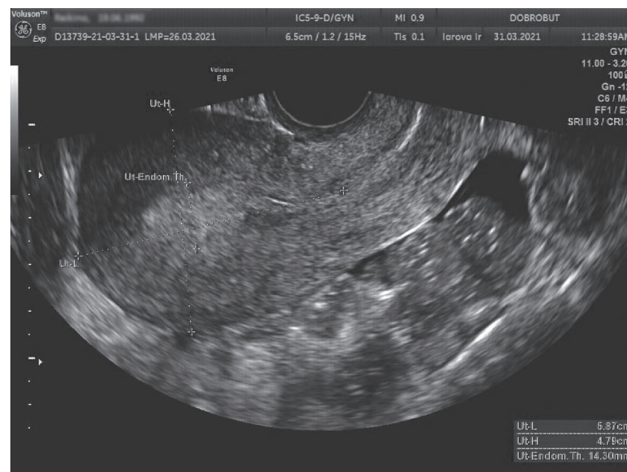


Рис. 2. Пацієнтка, 29 років, діагноз: вторинне безпліддя маткового походження, гіперплазія ендометрія на тлі хронічного ендометриу. Гіперплазія ендометрія (рання проліферативна фаза: відсутність чіткого контуру, підвищена ехогенність, потовщення ендометрія)

БЕЗПЛІДДЯ ТА ПЛАНУВАННЯ СІМ'Ї

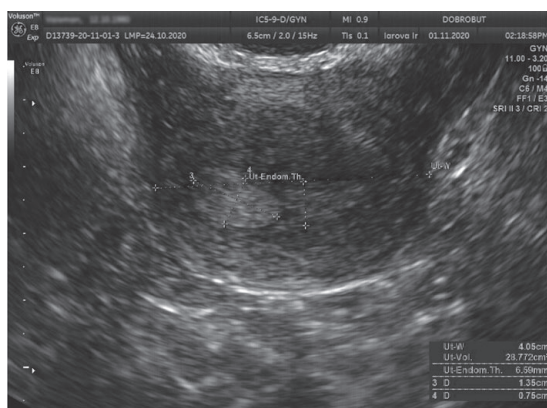


Рис. 3. Пацієнтка, 40 років, діагноз: вторинне безпліддя маткового походження, поліп ендометрія. Поліп ендометрія (1)

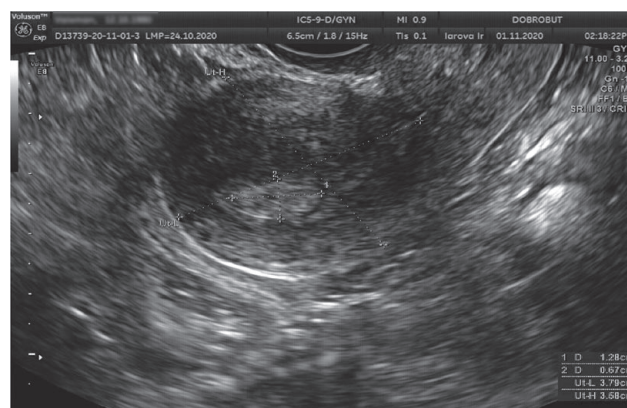


Рис. 4. Пацієнтка, 40 років, діагноз: вторинне безпліддя маткового походження, поліп ендометрія. Поліп ендометрія (2)

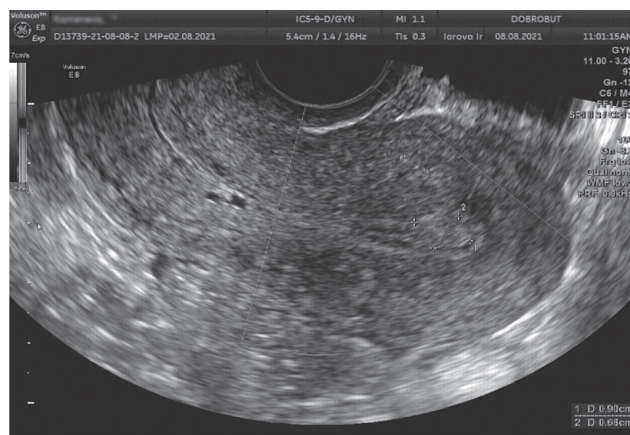


Рис. 5. Пацієнтка, 30 років, діагноз: первинне безпліддя маткового походження, поліп ендометрія. Поліп ендометрія (3)

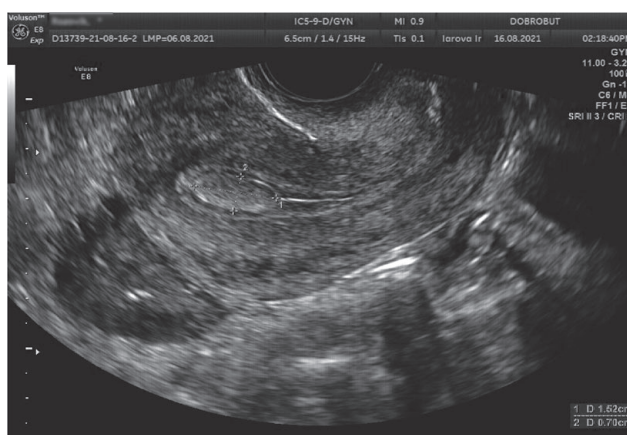


Рис. 6. Пацієнтка, 25 років, діагноз: первинне безпліддя маткового походження, поліп ендометрія. Поліп ендометрія (4)

товщина ендометрія на 14-й день менструального циклу дорівнювала $8,5 \pm 2,4$ мм (рис. 1).

У середньому товщина ендометрія на 14-й день менструального циклу дорівнювала $7,2 \pm 3,4$ мм ($n=63$). Серед пацієток з ХЕ у 19 (40,4%) виявлено зниження товщини ендометрія на 14-й день менструального циклу < 7 мм. У 16 жінок (23,8%) I та II груп під час проведення ехографії на 5–7-й день менструального циклу М-ехо було від 10 до 15 мм ($12,7 \pm 2,4$), що відповідало підозрі на гіперплазію ендометрія. Також відзначали нерівність лінії

змикання ендометрія передньої та задньої стінок матки, неоднорідну ехоструктуру ендометрія, гіперехогенні вклучення у проекції базального шару (рис. 2).

Під час виконання трансвагінальної ехографії у першій фазі менструального циклу на 5–7-й день у 47 (76,1%) жінок з поліпом ендометрія відзначали: утворення овоїдної форми, чітко відокремлене від навколишнього ендометрія з підвищеною ехогенністю; деформацію лінії змикання переднього та заднього листків слизової оболонки (рис. 3–6).

Таблиця 3

Результати доплерометрії маткових артерій у групах дослідження до початку лікування

Показник	Маткові артерії	I група (основна), n=31	II група (порівняння), n=32	III група (контрольна), n=31
ІР	Права	0,85±0,02	0,86±0,03**	0,77±0,02*
	Ліва	0,84±0,03	0,87±0,02**	0,74±0,03*
ПІ	Права	3,53±0,3	3,71±0,2**	2,56±0,2*
	Ліва	3,7±0,2	3,64±0,2**	2,76±0,2*

Примітки: 1. Дані I групи порівнювали з даними II групи та III групи (з кожною окремо). 2. * – $p < 0,05$. 3. ** – $p > 0,05$.

Розподіл пацієнток відповідно до стану вагінального мікробіому за критеріями Nay-Ison, абс. число (%)

Ступінь за критеріями Nay-Ison	Період дослідження	I група (основна), n=31	II група (порівняння), n=32	III група (контрольна), n=31
I (Норма)	До лікування	3 (9,7)	4 (12,5)**	28 (90,3)*
	Після лікування	26 (83,9)*	24 (75,0)*	28 (90,3)*
II (Проміжний стан)	До лікування	8 (25,8)	7 (21,9)**	3 (9,7)*
	Після лікування	5 (16,1)*	8 (25,0)**	3 (9,7)*
III (Бактеріальний вагіноз)	До лікування	5 (16,1)	4 (12,5)**	-*
	Після лікування	-*	-*	
IV (Аеробний вагініт)	До лікування	15 (48,4)	17 (53,1)**	-*
	Після лікування	-*	-*	

Примітки: 1. Дані I групи порівнювали з даними II групи та III групи (з кожною окремо), а також дані I та II груп – до та після лікування. 2. * – $p < 0,05$. 3. ** – $p > 0,05$.

Під час доплерометрії маткових артерій *індекси резистентності (IP)* та *пульсові індекси (PI)* у I та II клінічних групах практично не відрізнялись між собою, на відміну від III групи, де ці показники мали достовірно менші значення ($p < 0,05$). Це свідчить про наявність гемодинамічних порушень у пацієнток з безпліддям на тлі ХЕ (табл. 3).

Під час гістерорезектоскопії у пацієнток з безпліддям на тлі патології ендометрія (n=63) фіксували таке:

- ХЕ домінував і був верифікований імуногістохімічно у 49 з 63 жінок, що становило 77,7%;
- поліпи ендометрія було діагностовано у 47 (74,6%) пацієнток,
- у поєднанні з ХЕ – 42 з 47, що становило 89,4%,
- залозисту гіперплазію ендометрія було діагностовано у 16 (25,4%) пацієнток,
- у поєднанні з ХЕ – у 7 з 16, що становило 43,8%.

Під час молекулярно-біологічного дослідження вагінального мікробіому методом полімеразної ланцюгової реакції у I та II групах були виявлені такі мікроорганізми:

- *Ureaplasma urealiticum* – 39,6%;
- *Escherichia coli* – 38,1%;
- *Enterococcus faecalis* – 34,9%;
- *Staphylococcus aureus* – 25,3%;
- *Mycoplasma hominis* – 20,6%;
- *Candida spp.* – 17,4%;
- *Streptococcus agalactiae* – 14,7%;
- *Gardnerella vaginalis* – 14,2%.

Однією з ключових ланок патогенезу вагінальних інфекційних захворювань є здатність бактерій утворювати біоплівки, що являють собою мікробні асоціації. Для інфекції, зумовлених плівкоутворювальними штамами патогенних та умовно-патогенних мікроорганізмів, характерні атиповий перебіг, недостатня ефективність антибіотикотерапії та нерідко – перехід у хронічну форму або носійство. Тому розуміння механізмів утворення, структури та регуляції життєдіяльності біоплівок допомагають у вирішенні проблем, які пов'язані зі здоров'ям людини [22].

Бактеріоскопічний аналіз виділень з піхви жінок у I та II клінічних групах продемонстрував статистично значуще зниження або повну відсутність *Lactobacillus*

spp. ($p < 0,05$), частка яких повинна становити понад 80% від загальної бактеріальної маси за нормального мікробіоценозу піхви. У той самий час у III (контрольній) групі у жінок переважав морфотип *Lactobacillus spp.*, що відповідало I або II ступеню за критеріями Nay-Ison у 90,3% та 9,7% жінок відповідно (табл. 4).

Після проведеного лікування, спрямованого на нормалізацію мікробіому піхви, отримано достовірно кращі результати у I клінічній групі порівняно з II клінічною групою. За результатами мікроскопії мазків, забарвлених за Грамом, відповідно до критеріїв Nay-Ison жінки з нормоценозом становили у I групі 83,9%, а у II групі – 75,0%; з іншого боку, проміжний стан було встановлено у 16,1% пацієнток I клінічної групи та у 25,0% пацієнток II клінічної групи. Патологічні стани вагінального мікробіому, а саме – бактеріальний вагіноз та аеробний вагініт, після проведеного лікування не виявляли.

Також вивчали гормональний профіль пацієнток з безпліддям на тлі патології ендометрія. Отримані результати представлено у табл. 5.

Вивчали гормональний профіль пацієнток з безпліддям на тлі патології ендометрія та з'ясували, що базальні рівні ФГС, ЛГ, пролактину, естрадіолу, загального тестостерону та ТТГ були у межах норми та достовірно не відрізнялись від таких у здорових жінок репродуктивного віку.

З іншого боку, відзначено достовірне зниження рівня прогестерону у цієї категорії пацієнток порівняно зі здоровими жінками репродуктивного віку. Ймовірно, це пов'язано з порушеннями рецептивності ендометрія, що виникають на тлі ХЕ, поліпів ендометрія та гіперплазії ендометрія. Цей факт потребує подальших досліджень (див. табл. 5).

Під час оцінювання експресії рецепторів до стероїдних гормонів в ендометрії у період передбачуваного вікна імплантації встановлено певні особливості у жінок з ХЕ. Фіксували: зміщення максимального піка експресії ЕР та ПР у бік проліферативної фази; зниження рівня ЕР у ранню секреторну фазу та аналогічні зміни були характерні для ПР у клітинах залоз епітелію.

При всіх типах гіперплазії ендометрія відзначали зниження експресії ЕР, ПР порівняно з нормальним

Гормональний профіль жінок з безпліддям на тлі патології ендометрія до та після лікування, абс. число (%)

Показник	Період дослідження	I група (основна), n=31	II група (порівняння), n=32	III група (контрольна), n=31	Норма
ФСГ, мМО/мл (3–4-й день МЦ)	До лікування	6,63±2,3	6,4±2,5**	7,01±2,1**	3,5–12,5
	Після лікування	7,2±2,6**	6,7±1,7**		
ЛГ, мМО/мл (3–4-й день МЦ)	До лікування	6,3±1,9	5,8±2,5**	6,2±2,3**	2,4–12,6
	Після лікування	4,8±2,8*	5,9±2,1**		
Пролактин, нг/мл (3–4-й день МЦ)	До лікування	19,4±2,4	17±2,8**	16,8±2,1**	4,79–23,3
	Після лікування	18,2±3,1**	15,2±3,8**		
Естрадіол, пг/мл (3–4-й день МЦ)	До лікування	59,2±3,2	62,2±2,8**	56,6±2,7**	30,9–90,4
	Після лікування	52±2,7**	68±2,4**		
Прогестерон, нг/мл (22-й день МЦ)	До лікування	3,4±2,1	3,8±1,3**	14,8±2,2*	3,34–25,58
	Після лікування	14,3±2,5*	8,5±1,1*		
Тестостерон загальний, нмоль/л (3–4-й день МЦ)	До лікування	1,19±0,2	0,94±0,3**	1,25±0,2*	0,29–1,67
	Після лікування	1,09±0,3**	1,2±0,2**		
ТТГ, мкМО/мл (3–4-й день МЦ)	До лікування	2,5±0,3	2,3±0,2**	2,6±1,2**	0,27–4,2
	Після лікування	2,7±0,2**	2,1±0,4**		

Примітки: 1. Дані I групи порівнювали з даними II групи та III групи (з кожною окремо), а також дані I та II груп – до та після лікування. 2. МЦ – менструальний цикл. 3. * – $p < 0,05$. 4. ** – $p > 0,05$.

ендометрієм у фазу проліферації. Порівнюючи результати імуногістохімії з нормальним ендометрієм у секреторну фазу, спостерігали значно вищу експресію ER, PR при гіперплазії ендометрія.

Після проведеного персоналізованого лікування у I групі відзначали нормалізацію структури та товщини ендометрія у жінок у проліферативну фазу (з $7,2 \pm 0,8$ мм до початку лікування до $10,2 \pm 0,9$ мм; $p < 0,05$). Після лікування у II групі показники товщини ендометрія не змінилися і становили $7,2 \pm 0,8$ мм.

У жінок з гіперплазією ендометрія у I та II групах фіксували на початку гормональної терапії зниження товщини ендометрія до $4,5 \pm 0,5$ мм. Через 12 міс після гормональної терапії відзначено чітку динаміку зниження середнього М-еха, його середній показник достовірно знизився щодо вихідного і становив

$3,4 \pm 0,2$ мм. Ознаки гіперплазії ендометрія через 12 міс після початку лікування були відсутні у 8 (100%) пацієнток в основній групі та тільки у 4 (50%) пацієнток у групі порівняння.

Важливим результатом лікування стало підвищення концентрації прогестерону у крові пацієнток I та II груп, але в I групі відзначено повну компенсацію прогестеронової недостатності порівняно з пацієнтками II групи, де компенсація становила тільки 50% щодо жінок III групи ($14,3 \pm 2,5$ нг/мл, $8,5 \pm 1,15$ нг/мл та $14,8 \pm 2,2$ нг/мл відповідно). Усі цифрові дані див. у табл. 5.

Під час доплерометрії маткових артерій після терапії, спрямованої на покращення мікроциркуляції матки та реологічних властивостей крові, у I групі відзначали покращення гемодинамічних показників, а саме – зниження ІР на 6% ($0,8 \pm 0,06$) та зниження ІІІ

Таблиця 6

Результати доплерометрії маткових артерій у групах дослідження до та після лікування

Показник	Період дослідження	Маткові артерії	I група (основна), n=31	II група (порівняння), n=32	III група (контрольна), n=31
ІР	До лікування	Права	0,85±0,02	0,86±0,03**	0,77±0,02*
		Ліва	0,84±0,03	0,87±0,02**	0,74±0,03*
	Після лікування	Права	0,80±0,06*	0,85±0,02*	
		Ліва	0,78±0,04*	0,84±0,03*	
ІІІ	До лікування	Права	3,53±0,3	3,71±0,2**	2,56±0,2*
		Ліва	3,70±0,2	3,64±0,2**	2,76±0,2*
	Після лікування	Права	2,90±0,3*	3,40±0,3*	
		Ліва	2,89±0,2*	3,50±0,4*	

Примітки: 1. Дані I групи порівнювали з даними II групи та III групи (з кожною окремо), а також дані I та II груп – до та після лікування. 2. * – $p < 0,05$. 3. ** – $p > 0,05$.

на 18% (2,9±0,3), у той час як в II групі не відбулося суттєвих змін у показниках доплерометрії (табл. 6).

У результаті проведеного дослідження основних морфофункціональних параметрів ендометрія у більшості жінок з безпліддям на тлі його патології імуногістохімічно був верифікований ХЕ – 77,7% (n=63). Це призводило до повторних втрат вагітності у зв'язку з порушеннями імплантації. Подібні результати були продемонстровані у дослідженні К. Китауа, у якому ХЕ підтверджений у кожній третій жінки з повторними невдачами імплантації (RIF-recurrent implantation failure) [23].

Е. Cicinelli et al. у своїх дослідженнях верифікував до 93,5% підтвердження наявності ХЕ на підставі діагностичних критеріїв під час проведення гістероскопії [24].

Отже, для підтвердження діагнозу ХЕ необхідно проводити імуногістохімічне дослідження ендометрія на наявність плазматичних клітин (CD138) – достовірного маркера хронічного запального процесу. Тому можна рекомендувати його для діагностики ХЕ та визначення подальшої тактики лікування безпліддя на фоні ХЕ.

Важливим етапом діагностики патології ендометрія стало УЗД органів малого таза, під час якого у I та II клінічних групах виявлено:

- збільшення або зменшення товщини ендометрія,
- відсутність трилінійної структури ендометрія,
- порушення кровопостачання матки та ендометрія,
- зміну структури та ехогенності ендометрія,
- наявність гіперехогенних включень.

Отриманні результати демонструють характерні зміни ендометрія, що узгоджуються з результатами робіт S. L. Chen et al., які виявили ймовірність настання вагітності за наявності трилінійної структури ендометрія на досить високому рівні (24,4%), навіть за його товщини < 7 мм, тоді як за відсутності тришарової структури ендометрія вагітність не наставала [25]. При цьому товщина та структура ендометрія напряму взаємопов'язані з рівнем естрогенів та вважаються маркерами ендометріальної рецептивності, що може бути успішним предиктором настання вагітності.

Загальновідомо, що кровопостачання ендометрія безпосередньо впливає на проліферацію і тісно пов'язане з його товщиною і рецептивністю [26]. У даному дослідженні порівняльний аналіз доплерометричних параметрів пацієнток у I та II групах гемодинамічно не відрізнявся, але на відміну від III групи, ці показники мали більш високі значення, що свідчить про наявність гемодинамічних порушень.

Це підтверджується і у пілотному дослідженні М. Elsokary et al., де оцінювали кровотік пацієнток у програмах перенесення нативних ембріонів у день введення тригера. Спостерігалася пряма залежність між ІР, ІІ і настанням вагітності [27].

Кольоровий або енергетичний доплер і тривимірний енергетичний доплерівський ультразвук можна використовувати для вимірювання судин поблизу яєчників, матки та ендометрія для оцінювання кровотоку. Васкуляризація ендометрія та матки допомагає прогнозувати результати вагітності. Тому удосконалені доплерівські ультразвукові технології можна використовувати для діагностики жіночого безпліддя маткового походження [28].

Оцінюючи вагінальний мікробіом, було також відзначено низку особливостей, представлених вище. Отримані результати узгоджуються з результатами дослідження І. Mogeno et al., у якому був проведений аналіз видового і кількісного складу мікрофлори ендометрія і проаналізовано його вплив на репродуктивні наслідки. Жінки з рецептивним ендометрієм, у вагінальному мікробіомі яких переважали молочнокислі бактерії роду *Lactobacillus* spp., продемонстрували більш високі показники успішної імплантації (60,7% проти 23,1%; p=0,02) [29].

Вагінальні дисбіози постійно корелюють з гінекологічними та акушерськими захворюваннями та впливають на репродуктивні результати. Лактобацили відіграють важливу роль у підтримці вагінальних бактеріальних спільнот шляхом вироблення бактеріоцинів, перексид водню та молочної кислоти, що знижує рН піхви та перешкоджає росту патогенних бактерій.

Крім того, конкурентна адгезія до вагінального епітелію та модуляція імунної відповіді також створюють конкуренцію щодо патогенної вагінальної мікрофлори [30]. Розуміння законів існування здорової вагінальної мікробіоти, те, яким чином її патологічні зміни впливають на фертильність, дозволило персоналізувати лікування за допомогою управління мікробіомом, що, у кінцевому підсумку, привело до покращення клінічних результатів.

Сьогодні у світі продовжуються дискусії щодо антибіотикотерапії ХЕ. Так, у роботах Е. Cicinelli et al. було проаналізовано поширеність ХЕ і вплив антибіотикотерапії на частоту настання вагітності та живонародження при ХЕ. Усього у дослідження було включено 95 пацієнток. Зведена поширеність ХЕ становила 56,8%. Антибіотикотерапія сприяла зникненню ХЕ у 82,3% хворих, але у 17,6% захворювання не піддавалось антибіотикотерапії. У жінок з вилікованим ХЕ фіксували більш високу частоту настання вагітності та живонародження порівняно як з жінками з персистувальним захворюванням, так і з жінками без діагнозу ХЕ (частота вагітності =76,3% проти 20% проти 9,5%; p<0,0001; коефіцієнт живонародження =65,8% проти 6,6% проти 4,8%; p<0,0001) [31].

ХЕ залишається дуже поширеним у пацієнток із нез'ясованим безпліддям. Діагностика та лікування ХЕ підвищує частоту спонтанної вагітності та народжуваності у таких пацієнток.

У рандомізованому контрольованому дослідженні D. Song et al., у якому висвітлюється потенційна ефективність емпіричної подвійної антибіотикотерапії при лікуванні ХЕ, зберігаються сумніви щодо впливу ХЕ та його лікування на репродуктивні результати жінок, які бажають завагітніти [32].

У цьому дослідженні автори у пролікованій групі не фіксували значного підвищення частоти зачаття через 12 міс спостереження (48,6% проти 40%; ОР 1,22; 95% ДІ: 0,72–2,05). Крім того, серед жінок, які намагались завагітніти, дослідники не виявили різниці між групами щодо частоти настання вагітності (43,2% проти 27,7%; ОР 1,67; 95% ДІ: 0,86–3,30) та частоти мимовільного переривання вагітності (5,4% проти 14,3%; ОР 0,31; 95% ДІ: 0,08–1,83).

D. Song et al. дійшли висновку, що хоча відповідні режими застосування антибіотиків можуть точно

вилікувати ХЕ, розуміння зв'язку між терапією ХЕ та жіночою фертильністю виглядає більш складним питанням. Найімовірніше, тільки поєднане комплексне персоналізоване застосування антибіотикотерапії та гормонотерапії дає найкращі результати щодо відновлення фертильності жінок з безпліддям на тлі ХЕ.

Результатом застосування удосконаленого диференційованого підходу до ведення жінок з безпліддям на тлі патології ендометрія стало підвищення частоти настання вагітності. Після проведеного лікування у I групі вагітність настала у 27 пацієнок, що становило 87,1%. У II групі завагітніли 15 пацієнок, що становило 46,8%. Тобто ефективність лікування пацієнок з безпліддям на тлі патології ендометрія, у лікуванні яких застосовано запропоновану нами методику, на 86,1% достовірно вища, ніж у пацієнок, у лікуванні яких застосовано загальноприйнятую методику ($p < 0,05$).

ВИСНОВКИ

За результатами дослідження було зроблено висновки, що пацієнтки з безпліддям на фоні патології ендометрія (хронічного ендометриту, поліпів ендометрія)

тріа, гіперплазії ендометрія) потребують детального оцінювання стану ендометрія за допомогою сучасних методів клінічної, ехографічної, гістероскопічної, морфологічної, імуногістохімічної та бактеріоскопічної діагностики, яка підтвердила свою доцільність та необхідність для подальшої персоналізованої корекції усіх відхилень та відтворення фертильності у таких жінок.

Запропонований нами комплексний підхід до ведення пацієнок з безпліддям на тлі патології ендометрія дозволив усунути або зменшити ознаки хронічного ендометриту, покращити гемодинаміку матки та ендометрія, реологічні властивості крові, нормалізувати вагінальний мікробіом, нівелювати гормональний та мікронутрієнтний дисбаланс у цих пацієнок ще на етапі передгравідарної підготовки. А це своєю чергою привело до підвищення частоти настання вагітності майже у два рази порівняно з пацієнтками, яких лікували за загальноприйнятною методикою.

Зазначене вище дає право рекомендувати розроблений нами комплексний персоналізований підхід із застосуванням сучасних методів діагностики та лікування для широкого використання у практичній медицині.

Відомості про авторів

Горбунова Ольга Володимирівна – д-р мед. наук, проф., кафедра акушерства, гінекології та перинатології, Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ; тел.: (050) 352-93-98. *E-mail: olga2202@ukr.net*
ORCID: 0000-0001-7323-5546

Щербінська Олена Станіславівна – д-р мед. наук, проф., кафедра акушерства, гінекології та медицини плода, Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ
ORCID: 0000-0002-5401-7110

Ярова Ірина Валеріївна – аспірантка, кафедра акушерства, гінекології та перинатології, Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ; тел.: (066) 741-62-04. *E-mail: iarovairyna@gmail.com*
ORCID: 0000-0002-9164-2935

Information about the authors

Gorbunova Olga V. – MD, PhD, DSc, Professor, Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, tel.: (050) 352-93-98. *E-mail: olga2202@ukr.net*
ORCID: 0000-0001-7323-5546

Shcherbinska Olena S. – MD, PhD, DSc, Professor, Department of Obstetrics, Gynecology and Fetal Medicine, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv
ORCID: 0000-0002-5401-7110

Iarova Iryna V. – MD, PhD-student, Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv; tel. (066) 741-62-04. *E-mail: iarovairyna@gmail.com*
ORCID: 0000-0002-9164-2935

ПОСИЛАННЯ

1. Tersoglio AE, Tersoglio S, Salatino DR, Castro M, Gonzalez A, Hinojosa M, et al. Regenerative therapy by endometrial mesenchymal stem cells in thin endometrium with repeated implantation failure. A novel strategy. *JBRA Assist Reprod.* 2020;24(2):118-27. doi: 10.5935/1518-0557.20190061.
2. Horbunova OV, Yermolovych NA, Vysotsky AO, Yarova IV, Pusanova YeV. Antenatal care of the fetus. *Ukr J Health Woman.* 2021;1(157):47-68. doi: 10.15574/HW.2021.157.47.
3. Critchley HOD, Maybin JA, Armstrong GM, Williams ARW. Physiology of the Endometrium and Regulation of Menstruation. *Physiol Rev.* 2020;100(3):1149-79. doi: 10.1152/physrev.00031.2019.
4. Berceanu C, Cernea N, Capitănescu RG, Comănescu AC, Paitici Ș, Rotar IC, et al. Endometrial polyps. *Rom J Morphol Embryol.* 2022;63(2):323-34. doi: 10.47162/RJME.63.2.04.
5. Zhuk S, Vorobey-Vykhivska V. Dynamics of indicators of hemostatic system as prognostic criteria consequences of ART programs. *Health of Woman.* 2016;5(111):165-70. doi: 10.15574/HW.2016.111.165.
6. Ochoa-Bernal MA, Fazleabas AT. Physiologic Events of Embryo Implantation and Decidualization in Human and Non-Human Primates. *Int J Mol Sci.* 2020;21(6):1973. doi: 10.3390/ijms21061973.
7. Singh N, Sethi A. Endometritis – Diagnosis, Treatment and its impact on fertility – A Scoping Review. *JBRA Assist Reprod.* 2022;26(3):538-46. doi: 10.5935/1518-0557.20220015.
8. Puente E, Alonso L, Laganà AS, Ghazzi F, Casarin J, Carugno J. Chronic Endometritis: Old Problem, Novel Insights and Future Challenges. *Int J Fertil Steril.* 2020;13(4):250-6. doi: 10.22074/ijfs.2020.5779.
9. Kimura F, Takebayashi A, Ishida M, Nakamura A, Kitazawa J, Morimune A, et al. Review: Chronic endometritis and its effect on reproduction. *J Obstet Gynaecol Res.* 2019;45(5):951-60. doi: 10.1111/jog.13937.
10. Pirtea P, Cicinelli E, De Nola R, de Ziegler D, Ayoubi JM. Endometrial causes of recurrent pregnancy losses: endometriosis, adenomyosis, and chronic endometritis. *Fertil Steril.* 2021;115(3):546-60. doi: 10.1016/j.fertnstert.2020.12.010.
11. Yasuo T, Kitaya K. Challenges in Clinical Diagnosis and Management of Chronic Endometritis. *Diagnosics (Basel).* 2022;12(11):2711. doi: 10.3390/diagnostics12112711.
12. World Health Organization. International statistical classification of diseases and related health problems, 10th revision, Fifth edition, 2016 [Internet]. Geneva: WHO; 2016. Available from: <https://iris.who.int/handle/10665/246208>.
13. World Health Organization. Global Health Observatory (GHO) data repository. Body mass index (BMI) [Internet].

- Geneva: WHO; 2021. Available from: <http://who.int/gho/data/node.main.BMI-ANTHROPOMETRY>.
14. Chawla R, Bhalla P, Chadha S, Grover S, Garg S. Comparison of Hay's criteria with Nugent's scoring system for diagnosis of bacterial vaginosis. *Biomed Res Int*. 2013;2013:365194. doi: 10.1155/2013/365194.
15. Leone FP, Timmerman D, Bourne T, Valentin L, Epstein E, Goldstein SR, et al. Terms, definitions and measurements to describe the sonographic features of the endometrium and intrauterine lesions: a consensus opinion from the International Endometrial Tumor Analysis (IETA) group. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2010;35(1):103-12. doi: 10.1002/uog.7487.
16. Palmer, PES, editors. *Manual of diagnostic ultrasound*. Geneva: WHO; 2000. 334 p.
17. Ministry of Health of Ukraine. *Instruction «Infertility»* [Internet]. 2017. Order No. 00567. 2017 Aug 10. Available from: <https://guidelines.moz.gov.ua/documents/3395>.
18. Ministry of Health of Ukraine. On approval of the Unified clinical protocol of primary, secondary (specialized), tertiary (highly specialized) medical care «Endometrial hyperplasia». 2021. Order No. 869. 2021 May 05. Available from: 18. https://zakononline.com.ua/documents/show/497773_676562#n15.
19. Yu K, Huang ZY, Xu XL, Li J, Fu XW, Deng SL. Estrogen Receptor Function: Impact on the Human Endometrium. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13:827724. doi: 10.3389/fendo.2022.827724.
20. Katalinic A, Shulman LP, Strauss JF, Garcia-Velasco JA, van den Anker JN. A critical appraisal of safety data on dydrogesterone for the support of early pregnancy: a scoping review and meta-analysis. *Reprod Biomed Online*. 2022;45(2):365-73. doi: 10.1016/j.rbmo.2022.03.032.
21. Zhang YF, Fan Y, Mu Y, Li JK. Efficacy of Oral Medications or Intrauterine Device-Delivered Progestin in Patients with Endometrial Hyperplasia with or without Atypia: A Network Meta-Analysis. *J Clin Med*. 2023;12(8):2980. doi: 10.3390/jcm12082980.
22. Gorbunova O, Zarichanska H, Shcherbinska O, Netskar I, Yarova I. Biocenosis of the vagina and modern approaches to the correction of vaginal dysbiosis (Literature review). *Women's Reprod Health*. 2023;5:69-81. doi: 10.30841/2708-8731.5.2023.286772
23. Kitaya K, Matsubayashi H, Yamaguchi K, Nishiyama R, Takaya Y, Ishikawa T, et al. Chronic Endometritis: Potential Cause of Infertility and Obstetric and Neonatal Complications. *Am J Reprod Immunol*. 2016;75(1):13-22. doi: 10.1111/aji.12438.
24. Pirtea P, Cicinelli E, De Nola R, de Ziegler D, Ayoubi JM. Endometrial causes of recurrent pregnancy losses: endometriosis, adenomyosis, and chronic endometritis. *Fertil Steril*. 2021;115(3):546-60. doi: 10.1016/j.fertnstert.2020.12.010.
25. Chen SL, Wu FR, Luo C, Chen X, Shi XY, Zheng HY, et al. Combined analysis of endometrial thickness and pattern in predicting outcome of in vitro fertilization and embryo transfer: a retrospective cohort study. *Reprod Biol Endocrinol*. 2010;8:30. doi: 10.1186/1477-7827-8-30.
26. Harmsen MJ, Wong CFC, Mijatovic V, Griffioen AW, Groenman F, Hehenkamp WJK, et al. Role of angiogenesis in adenomyosis-associated abnormal uterine bleeding and subfertility: a systematic review. *Hum Reprod Update*. 2019;25(5):647-71. doi: 10.1093/hmupd/dmz024.
27. Elsokkary M, Eldin AB, Abdelhafez M, Rateb A, Samy M, Eldorf A, et al. The reproducibility of the novel utilization of five-dimensional ultrasound and power Doppler in the prediction of endometrial receptivity in intracytoplasmic sperm-injected women: a pilot prospective clinical study. *Arch Gynecol Obstet*. 2019;299(2):551-8. doi: 10.1007/s00404-018-5001-4.
28. Choi YJ, Lee HK, Kim SK. Doppler ultrasound investigation of female infertility. *Obstet Gynecol Sci*. 2023;66(2):58-68. doi: 10.5468/ogs.22131.
29. Moreno I, Codoñer FM, Vilella F, Valbuena D, Martinez-Blanch JF, Jimenez-Almazán J, et al. Evidence that the endometrial microbiota has an effect on implantation success or failure. *Am J Obstet Gynecol*. 2016;215(6):684-703. doi: 10.1016/j.ajog.2016.09.075.
30. Toson B, Simon C, Moreno I. The Endometrial Microbiome and Its Impact on Human Conception. *Int J Mol Sci*. 2022;23(1):485. doi: 10.3390/ijms23010485.
31. Cicinelli E, Matteo M, Trojano G, Mitola PC, Tinelli R, Vitagliano A, et al. Chronic endometritis in patients with unexplained infertility: Prevalence and effects of antibiotic treatment on spontaneous conception. *Am J Reprod Immunol*. 2018;79(1). doi: 10.1111/aji.12782.
32. Song D, He Y, Wang Y, Liu Z, Xia E, Huang X, et al. Impact of antibiotic therapy on the rate of negative test results for chronic endometritis: a prospective randomized control trial. *Fertil Steril*. 2021;115(6):1549-56. doi: 10.1016/j.fertnstert.2020.12.019.

Стаття надійшла до редакції 25.09.2023. – Дата першого рішення 28.09.2023. – Стаття подана до друку 02.11.2023

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 розраховувати.
- Назви стовпців і рядків повинні відповідати їхньому змісту, текст подається без скорочень.
- Примітки до таблиці розміщуються під таблицею.

Резюме

До статті додаються резюме українською та англійською мовами. Резюме на всіх мовах обов'язково містять назву статті (малими літерами, починаючи з великої), автора/авторів (ініціали та прізвище), назви організації (повні, без аббревіатур), місто, країна, ключові слова. Обсяг резюме має становити не менше ніж 1800 знаків.

Текст резюме є самостійним і повноцінним джерелом інформації з коротким і послідовним викладенням матеріалу публікації, що висвітлює зміст статті. Посилання на джерела літератури, рисунки і таблиці у резюме недопустимі.

- Резюме для оригінальних статей повинні бути структурованими з наступними підзаголовками: мета дослідження, матеріали та методи, результати, заключення та ключові слова.
- Структурування резюме оглядових статей не вимагається.
- Резюме статей, присвячених опису клінічних випадків, можуть бути структурованими з наступними підзаголовками: вступ, клінічний випадок, заключення, ключові слова.

Список літератури

- Список літератури наводиться латиницею. Джерела на українській та російській мовах наводяться у тому написанні, як вони зазначені та реєструються на англійських сторінках сайтів журналів. **Якщо джерело не має назви англійською мовою – воно наводиться транслітерацією.**
- Оформлення списку літератури здійснюється відповідно до стилю Vancouver (Ванкуверський) **англійською мовою.**
- Посилання в тексті наводяться у квадратних дужках, повний бібліографічний опис джерела у списку літератури в порядку згадування у тексті статті.
- У список літератури – включаються тільки рецензовані джерела (статті з наукових журналів і монографії), що використовуються в тексті статті. Якщо необхідно посилатися на статтю у засобі масової інформації, на текст з онлайн-ресурсу, слід помістити інформацію про джерело у посиланні.
- Посилання на прийняті до публікації, але ще не опубліковані статті, повинні бути позначені словами «у друку»; автори повинні отримати письмовий дозвіл для посилання на такі документи і підтвердження того, що вони прийняті до друку. Інформація з неопублікованих джерел повинна бути відзначена словами «неопубліковані дані / документи», автори також повинні отримати письмове підтвердження на використання таких матеріалів.

Рекомендовано навести не менше: 25 літературних джерел в дослідницьких роботах, 40–50 – в теоретичних роботах/оглядах літератури. Автори несуть відповідальність за точність посилань.

Відомості про авторів

Відомості про авторів наводяться у кінці рукопису і містять інформацію про авторів українською та англійською мовами:

- Прізвища, імена, по-батькові (повністю).
- Науковий ступінь, вчене звання, посада в установі/установах (якщо автор працює у декількох організаціях, зазначаються дані за всіма організаціями).
- Робоча адреса з поштовим індексом, службовий номер телефону (за бажанням – особистий).
- Адреса електронної пошти всіх авторів.
- Ідентифікатор ORCID (<https://orcid.org/register>).

Скорочення не допускаються.

На останній сторінці статті повинні бути підписи авторів та зазначено внесок кожного автора у підготовку рукопису.

Стаття, схвалена редакційною колегією, може бути опублікована у термін до трьох місяців, включаючи період рецензування.

Контакти:

Електронна адреса alexandra@professional-event.com

Адреса для листування: 03039, м. Київ, а/с № 4, Видавничий Дім «Професіонал-Івент». <http://repro-health.com.ua/>

Тел.: (044) 257-27-27

Вітамінний комплекс
на всіх етапах вагітності

Сумавіт

матерна

інноАКТИВНИЙ
фолат

 Quatrefolic®
4-те покоління



ОМЕГА-3
вже з етапу
планування



Активний
фолат



Сумавіт. 30 капсул. Склад: глюкозамінова сіль (6S)-5-метилтетрагідрофолату (Кватрефолік/Quatrefolic®), йод, вітамін В₁, вітамін В₂, вітамін В₆, вітамін В₁₂, вітамін D₃, вітамін Е, кальцій, ДГК, ЕПК. Не є лікарським засобом. Free Sale Certificate – Сумавіт матерна від 12.12.2019 р.
* Quatrefolic® – зареєстрована торговельна марка Gnosis, www.quatrefolic.com.

Виробник: **mibe** GmbH Arzneimittel, Німеччина
Представник в Україні: ТОВ «Мібе Україна», 01021, м. Київ, Кловський узвіз, 13
Тел./факс: (044) 254-39-36(38).

Інформація надається для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ, лікарів та фармацевтичних працівників, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики.

Йодомарин®

калію йодид



ПРОФІЛАКТИКА РОЗВИТКУ ДЕФІЦИТУ ЙОДУ:

- у період вагітності^{1,2}
- у період годування груддю^{1,2}
- у дорослих та дітей^{1,2}

Інформація про безрецептурні лікарські засоби для спеціалістів охорони здоров'я, для медичних і фармацевтичних працівників. Інформація призначена для розповсюдження на конференціях і спеціалізованій пресі для медичних і фармацевтичних працівників.

Скорочена інструкція для медичного застосування лікарських засобів ЙОДОМАРИН® 100 (JODOMARIN® 100), ЙОДОМАРИН® 200 (JODOMARIN® 200)

Склад: 1 таблетка 100 містить калію йодиду 131 мкг, що відповідає йодиду 100 мкг, або 1 таблетка 200 містить калію йодиду 262 мкг, що відповідає 200 мкг йодиду; допоміжні речовини: лактози моногідрат, магнію карбонат основний легкий, желатин, натрію крохмальгліколят (тип А), кремнію діоксид колоїдний безводний, магнію стеарат. **Лікарська форма.** Таблетки. **Фармакотерапевтична група.** Лікарські засоби для лікування захворювань щитоподібної залози. Тиреоїдні лікарські засоби. Лікарські засоби йоду. Код АТХ Н03С А.

Показання. Профілактика розвитку дефіциту йоду, у тому числі у період вагітності або годування груддю. Профілактика рецидивів йододефіцитного зоба після хірургічного лікування, а також після завершення комплексного лікування лікарськими засобами гормонів щитоподібної залози. Лікування дифузного еутиреоїдного йододефіцитного зоба у дітей, у тому числі у новонароджених і немовлят, та дорослих осіб молодого віку. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якого з допоміжних компонентів лікарського засобу. Виражений гіпертиреоз. У разі латентного гіпертиреозу протипоказано застосовувати лікарський засіб у дозах, що перевищують 150 мкг йоду на добу. У разі автономної аденоми, а також фокальних та дифузних автономних вузликів щитоподібної залози протипоказано застосовувати лікарський засіб у дозі від 300 до 1000 мкг йоду на добу (за винятком передопераційної йодотерапії з метою блокади щитоподібної залози за Пламером). Туберкульоз легень. Геморагічний діатез. Герпетичний дерматит Дюринга (синдром Дюринга-Брока). **Побічні реакції.** При профілактичному застосуванні йодиду у будь-якому віці, а

також при терапевтичному застосуванні у немовлят та дітей небажаних ефектів, як правило, не спостерігається. Проте при наявності великих вузликів автономії щитоподібної залози і при призначенні йоду у добових дозах, що перевищують 150 мкг, повністю виключити появу вираженого гіпертиреозу неможливо. З боку імунної системи: реакції гіперчутливості (такі, наприклад, як риніт, спричинений йодом, бульозна або туберозна йододерма, екسفоліативний дерматит, ангіоневротичний набряк, гарячка, акне і припухлість слинних залоз). Повний перелік побічних реакцій з боку імунної, ендокринної системи та інші знаходяться в інструкції для медичного застосування лікарських засобів Йодомарин® 100 і Йодомарин® 200. **Спосіб застосування.** Таблетки приймати після їди та запивати достатньою кількістю рідини, наприклад, склянкою води. Немовлятам та дітям до 3-х років лікарський засіб можна давати у подрібненому вигляді. **Категорія відпуску.** Без рецепта.

Виробник: БЕРЛІН-ХЕМІ АГ, Глінкер Вег 125, 12489 Берлін, Німеччина.

Обов'язково уважно ознайомтеся з повною інструкцією для медичного застосування лікарських засобів ЙОДОМАРИН® 100 від 30.11.2018 № 2237, Р.П. № UA/0156/01/01, ЙОДОМАРИН® 200 від 06.03.2018 № 450, Р.П. № UA/0156/01/02, а саме з повним переліком протипоказань, побічних реакцій та особливостей застосування.

** Згідно даних роздрібною аудиту Системи дослідження ринку «Фармаксплорер» з продажів усіх препаратів групи АТХ код Н03С за 2022 р. UA-Jod-02-2023-V1-Press. Останній перегляд 03.02.2023.

1. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу ЙОДОМАРИН® 100 від 30.11.2018 № 2237, Р.П. № UA/0156/01/01;
2. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу ЙОДОМАРИН® 200 від 06.03.2018 № 450, Р.П. № UA/0156/01/02.

Представництво «БЕРЛІН-ХЕМІ/А. МЕНАРІНІ УКРАЇНА ТмБХ»
Адреса: м. Київ, вул. Березняківська, 29, тел.: +38 (044) 494-33-88.



**BERLIN-CHEMIE
MENARINI**

