

Reproductive health

SCIENTIFIC-PRACTICAL JOURNAL

№2 (73) '2024



Репродуктивне здоров'я жінки

НАУКОВО-ПРАКТИЧНИЙ ЖУРНАЛ

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

of Woman

АНОМАЛЬНІ МАТКОВІ КРОВОТЕЧІ У ПІДЛІТКІВ: СУЧАСНІ ПОГЛЯДИ НА ПРОБЛЕМУ	9
ІНТЕРСТИЦІАЛЬНА ПОЗАМАТКОВА ВАГІТНІСТЬ (КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК)	31
СУЧАСНІ ПАТОГЕНЕТИЧНІ ВИКЛИКИ СИНДРОМУ ПОЛІКІСТОЗНИХ ЯЄЧНИКІВ	75
ВПЛИВ КОГНІТИВНО- ПОВЕДІНКОВОЇ ТЕРАПІЇ НА ПОРУШЕННЯ СЛУХУ ТА РІВЕНЬ МЕЛАТОНІНУ У ВАГІТНИХ	89
ФІБРОЗНО-КІСТОЗНІ ЗМІНИ МОЛОЧНИХ ЗАЛОЗ: ТРАКТУВАННЯ ДІАГНОЗУ, ПИТАННЯ ДІАГНОСТИКИ І ЛІКУВАННЯ	96





ПАПИЛОСАРЕ®

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 ПАПИЛОСАРЕ®:

ДЛЯ ЧОГО ЗАСТОСУЄТЬСЯ ГЕЛЬ ПАПИЛОСАРЕ®? Гель Papilocare® призначений для: • контролю та допомоги у 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 подрапини, спричинених запаленням або свербіжем; • формування захисної плівки, яка швидко зменшує подразнення, створюючи належні умови для сприяння природному процесу загоєння.

ЩО ВХОДИТЬ ДО СКЛАДУ ГЕЛЮ ПАПИЛОСАРЕ®? 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; • ніосомі гіалуронової кислоти, що мають зволожуючу дію, допомагають підтримувати еластичність тканини; • ніосомі β-глюкана; їхні антиоксидантні властивості підтримують структуру й природну функціональність шкіри та слизових оболонок; • фітосони 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 Nettle, що має пом'якшуючі властивості, сприяє природному процесу загоєння; • BioEcolia®, 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 ЗАСТОСУВАТИ ГЕЛЬ ПАПИЛОСАРЕ®? 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 призупинити 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® має хороший профіль безпеки, і не спостерігалася жодних серйозних побічних реакцій в клінічних дослідженнях, проведених із його застосуванням або з моменту його виведення на ринок. Єдина побічна реакція, зареєстрована за 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, збільшіть 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.

ПОБІЧНІ РЕАКЦІЇ: Papilocare® має хороший профіль безпеки, і не спостерігалася жодних серйозних побічних реакцій в клінічних дослідженнях, проведених із його застосуванням або з моменту його виведення на ринок. Єдина побічна реакція, зареєстрована за 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, збільшіть інтервали між дозами (кожні 3 дні) та проконсультуйтеся з лікарем.

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

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

Не є лікарським засобом. Реклама медичного виробу. Перед застосуванням необхідно проконсультуватися з лікарем. Сертифікат про відповідність вимогам Технічного регламенту щодо медичних виробів № UA.MD.389-21 зареєстрований в Реєстрі 8 липня 2021 року. Чинний до 7 липня 2026 року.

Інформація для спеціалістів в галузі охорони здоров'я.

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

† Ураження низького ступеня: ASCUS або LSIL.



GEDEON RICHTER

www.papilocare.com

Procare Health Naturally woman

REPRODUCTIVE HEALTH OF WOMAN

2 (73)/2024

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 14.03.2024 № 1105 “Про введення в дію рішень
вченої ради НУОЗ України імені П. Л. Шупика від 13.03.2024”

Підписано до друку 29.03.2024.

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 – 4500 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, 2024
- © ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології ім. академіка
О.М. Лук'янової Національної академії медичних наук
України», 2024
- © Всеукраїнська громадська організація «Асоціація
перинатологів України», 2024
- © Громадська організація «Всеукраїнська асоціація безперервної
професійної освіти лікарів та фармацевтів», 2024
- © Professional-Event, 2024

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., професор,
кафедра акушерства,
гінекології та медицини
плода НУОЗ України імені
П.Л. Шупика, президент
Всеукраїнської Асоціації
безперервної професійної
освіти лікарів та фармацевтів

НАУКОВИЙ РЕДАКТОР

В.І. Пирогова

ДИРЕКТОР ПРОЄКТУ

О.С. Щербінська

РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ

З. Бен-Рафаель (Ізраїль)
В.О. Бенюк
В.І. Бойко
Р.Г. Ботчоришвілі (Франція)
М. Брінкат (Мальта)
О.В. Булавенко
І.Б. Венцівська
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
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

НАШ ПЕРЕДПЛАТНИЙ ІНДЕКС: **01665**

REPRODUCTIVE HEALTH OF WOMAN

2 (73)/2024

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 March 14, 2024 No. 1105 «On the implementation of the decisions of the Academic Council Shupyk National Healthcare University of Ukraine from March 13, 2024»

Passed for printing 29.03.2024.

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 – 4500 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, 2024
- © SI «Institute of pediatrics obstetrics and gynecology named academic Elena M. Lukyanova National academy of medical sciences of Ukraine», 2024
- © Public organization «Association of perinatologists of Ukraine», 2024
- © Public organization «AllUkrainian Association of Continuing Professional Education of Doctors and Pharmacists», 2024
- © Professional-Event, 2024

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,
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

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

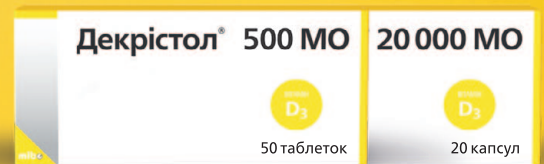
A. O. Bondarenko

НІМЕЦЬКИЙ ВІТАМІН D
ДЛЯ ВСІЇ РОДИНИ

D₃ Декрістол®



№1
У 2022 РОЦІ



НАЙБІЛЬШИЙ АСОРТИМЕНТ ДОЗ • ЩОДЕННИЙ / ЩОТИЖНЕВИЙ ПРИЙОМ

Certificate of Free Sale Декрістол® D3 – 1000 MO, 18 грудня 2017 р.; 2000 MO – 14 серпня 2017 р.; 4000 MO – 4 грудня 2017 р.; 5600 MO – 14 серпня 2017 р.
Інструкція для медичного застосування Декрістол® 500 MO. Круглі, злегка опуклі таблетки білого або жовтуватого кольору. Будь ласка, зверніть увагу! Більш детальна інформація викладена в інструкції для медичного застосування препарату, також її можна отримати у ТОВ «МІБЕ УКРАЇНА». Склад: 1 таблетка містить колекальциферолу (у вигляді концентрату [покрошкової форми]) 12,5 мг, що відповідає 500 MO вітаміну D₃. Показання. Профілактика рахіту та остеопорозу у дітей, підлітків та дорослих. Профілактика дефіциту вітаміну D у дітей, підлітків та дорослих із виявленим ризиком такого дефіциту. Як доповнення до специфічної терапії остеопорозу у дорослих. Протипоказання. Порушення 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 детальна інформація про можливі побічні реакції та протипоказання міститься в інструкції для медичного застосування препарату. Дата останнього перегляду інструкції – 23.09.2021. Категорія відпуску. Без рецепта. Реєстраційне посвідчення № UA118957/01/01, наказ МОЗ України № 2034.

*Згідно даних Sale out системи дослідження «Pharmiglog» – бренд Декрістол® займає перше місце в грошовому вираженні сумарно серед ринків лікарських засобів АТС 5 рівня А1С С05 колекальциферол та дитячих добавок (джерела моновітамінів та вітамінотодібних речовин) за підсумками 2022 року.
**Зображення упаковок Декрістол® у даному рекламному матеріалі відзняються від оригінальних упаковок, що представлені в аптечних мережах України.

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

Декрістол® 20 000 MO. Круглі прозорі м'які капсули. 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, зразку, сої або будь-яких інших допоміжних речовин, що містяться в лікарському засобі. Гіперкальціємія. Гіперкальціємія. Гіпервітаміноз D. Псевдогіпотироз. Нейрофітоз. Ниркова недостатність. Саркоїдоз. Туберкульоз. Додатковий прийом вітаміну D. Побічні реакції зафіксовані на тлі прийому. Нечасто (від 1/1000 до <1/100); гіперкальціємія та гіперкальціємія. Детальна інформація про можливі побічні реакції міститься в інструкції для медичного застосування препарату. Реєстраційне посвідчення № UA117901/01/01. Дата останнього перегляду інструкції – 16.01.21 р. № 60. Категорія відпуску. За рецептом.

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



20 000 MO

ЗМІСТ 2 (73)/2024

АКТУАЛЬНІ ТЕМИ

**Аномальні маткові кровотечі у підлітків:
сучасні погляди на проблему**
А. В. Старовер, Д. Г. Коньков,
Н. Г. Масиброда..... 9

**Особливості перебігу пологів у жінок –
тимчасово переміщених осіб, які перенесли
стрес внаслідок військової агресії**
С. М. Геряк, В. Ю. Кучмій, М. В. Буряк,
Л. В. Багній..... 18

**Інгаляційне знеболювання
метоксифлураном для офісної
гістероскопії**
Н. В. Коцабин, А. В. Бойчук,
Ю. Б. Якимчук, О. М. Якимчук 24

НА ДОПОМОГУ ЛІКАРЮ-ПРАКТИКУ

**Інтерстиціальна позаматкова вагітність
(Клінічний випадок)**
О. Ю. Костенко, О. М. Прошенко,
О. Я. Слободяник..... 31

**Застосування епідуральної аналгезії
в акушерських стаціонарах України
та її альтернатива**
Н. Я. Жилка, О. М. Ковальова,
О. С. Щербінська, С. В. Дудник,
А. П. Прищепа, А. О. Щедров..... 36

**Оцінка хронометричних показників
швидкості початку терапевтичного ефекту
та профілактика рецидивів комплексною
фітотерапією пацієнтів
з гострим неускладненим циститом**
О. Д. Нікітін, В. С. Грицай, Я. М. Клименко,
П. О. Самчук, Г. Д. Резніков,
М. О. Ясинецький, О. Ю. Красюк 45

MRI verification of adnexal mass
M. M. Naif, D. M. Abdulrahman,
D. A. Al-Jawadi 53

**Comparative characteristics of the influence
of autoerotic practice on the development
of psychoemotional disorders among young
people on the example of medical students
of the National Pirogov Memorial Medical
University, Vinnytsya**
O. N. Kucherenko, H. V. Chaika, D. G. Konkov,
L. V. Yaremchuk, O. I. Masik 60

ГІНЕКОЛОГІЯ

**Фітотерапія у менеджменті жінок
репродуктивного віку з дисгормональною
гінекологічною патологією та масталгією**
В. І. Пирогова, С. О. Шурпак,
Ю. С. Прокопчук..... 66

**The modern pathogenetic challenges
of polycystic ovary syndrome**
L. V. Pakharenko, N. Ya. Zhylka,
O. S. Shcherbinska, I. V. Kravchuk,
O. M. Lasytchuk, V. M. Zhurakivskyi,
V. Ya. Kaminskyi 75

**Проблеми вагінального здоров'я у жінок
з естрогенним дефіцитом – засади
профілактики та усунення порушень**
В. І. Пирогова, С. О. Шурпак,
І. В. Козловський 81

АКУШЕРСТВО

**Вплив когнітивно-поведінкової терапії
на порушення сну та рівень мелатоніну
у вагітних**
О. В. Голяновський, С. В. Фролов,
О. А. Волошин, О. П. Кононець,
І. А. Губар..... 89

ЛЕКЦІЇ ТА ОГЛЯДИ

**Фіброзно-кістозні зміни молочних залоз:
трактування діагнозу, питання діагностики
і лікування (Огляд літератури)**
В. Ф. Завізіон 96

Lactofem®

ДЛЯ ІНТИМНОГО ЗДОРОВ'Я



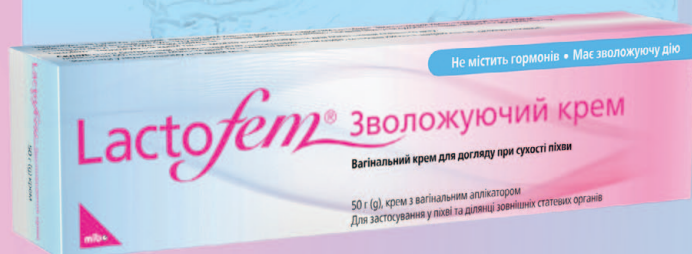
Зволожуючий крем

БЕЗ ГОРМОНІВ

ДЛЯ ДОГЛЯДУ
ТА УСУНЕННЯ
СУХОСТІ ПІХВИ

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

+ високий вміст води + молочна кислота



Супозиторії

ДЛЯ ПІДТРИМКИ
ТА ВІДНОВЛЕННЯ
ПРИРОДНОГО РІВНЯ pH

2-Х компонентна основа:
МОЛОЧНА КИСЛОТА
+ натрію лактат



mib
Company of the **Dermapharm Group**

Згідно сертифікату відповідності № PR.823-19 на медичний виріб Lactofem зволожуючий крем та Lactofem супозиторії вагінальні з молочною кислотою. Дата останнього перегляду інструкції для застосування – квітень 2021.
Виробник: Антон Хобнер ГмБХ & Ко.КГ, Шлосш-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 ознайомтесь 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 2 (73)/2024

TOPICAL ISSUES

Abnormal uterine bleeding in adolescents: modern views of the problem
A. V. Starovier, D. G. Konkov,
N. G. Masibroda..... 9

Characteristics of childbirth in women – temporarily displaced persons who have experienced stress as a result of military aggression
S. M. Heryak, V. Yu. Kuchmiy,
M. V. Buryak, L. V. Bahniy 18

Inhalation anesthesia with methoxyflurane for office hysteroscopy
N. V. Kotsabyn, A. V. Boychuk,
Yu. B. Yakymchuk, O. M. Yakymchuk..... 24

TO HELP A PRACTICAL DOCTOR

Interstitial ectopic pregnancy (Clinical case)
O. Yu. Kostenko, O. M. Proshchenko,
O. Ya. Slobodianyk 31

Application of epidural analgesia in obstetric hospitals of Ukraine and its alternative
N. Ya. Zhylka, O. M. Kovalova,
O. S. Shcherbinska, S. V. Dudnyk,
A. P. Prishchepa, A. O. Shchedrov 36

Assessment of chronometric indicators of the speed of the onset therapeutic effect and prevention of recurrences by using complex phytotherapy in patients with acute uncomplicated cystitis
O. D. Nikitin, V. S. Hrytsai, Ya. M. Klymenko,
P. O. Samchuk, H. D. Reznikov,
M. O. Yasynetskyi, O. Yu. Krasiuk 45

MRI verification of adnexal mass
M. M. Naif, D. M. Abdulrahman,
D. A. Al-Jawadi 53

Comparative characteristics of the influence of autoerotic practice on the development of psychoemotional disorders among young people on the example of medical students of the National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya
O. N. Kucherenko, H. V. Chaika, D. G. Konkov,
L. V. Yaremchuk, O. I. Masik 60

GYNECOLOGY

Phytotherapy in the management of women of reproductive age with dyshormonal gynecological pathology and mastalgia
V. I. Pyrohova, S. O. Shurpyak,
Yu. S. Prokopchuk 66

The modern pathogenetic challenges of polycystic ovary syndrome
L. V. Pakharenko, N. Ya. Zhylka,
O. S. Shcherbinska, I. V. Kravchuk,
O. M. Lasytchuk, V. M. Zhurakivskyi,
V. Ya. Kaminskyi 75

Vaginal health problems in women with estrogen deficiency – principles of prevention and elimination of disorders
V. I. Pyrohova, S. O. Shurpyak,
I. V. Kozlovskyy 81

OBSTETRICS

The effect of cognitive-behavioral therapy on sleep disturbances and melatonin levels in a cohort of pregnant women
O. V. Golyanovskiy, S. V. Frolov,
O. A. Voloshyn, O. P. Kononets, I. A. Hubar.... 89

LECTURES AND REVIEWS

Fibrocystic changes of the mammary glands: interpretation of the diagnosis, issues of diagnosis and treatment (Literature review)
V. F. Zavizion 86

БІХЕЛС
ІКСІНДОЛ™
IXINDOL



1-2 КАПСУЛИ
НА ДОБУ

**З метою сприятливого впливу
на стан гормонального балансу жінки**



1 капсула ІКСІНДОЛ™ містить:

- 3,3'-дііндолілметан (DIM) – 200 мг
- Екстракт плодів прутняку звичайного – 100 мг
- Епігаллокатехін-3-галлат – 45 мг
- Екстракт томатів (Лікопін) – 10 мг

Дієтична доавка Іксіндол™. Не є лікарським засобом. Без ГМО.

Інформація про дієтичну доавку Іксіндол™ 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 неவிзначеному колу осіб – заборонено.

ТУ У 10.8-38639061-002:2015



БІЛЬШЕ ІНФО

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

Аномальні маткові кровотечі у підлітків: сучасні погляди на проблему

А. В. Старовер, Д. Г. Коньков, Н. Г. Масиброда

Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова

У наведеному аналітичному огляді літератури розглядаються сучасні погляди на становлення менструальної функції, оцінювання менструального циклу, діагностику, лікування та попередження аномальної маткової кровотечі (АМК) у підлітків, адже ця кровотеча є найпоширенішою гінекологічною скаргою у дівчаток-підлітків.

Мета цього огляду полягала у виявленні відмінностей у діагностиці, спостереженні та лікуванні пацієток-підлітків залежно від ступеня тяжкості менструальної кровотечі. Для цього був проведений пошук та аналіз літератури у наукометричній базі PubMed за останні 20 років щодо захворюваності, етіології, діагностики та клінічного менеджменту пубертатної вагінальної кровотечі.

АМК є поширеною проблемою, яка негативно впливає на якість життя дівчини, а також може свідчити про наявність патології, що формується або вже сформована. Основною причиною АМК у підлітковому віці є ановуляція, однак під час обстеження також необхідно виключити вагітність, кровотечу з прямої кишки чи сечівника, наявність стороннього тіла, травми та захворювань, що передаються статевим шляхом, незалежно від анамнезу.

Слід мати на увазі, що підліткам може бути складно звернутися до лікаря по допомогу або отримати доступ до послуг щодо проблем, пов'язаних з менструальним циклом. Отже, пубертатна кровотеча вимагає не лише мультидисциплінарного та проліпфільного підходу, а й доступного менеджменту.

Вичікувальна тактика та спостереження є достатнім варіантом ведення при легкій формі АМК, але, з іншого боку, кровотеча, що загрожує життю, може вимагати використання високих доз комбінованих оральних контрацептивів, прогестинів, внутрішньовенного уведення естрогену та/або інтервенційних процедур.

Ретельний збір анамнезу та клінічне обстеження з метою виявлення можливих причин та асоційованих факторів ризику можуть допомогти встановити причини АМК, за яких не показані подальші дослідження, та альтернативні діагнози, що потребують спеціального лікування та додаткових обстежень. Наведений огляд буде корисним для клініцистів щодо розроблення оптимального підходу до оцінювання і терапії легкої та тяжкої АМК у пубертатному віці.

Ключові слова: аномальна маткова кровотеча, PALM/COEIN, коагулопатія, анемія, менархе, менструальний цикл, підлітковий вік, комбіновані оральні контрацептиви, антифібринолітики, прогестагени.

Abnormal uterine bleeding in adolescents: modern views of the problem

A. V. Starovier, D. G. Konkov, N. G. Masibroda

The current analytical literature review examines modern views on the development of menstrual function, evaluation of the menstrual cycle, diagnosis, treatment and prevention of abnormal uterine bleeding (AUB) in adolescents, because this bleeding is the most common gynecological complaint in adolescent girls.

The aim of this review was to identify differences in the diagnosis, monitoring and treatment of adolescent patients depending on the severity of menstrual bleeding. For this purpose, a literature search and analysis was conducted in the PubMed scientometric database for the past 20 years regarding the incidence, etiology, diagnosis, and clinical management of pubertal vaginal bleeding.

AUB is a common problem that negatively affects a girl's quality of life, and can also indicate the presence of a pathology that is forming or has already developed. The main cause of AUB in adolescence is anovulation, but pregnancy, bleeding from the rectum or urethra, the presence of a foreign body, trauma, and sexually transmitted diseases must also be excluded during the examination, regardless of history.

It is ought to pay attention that it can be difficult for teenagers to visit a doctor or access services for problems related to the menstrual cycle. Therefore, pubertal bleeding requires not only a multidisciplinary and pro-proliferative approach, but also affordable management.

Watchful waiting and observation are sufficient management options for mild AUB, but, on the other hand, life-threatening bleeding may require the use of high-dose combined oral contraceptives, progestins, intravenous estrogen, and/or interventional procedures.

A thorough history and clinical examination to identify possible causes and associated risk factors can help identify causes of AUB that do not warrant further investigation and alternative diagnoses that require specific treatment and additional investigations. This review will be useful for clinicians to develop an optimal approach to the assessment and therapy of mild and severe AUB in puberty.

Keywords: abnormal uterine bleeding, PALM/COEIN, coagulopathy, anemia, menarche, menstrual cycle, adolescence, combined oral contraceptives, antifibrinolytics, progestagens.

Збереження жіночого здоров'я є одним з найважливіших завдань сучасної системи охорони здоров'я в Україні та у всьому світі, яке повинно починатись з періоду внутрішньоутробного розвитку і продовжуватись після народження дівчинки, адже здорова дівчинка потенційно означає здорова жінка [33, 40, 43, 46].

Порушення статевого розвитку, становлення менструального циклу неминуче приводить до змін у репродуктивній функції жінки, що у сучасному світі на тлі негативних тенденцій зниження народжуваності продовжує привертати пильну увагу гінекологів. Аномальна маткова кровотеча (АМК) є поширеним явищем, часто виснажливим, може уражати понад 50% дівчат й жінок репродуктивного віку. Її частота не має тенденції до зниження [3, 4, 44].

Останні роки відбуваються зміни у поглядах на етіологію, патогенез, класифікацію та лікування багатьох гінекологічних захворювань, а також на оцінювання своєчасності менархе та визначення нормальних показників менструального циклу у підлітковому та репродуктивному віці з огляду на стресогенні фактори війни в Україні [48, 53].

Статеве дозрівання та менархе

У житті жінки до репродуктивного віку розрізняють такі періоди розвитку:

- внутрішньоутробний;
- період новонародженості;
- нейтральний період (до 7 років);
- період статевого дозрівання, у якому виділяють:
 - препубертатний або ранній пубертатний період (від появи перших вторинних ознак (не раніше 7 років) до першої менструації – менархе), коли відбувається швидкий ріст, подальший розвиток статевих органів, з'являються вторинні статеві ознаки і настає перша менструація;
 - власне пубертатний період (перші три роки після менархе, як правило, до 14–16 років) – встановлюється менструальний цикл, завершується фізичний розвиток та формування вторинних статевих ознак;
 - пізній пубертатний період (16–18 років) – формується овуляторний менструальний цикл, гормонпродукувальна функція яєчників наближується до такої, як у жінок репродуктивного віку.

Статевий розвиток – це генетично запрограмований процес, який починається у дівчаток віком 7–8 років і закінчується до 17–18 років. Поява вторинних статевих ознак і менструальноподібних виділень до 7 років та менархе до 9 років слід розцінювати як передчасне статеве дозрівання. Відсутність вторинних статевих ознак до 13–14 років і відсутність менархе у 15–16 років розцінюються як синдром затримки статевого розвитку.

Менархе у нормі, як правило, з'являється через 2–3 роки після появи перших вторинних статевих ознак (не раніше 7 років), тобто не раніше 9 років, однак якщо вторинні ознаки виникають до 8–10 років та менархе до 10 років, такий стан оцінюють як ранній статевий розвиток [5]. Найбільш часто у дівчаток європейського регіону (до якого належить і Україна) початок розвитку вторинних ознак спостерігається у віці 10,5 року, а менархе у середньому настає в 11,5–14 років.

Існують певні умови початку менархе, про які необхідно знати не тільки лікарям, а й батькам дівчаток: кістковий (біологічний) вік повинен становити $12,5 \pm 2$ роки, маса тіла – 47 ± 5 кг, рівень екскреції естрогену – не менше 10 мг/добу [5, 23, 28, 41].

Патологічний перебіг менархе

Перебіг менархе вважається патологічним у разі [42, 43]:

- виникнення раніше 9 років – відносять до передчасного статевого дозрівання;
- виникнення раніше ніж у віці 10,5 року – прискорене статеве дозрівання;
- поява менархе у 15–16 років – трактується як запізніле статеве дозрівання;
- АМК з менархе;
- нерегулярні менструальні кровотечі.

Становлення та нормальні параметри менструального циклу у підлітків

Хоча вік настання статевої зрілості має тенденцію до зменшення протягом останніх кількох десятиліть, вік менархе залишається постійним і становить 12–13 років (для населення розвинених країн з повноцінним харчуванням) [4]. Сьогодні у більш ніж 90% дівчат менструація настає у віці до 14 років. Менархе зазвичай розглядають як ановуляторну кровотечу. Час, необхідний для дозрівання осі гіпоталамус–гіпофіз–яєчники після менархе, яке, як вважається, приводить до овуляторних циклів та наступних регулярних кровотеч, коливається від шести місяців до трьох років.

Через овуляторну дисфункцію у наступні місяці після менархе можуть виникати нерегулярні та непередбачувані, рясні та тривалі менструації, рідко – пропуски менше ніж на три місяці [29]. Отже, сприйняття «нормального» менструального циклу може відрізнитися у цих дівчат та їхніх родин. Швидкість становлення овуляції залежить від віку менархе: більш ранній вік менархе корелює з більш швидким початком овуляторних циклів [30].

На сьогодні акушери-гінекологи України у своїй практиці користуються критеріями нормального менструального циклу, представленими Міжнародною федерацією акушерів і гінекологів (International Federation of Gynecology and Obstetrics – FIGO) та Національним інститутом охорони здоров'я і вдосконалення медичної допомоги Великої Британії (National Institute for Health and Care Excellence – NICE) від 2018 р. [6]: тривалість циклу – 24–38 діб, варіабельність $\pm 7-9$ діб, тривалість менструальної кровотечі – до 8 діб, обсяг крововтрати – до 80 мл.

Комітет з охорони здоров'я підлітків Американського коледжу акушерів-гінекологів у грудні 2015 р. представив параметри менструального циклу у дівчаток-підлітків (табл. 1).

Практично аналогічні параметри нормального менструального циклу у підлітків рекомендовані групою експертів Польського товариства акушерів-гінекологів (2020): тривалість циклу – 21–45 діб, тривалість менструальної кровотечі – 2–7 діб, обсяг крововтрати – 20–80 мл [2].

Патологічні порушення менструального циклу у пубертатний період

Ураховуючи наведені параметри нормального менструального циклу та становлення менархе, до патоло-

Таблиця 1

Нормальний менструальний цикл у дівчаток-підлітків [19]

Параметр	Норма
Менархе (медіанний вік)	12,43 року
Середня тривалість циклу	32,2 доби у перший гінекологічний рік
Діапазон тривалості циклу	Зазвичай 21–45 діб
Тривалість менструації	7 діб або менше
Використання гігієнічних засобів	Від 3 до 6 прокладок або тампонів на добу

гічних відхилень, які потребують обстеження та корекції, належать такі [18, 22]:

- Якщо менархе не настало протягом 3 років від початку телархе;
- Менструації не почалися до 14 років за наявності ознак гірсутизму;
- Менструації не почалися до 14 років за наявності в анамнезі відомостей про надмірні фізичні навантаження або розлади харчової поведінки;
- Відсутність менархе до 15-річного віку;
- Менструації починаються частіше ніж через 21 добу або рідше ніж через 45 діб;
- Розділені періодом 90 діб, навіть якщо це було один раз;
- Тривають понад 7 діб;
- Потребують часті зміни прокладок або тампонів (більше 1 кожні 1–2 год);
- Мають тяжкий перебіг й асоційовані з надмірною схильністю до гематом або кровотеч в анамнезі пацієнтки або порушеннями згортання крові у сімейному анамнезі.

Визначення поняття «аномальна маткова кровотеча»

На сьогодні в Україні не використовують такі визначення, як поліменорея, гіперменорея, гіперполіменорея, менорагія, метрорагія, дисфункціональна маткова кровотеча. На зміну цим поняттям запропонований діагноз «аномальна маткова кровотеча», яким можна користуватись також для визначення факту кровотечі у пубертаті. У той час як АМК – це сукупність симптомів, що включають міжменструальні кровотечі, порушення тривалості менструального циклу та його регулярності; саме тяжка менструальна кровотеча (ТМК) є основною причиною дефіциту заліза та пов'язаної з ним анемії.

Розрізняють гостру, хронічну та тяжку менструальну кровотечу [1].

Гостра АМК – це епізоди кровотеч у невагітних жінок, інтенсивність яких вимагає негайного втручання з метою попередження подальшої втрати крові.

Хронічна АМК – це кровотечі з відхиленнями від норми за тривалістю, об'ємом та/або частотою, які виникають упродовж більшої частини останніх 6 міс.

ТМК – надмірна менструальна крововтрата, що негативно впливає на фізичний стан дівчини/жінки, соціальні, емоційні та/або матеріальні аспекти її життя. ТМК може бути самостійною або поєднуватися з іншими симптомами.

Виявлення конкретної причини або факторів, що зумовлюють симптоми АМК, має вирішальне значення для визначення відповідних терапевтичних варіантів – процес, який є предметом опису двох систем класифікації АМК, запропонованої FIGO. На підставі цієї оцінки рішення щодо терапевтичних варіантів, включаючи вичікувальну тактику, повинні бути адаптовані до кожної окремої пацієнтки, включаючи обговорення ризиків та переваг кожного, що дозволить їм зробити усвідомлений вибір [38].

Діагностика АМК у пубертатний період

Початкове обстеження підлітків із гострою АМК має включати скринінг на вагітність, анемію, порушення згортання крові, дефіцит заліза та захворювання щитовидної залози [31]. Отже, загальний аналіз крові, група крові, перехресний збіг і тест на вагітність повинні бути тестами першої лінії. Крім того, початковою оцінкою порушень гемостазу є частковий тромбопластиновий час, протромбіновий час, активований частковий тромбопластиновий час та сироватковий рівень фібриногену.

В усіх підлітків з відхиленнями результатів початкових тестів або позитивними результатами скринінгу на порушення гемостазу слід визначити активність кофактора фон Віллебранда – ристоцетину, антигену фон Віллебранда та фактора VIII для діагностики хвороби фон Віллебранда та інших коагулопатій [23, 38].

Оскільки застосування екзогенного естрогену може підвищити концентрацію фактора фон Віллебранда до нормального діапазону, необхідно виконати тест перед початком лікування гормонами або через сім днів після закінчення лікування, щоб запобігти хибнонегативним результатам [23].

Якщо анамнез пацієнтки або результати фізикального обстеження свідчать про синдром полікістозних яєчників, слід оцінити вміст тестостерону (вільний/загальний), дегідроепіандростерону сульфату і пролактину. Сексуально активних підлітків слід обстежити на інфекції *Neisseria gonorrhoea* та *Chlamidia trachomatis* за допомогою тестів ампліфікації нуклеїнових кислот.

Звичайна візуалізація органів малого таза вважається недоцільною, оскільки структурна етіологія рідко спостерігається у цій групі. Однак у дівчат, які не реагують на початкове лікування, трансабдомінальне ультразвукове дослідження (УЗД) може бути більш доречним і є більш прийнятним, ніж трансвагінальне УЗД [49].

У той час як при хронічній АМК пацієнтка може не звертати уваги на характер менструальних кровотеч і не завжди вважає за необхідне обговорювати це питання, вона може звертатись по медичну допомогу через інші проблеми (анемію або інші захворювання). Ці обставини потребують впровадження чітких нормативних детермінованих рекомендацій щодо опитування пацієнтки з метою виявлення кровотечі, які представлені у клінічному протоколі «Аномальні маткові кровотечі» № 353 від 13.04.2016 р. зі змінами від 23.09.2016 р. № 994 для жінок репродуктивного віку, однак також можуть бути використані у підлітків [1, 6–8, 18–20, 24].

У ході збору анамнезу ставлять такі запитання:

- Чи впливає менструація на Вашу щоденну активність (навчання, заняття спортом, спілкування з родиною)?

Піктограма самооцінки обсягу крововтрати під час менструації

Прокладка	Тип	Обсяг, мл	Тампон	Тип	Обсяг, мл	Туалетний папір	Тип	Обсяг, мл
	Денна	1		Легкий	0,25		Незначні	1
	Нічна	1		Середній	0,5			
				Тяжкий	1			
	Денна	2		Легкий	0,5		Помірні	3
	Нічна	3		Середній	1			
				Тяжкий	1,5			
	Денна	3		Легкий	1		Виражені	5
	Нічна	6		Середній	1,5			
				Тяжкий	3			
	Денна	4		Легкий	3		Виражені	5
	Нічна	10		Середній	4			
				Тяжкий	8			
				Надважкий	12			

Рис. 1. Самооцінка обсягу менструальної крововтрати [1]

- Чи доводиться Вам міняти засоби гігієни вночі?
- Чи знаходяться у виділеннях великі згустки крові (більше 1 см)?
- Чи відчуваєте Ви слабкість, задишку, підвищену стомлюваність або чи Вам встановлювали коли-небудь діагноз анемії?

За позитивної відповіді на одне і більше запитань є підстави припускати у пацієнтки наявність АМК.

Ураховуючи, що майже 48% дівчат з важкими АМК мають порушення у системі згортання, Комітет з охорони здоров'я підлітків Американського коледжу акушерів-гінекологів пропонує також застосовувати опитувальник, який дозволяє припустити порушення коагуляції. Він містить такі запитання [23, 24, 47]:

- Скільки днів зазвичай триває менструація (до або більше 7 днів)?
- Як часто було відчуття наповнення або виливу під час менструації?
- Чи були раніше кровотечі, коли кров просочувала тампон чи серветку протягом 2 год та менше?
- Чи було лікування анемії?
- У кого-небудь в родині було діагностовано порушення згортання крові?
- Чи видаляли Вам зуб або проводили стоматологічну операцію?
- Були кровотечі після видалення зуба чи стоматологічної операції?
- Чи були інші операції? Чи були проблеми з кровотечею після операції?
- Чи була раніше вагітність та проблеми з кровотечею під час пологів чи викидня?

Кожне запитання містить варіант відповіді: так, ні, не знаю. Діагноз АМК внаслідок порушення коагуляції з відповідним подальшим обстеженням та специфічним лікуванням встановлюють у разі позитивної відповіді на наявність 1 з 4 критеріїв:

PADS	DAY							
	1	2	3	4	5	6	7	8
TAMPONS	DAY							
	1	2	3	4	5	6	7	8

Рис. 2. Оцінювання обсягу менструальної крововтрати [9, 12]

- Тривалість менструації ≥ 7 днів і дівчина повідомляє про відчуття наповнення або просочення крізь тампон чи серветку протягом 2 год під час більшості менструацій
- Історія лікування анемії
- Сімейний анамнез діагностованого порушення згортання
- Надмірна кровотеча при видаленні зуба, хірургічних втручаннях, пологах, викиднях.

Визначити об'єм крові, що втрачається, допомагає піктограма, представлена у клінічному протоколі «Аномальні маткові кровотечі» № 353 від 13.04.2016 р. зі змінами від 23.09.2016 р. № 994 (рис. 1). Якщо обсяг крововтрати сягає 80 мл та більше, діагноз АМК стає очевидним.

Американський коледж акушерів-гінекологів для оцінювання обсягу крововтрати пропонує піктограму, яка більш адаптована для усвідомлення дівчатами-підлітками (рис. 2).

Таблиця 2

Класифікація причин АМК PALM/COEIN [1, 19, 20, 22]

Структурні	Неструктурні
Р – Поліпи А – Аденоміоз L – Лейоміома М – Злоякісні пухлини, гіперплазія	С – Коагулопатія О – Порушення овуляції Е – Патологія ендометрія І – Ятрогенні N – Некласифіковані

Таку піктограму пацієнтки заповнюють кожного дня менструальної кровотечі, зазначаючи кількість прокладок/тампонів, які злегка, наполовину або значно просочені кров'ю. Оцінювання відбувається так: злегка просочена прокладка/тампон відповідають 1 мл, наполовину просочена – 5 мл, повністю просочений тампон – 10 мл, повністю просочена прокладка – 20 мл втраченої крові [37].

Класифікація причин АМК (PALM/COEIN)

FIGO створив дві системи для оцінювання та класифікації АМК. FIGO System 1 визначає схему кровотечі за допомогою чотирьох основних дескрипторів: частоти, тривалості, регулярності та об'єму кровотечі. FIGO System 2 надає структуровану систему класифікації можливих причин АМК, використовуючи акронім PALM-COEIN [32]. Ця система, яка також використовується для визначення причини кровотечі у пубертаті, представлена у табл. 2.

Найбільш частою причиною АМК у підлітків є розлади овуляції, пов'язані з незрілістю гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникової регуляції (АМК-О). Диференціальний діагноз порушень овуляції проводять за алгоритмом PAL/ OPTIMAL-H [22]. Порушення овуляції можуть виникнути внаслідок:

фізіологічних змін – PAL:

Р – Pregnancy (вагітність);

А – Adolescence (підлітковий вік до настання овуляторних циклів);

L – Lactation (лактація, годування груддю)

та патологічних змін – OPTIMAL-H:

О – Ovarian failure, premature (оваріальні порушення, передчасне виснаження яєчників);

Р – Primary pituitary disease (порушення функції гіпофіза);

Т – Thyroid disease (порушення функції щитоподібної залози);

І – Iatrogenic (ятрогенні, наприклад вплив променевої або хімотерапії);

М – Medications (вплив медикаментів);

А – HyperAndrogenic anovulation (гіперандрогенна ановуляція, наприклад, при синдромі полікістозних яєчників, вродженій гіперплазії кори надниркових залоз);

L – HyperproLactinemia (гіперпролактинемія);

Н – Hypothalamic dysfunction (гіпоталамічна дисфункція, наприклад психогенна, при анорексії).

Обстеження під час діагностики АМК

Фізикальне обстеження дівчат включає загальноклінічне оцінювання:

- Основних показників: пульс, артеріальний тиск, частота дихання, температура тіла;

- Маса тіла/індекс маси тіла;
- Статевого розвитку за Таннером (впевнитись, що відповідає не менше ніж III стадії);
- Огляд щитоподібної залози;
- Огляд шкіри (блідість, синці, стрії, гірсутизм, петехії).

У дівчат зі статеву активною поведінкою обов'язково проводять тест на вагітність або визначення хоріонічного гонадотропіну у крові.

Гінекологічний огляд включає:

- Огляд зовнішніх статевих органів, анусу та сечівника – виключення травм, наявності стороннього тіла у піхві, локалізації кровотечі (сечівник, піхва, пряма кишка), ознак сексуального насилля;
- Визначення обсягу кровотечі;
- Дзеркальне та ректоабдомінальне обстеження у сексуально неактивних дівчат зазвичай не потрібно;
- Дзеркальне та бімануальне обстеження матки та яєчників – у сексуально активних дівчат.

Згідно з результатами огляду підлітків спрямовують до відповідного фахівця. У разі наявності поліпа сечівника – до уролога, кровотечі з прямої кишки – до хірурга або проктолога; за кровотечі, пов'язаної з вагітністю, вживають дії згідно з відповідним протоколом, гемодинамічно нестабільних дівчат з активною кровотечею госпіталізують у відділення інтенсивної терапії, де лікування проводять дитячий гінеколог разом з анестезіологом.

За наявності вагінальної кровотечі, яка виникла до 9 років, обов'язково необхідно виключити структурну патологію матки, вульви та піхви, наявність стороннього тіла у статевих шляхах; за їхньої відсутності обстеження проводять щодо діагностики передчасного статевого розвитку [28].

Лабораторна та інструментальна діагностика АМК

Лабораторне обстеження підлітків з кровотечею включає:

- загальний аналіз крові (скринінг анемії), гематокрит, за нормального вмісту гемоглобіну – визначення рівня феритину (стан депо заліза);
- визначення вмісту хоріонічного гонадотропіну людини (β-субодиниця) у сироватці крові або сечі, експрес-тест на вагітність;
- визначення рівнів тиреотропного гормону та вільного тироксину, пролактину (виявлення субклінічного гіпотиреозу і гіперпролактинемії);
- визначення групи крові та резус-фактора;
- за наявності ознак коагулопатичної кровотечі (АМК з менархе, інші локалізації кровотеч, синці та петехії на шкірі, фонтануючий тип кровотечі, обтяжений сімейний анамнез, кровотечі при видаленні зуба, хірургічних втручаннях) – визначення показників протромбінового часу, активованого часткового тромбoplastинового часу, кількості тромбоцитів, а також проведення тесту на наявність хвороби фон Віллебранда, консультація гематолога [41].

Структурні причини кровотеч у підлітків спостерігаються рідко, тому ультразвукова візуалізація, як правило, не потрібна, однак УЗД органів малого таза необхідно проводити для виключення структурної патології в разі неефективності початкового лікування кровотечі (поліп, міома, пухлини), а також для вияв-

Тактика лікування гострої АМК у пубертаті залежно від ступеня тяжкості [19–22, 24, 26, 27]

Ступінь тяжкості	Ознаки	Тактика
Тяжка кровотеча	Активна профузна кровотеча, АБО зміна прокладки кожну годину і частіше протягом 2 год поспіль, АБО гемодинамічна нестабільність, АБО ортостатична гіповолемія, АБО гемоглобін менше 80 г/л, гематокрит менше 25%	Госпіталізація до відділення інтенсивної терапії Корекція гемодинаміки (інфузія кристалоїдів, колоїдів, гемотрансфузія) Лабораторне обстеження, консультація гематолога, УЗД органів малого таза Гормональний гемостаз (естрогени, КОК, прогестини) Антифібринолітики У разі неефективності – хірургічний гемостаз
Помірна кровотеча	Гемодинамічна стабільність Кровотечі кожні 1–3 тиж Рівень гемоглобіну більше 80 г/л Гематокрит більше 25%	Госпіталізація, як правило, не потрібна Гормональний гемостаз (КОК, прогестини) У разі відсутності ефекту – переглянути тактику через 24 год Лікування анемії препаратами заліза Візит до лікаря через 7 дів
Незначна кровотеча	Гемодинамічна стабільність Рівень гемоглобіну більше 100 г/л	Госпіталізація не потрібна Гормональна терапія, як правило, недоцільна Негормональні методи, наприклад, транексамова кислота, НПЗЗ під час менструації Ведення календаря менструацій протягом 3–6 міс Лікування анемії – за потреби Поради щодо модифікації способу життя

лення артеріовенозних мальформацій – УЗД з ефектом Допплера, артеріографія. При підтвердженні мальформацій, після спинення гострої АМК, – консультація судинного хірурга, емболізація маткових артерій.

Лікування АМК

Методи лікування АМК поділяють на негормональні (антифібринолітики), гормональні та хірургічні. Сучасні підходи до ведення не включають застосування окситоцину, етамзилату натрію, вікасолу та препаратів кальцію [45].

Лікування полягає у спиненні гострої АМК та профілактиці рецидиву кровотеч у подальшому.

Вибір методу лікування гострої АМК базується на визначенні ступеня тяжкості кровотечі та гемодинамічної стабільності дівчини-підлітка.

Американський коледж акушерів-гінекологів, Комітет з охорони здоров'я дітей та підлітків пропонують використовувати алгоритм визначення тактики лікування залежно від ступеня тяжкості АМК (табл. 3).

У дівчат із легкою і помірною кровотечею при нормальній концентрації гемоглобіну слід впевнитись, що спостереження є достатнім, якщо не спостерігається погіршення якості життя. Для зменшення кровотечі можна використовувати нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ), антифібринолітики. Якщо кровотеча не припиняється або стає сильнішою, потрібне повторне обстеження пацієнтки та у низці випадків – призначення гормонального гемостазу (естрогену), комбінованих оральних контрацептивів (КОК), прогестинів.

Гормональний гемостаз

За відсутності спинення або при посиленні кровотечі, а також якщо виявлено, що концентрація гемоглобіну у цих дівчат знаходиться у діапазоні 100–120 г/л, спостереження або КОК є цінними терапевтичними варіантами, і слід розпочати щоденне лікування препаратами заліза у дозі 60 мг. Якщо вибрано гормональну

терапію, наприклад, монофазний КОК із вмістом етинілестрадіолу 30–50 мкг, препарат можна застосовувати кожні 8–12 год, поки кровотеча не сповільниться, потім поступово протягом кількох днів дозу слід скоротити до однієї таблетки щодня, терапію слід продовжувати щонайменше 20 дів [46].

За наявності помірної кровотечі та концентрації гемоглобіну у діапазоні 80–100 г/л лікування КОК слід розпочати, як описано вище, і продовжувати, поки концентрація гемоглобіну не перевищить 120 г/л, і додатково, принаймні шість місяців, вживання препаратів заліза.

Як основний метод гормонального гемостазу тяжкої кровотечі Американський коледж акушерів-гінекологів [6, 10, 11, 19, 20] пропонує пероральне або внутрішньовенне уведення кон'югованих естрогенів у дозі 25 мг кожні 4 год до зменшення або спинення кровотечі, з наступним переходом на КОК.

Естрогени протипоказані у разі наявності мігрени з аурую, артеріальної гіпертензії, попереднього епізоду венозного тромбемболізму, трансплантованих органів, серцевих аномалій та підвищеного ризику тромбозу. За наявності протипоказань або у разі неефективності естрогенного гемостазу слід застосовувати КОК або прогестини. В Україні відсутні препарати кон'югованих естрогенів, тому гормональне лікування передбачає застосування прогестинів або КОК.

КОК є одним з варіантів вибору для спинення тяжкої та помірної кровотечі. Перед призначенням КОК обов'язково проводять оцінювання тромборизиків. Можуть бути застосовані будь-які монофазні препарати з вмістом етинілестрадіолу не менше 30–35 мкг, у якості прогестинового компонента перевага надається норгестрелу або левоноргестрелу. Схема лікування при тяжкій кровотечі така: починають з 1 таблетки кожні 6–8 год, тобто 3–4 рази на добу протягом 7 дів або до 4–5 разів на добу протягом 3–5 дів, потім дозу зменшують кожні 2 доби на 1 таблетку. Загальний термін застосування КОК не менше 20 днів.

У разі анемізації дівчини для виключення менструальної кровотечі рекомендовано продовжити вживання тільки таблеток до нормалізації рівня гемоглобіну [19, 20, 22]. За наявності протипоказань до терапії естрогенами або альтернативного лікування у підлітків з анемією терапія прогестинами може бути варіантом вибору [23].

Доступні засоби лікування прогестинами полягають у використанні високих доз медроксипрогестерону – 60–80 мг при тяжкій кровотечі, при помірній – доза перорального медроксипрогестерону ацетату становить 10 мг/добу, мікронізованого перорального прогестерону – 200 мг/добу або норетиндрону ацетату – 2,5–5 мг/добу. Згідно з клінічним протоколом МОЗ України «Аномальні маткові кровотечі» може бути застосований будь-який прогестин, у тому числі лінестерол по 5 мг перорально 3 рази на добу протягом 7–10 діб або дидрогестерон по 10 мг перорально двічі на добу протягом 7–10 діб. При цьому необхідно урахувати, що після відміни прогестину можлива прогестеронова кровотеча відміни, тому у анемізованих дівчат курс лікування може бути продовжено до 20 діб, а у наступних циклах для профілактики кровотечі ці препарати слід застосовувати протягом 12 діб у кожному циклі [23].

Негормональні методи гемостазу

Негормональна терапія АМК передбачає застосування антифібринолітиків, а саме – транексамової кислоти [13, 14, 19, 20, 24, 25]. Американський коледж акушерів-гінекологів також рекомендує амінокапронову кислоту, однак в Україні для спинення кровотеч у гінекології її не застосовують [1].

Транексамова кислота може бути прийнятна на етапі доспеціалізованої допомоги, а також у комбінації з гормональним гемостазом. Транексамова кислота є антифібринолітиком, який зворотно зв'язується з плазміногеном, зменшує місцевий розпад фібрину, не впливає на параметри згортання крові. Протипоказаннями до застосування препарату є: набуте порушення колірного зору, субарахноїдальний крововилив, активне внутрішньосудинне згортання крові, гіперчутливість до транексамової кислоти. Препарат застосовують перорально по 500 мг 2–3 рази на добу (максимально – до 1,5 г/добу) або внутрішньовенно, виходячи з дози 10 мг/кг, однак не більше 600 мг на одне введення.

Індикатори неефективності медикаментозної терапії гострої АМК

Медикаментозну терапію визнають неефективною, якщо відсутня динаміка зменшення обсягу крововтрати упродовж 12 год після її призначення з розвитком гемодинамічних та/або гематологічних ускладнень. Якщо медикаментозна терапія неефективна, потрібно провести пошук структурної причини, коагулопатії, судинних мальформацій, пухлин консиліумом із залученням інших фахівців (гематолог, онколог, судинний хірург) з розширенням надання допомоги (уведення факторів згортання, проведення емболізації маткових артерій, гістерорезектоскопія) та застосуванням хірургічних методів лікування.

Хірургічні методи лікування гострої АМК

У разі неефективності медикаментозної терапії та за життєвими показаннями можливо застосування хірургічних методів лікування, до яких належать: введення внутрішньоматкового балона [15, 23], кюретаж, емболізація маткових артерій [1, 19, 20]. Під час застосування таких методик необхідно урахувати їхній вплив на подальшу репродуктивну функцію жінки.

Лікування хронічної АМК та профілактика рецидивів

Менеджмент дівчат з АМК передбачає поліпрофільний підхід за участю:

- дитячого гінеколога;
- дитячого ендокринолога (виключення або лікування патології щитоподібної залози, надниркових залоз);
- гематолога – за наявності геморагічних розладів, таких, як хвороба Віллебранда, на яку припадає близько 70% випадків, менш поширені – дефіцит факторів згортання крові XI, VII або XIII, носійство гена гемофілії А або В тощо;
- онкогінеколога – за виявлення пухлини піхви, шийки матки, матки, яєчників;
- судинного хірурга – для проведення емболізації маткових артерій за наявності артеріовенозних мальформацій [1].

Рекомендації загального характеру, які можуть бути запропоновані усім підліткам з АМК незалежно від її причини [3–5]:

- Нормалізація маси тіла та харчової поведінки
- Корекція фізичного навантаження
- Корекція психоемоційного статусу
- Нормалізація сну, режим праці та відпочинку
- Санация хронічних вогнищ інфекції
- Лікування анемії
- Лікування супутньої патології
- Боротьба зі шкідливими звичками.

Після спинення гострої менструальної кровотечі такі дівчата потребують лікування для тривалого контролю крововтрати. На додаток до оптимізації дієти та вживання препаратів заліза можуть бути рекомендовані й гормональні препарати. Гормональне лікування включає КОК, пероральний, ін'єкційний та імплантований прогестерон і внутрішньоматкову систему, що вивільняє левоноргестрел (levonorgestrel (LNG) intrauterine system, LNG-внутрішньоматкова система, LNG-ВМС).

Призначення КОК особливо важливо та доречно для сексуально активних дівчат, які потребують контрацепції [16, 52]. Для КОК рекомендуються режими безперервного або розширеного циклу для стабілізації ендометрія [51]. Комбінації 30–50 мкг етинілестрадіолу та левоноргестрелу або норгестрелу більш ефективні для зменшення кровотечі, ніж низькодозовані препарати нового покоління, що містять прогестаген.

Депо медроксипрогестерону ацетату також використовують для тривалого спинення кровотечі. Оскільки при внутрішньом'язовому введенні існує ризик утворення гематоми, рекомендується підшкірна ін'єкція. Щоб зменшити ймовірність початкової проливної кровотечі, терапію застосовують частіше, ніж звичайний 12-тижневий цикл [33].

Оскільки щоденне, щомісячне та щоквартальне використання деяких препаратів може бути важким для підлітків, LNG-ВМС може бути перевагою. LNG-ВМС активна протягом п'яти років після встановлення у порожнині матки [39]. Додатковими перевагами LNG-ВМС є високоефективна контрацепція, більш високі показники продовження та задоволеності за використання для контролю кровотечі порівняно з КОК у підліткової популяції [34]. У підлітків із порушеннями згортання крові було продемонстровано ефективність LNG-ВМС у контролі менструальної кровотечі [35, 36].

Оскільки проривна кровотеча, спричинена імплантатами етоноргестрелу, є поширеним побічним ефектом, їх зазвичай не використовують для лікування АМК [50].

Гормональні засоби, які можуть бути запропоновані дівчатам з АМК, включають застосування транексамової кислоти, а також будь-якого з нестероїдних протизапальних препаратів (особливо у підлітків з дисменореєю), які пригнічують синтез простагландинів, змінюючи співвідношення між простагландінами та тромбоксаном, що сприяє вазоконстрикції у матці. Вживання починають за день до менструації і продовжують до припинення кровотечі (3–5 діб) [1, 17, 19, 20, 23–25, 29].

Пацієнтки з аномальними матковими кровотечами повинні бути під спостереженням дитячого гінеколога щонайменше протягом року безрецидивного періоду або до 18 років [1, 4, 5].

ВИСНОВКИ

Маткові кровотечі у підлітків можуть бути прийнятними після менархе, коли регулярність менструального циклу не встановлено, однак можуть бути і першою ознакою значного порушення осі гіпоталамус–гіпофіз–яєчники–матка. Тому дівчат із АМК слід ретельно обстежувати та проводити диференціальну діагностику. Медикаментозна терапія зазвичай є ефективним та достатнім лікуванням, підлітки, як правило, добре на неї реагують. Для пацієнок, які не реагують на лікування, слід розглянути консультацію гематолога, застосування методів візуалізації та інші клінічні втручання.

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

Відомості про авторів

Старовер Анжеліка Вікторівна – канд. мед. наук, доц., кафедра акушерства і гінекології № 1, Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова; тел.: (067) 916-90-60. E-mail: starovier.lika@gmail.com
ORCID: 0000-0002-5792-1455

Коньков Дмитро Геннадійович – д-р мед. наук, проф., кафедра акушерства і гінекології № 1, Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова; тел.: (067) 935-12-12. E-mail: drdiokonkov@gmail.com
ORCID: 0000-0002-9375-7509

Масиброда Наталія Григорівна – доц., кафедра акушерства і гінекології № 1, Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова. E-mail: natalimasibroda@ukr.net
ORCID: 0009-0002-8148-407X

Information about the authors

Starovier Anzhelika V. – MD, PhD, Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology № 1, Vinnytsya National Pirogov Memorial Medical University; tel.: (067) 916-90-60. E-mail: starovier.lika@gmail.com
ORCID: 0000-0002-5792-1455

Konkov Dmytro H. – MD, PhD, DSc, Professor, Department of Obstetrics and Gynecology № 1, Vinnytsya National Pirogov Memorial Medical University; tel.: (067) 935-12-12. E-mail: drdiokonkov@gmail.com
ORCID: 0000-0002-9375-7509

Masibroda Natalia G. – MD, PhD, Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology N1, Vinnytsya National Pirogov Memorial Medical University. E-mail: natalimasibroda@ukr.net
ORCID: 0009-0002-8148-407X

ПОСИЛАННЯ

1. Ministry of Health of Ukraine. Unified clinical protocol of primary, secondary (specialized) and tertiary (highly specialized) medical care «Abnormal uterine bleeding» [Internet]. 2016. Order No. 353; 2016 Apr 13. Available from: https://dec.gov.ua/wp-content/uploads/2019/11/2016_353_uk_pmd_amk.pdf.
2. Drosdzol-Cop A, Skrzypulec-Plinta V, Hinrle L, Fuchs A, Czech IJ, Jarzabek-Bielecka G. Recommendations of the Group of Experts of the Polish Society of Gynecologists and Obstetricians regarding abnormal uterine bleeding in adolescents. Ginekol Pol. 2020;91(8):482-7. doi: 10.5603/GP.2020.0111.
3. Vovk IB, Petersburgskaya VF, Kondratyuk VK. Pubertal uterine bleeding. Med Aspects Women's Health. 2016;(1):14-20.
4. Gerasimova TV. Abnormal uterine bleeding of the pubertal period. Med Aspects Women's Health. 2017;(6):14-9.
5. Zaporozhan VM, Polyova SP, Aryaev ML. Pediatric gynecology. Textbook. Odesa: ONMedU; 2013. 344 p.
6. National Institute for Health and Care Excellence. Heavy menstrual bleeding: assessment and management [Internet]. London: NICE; 2018. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng88>.
7. Philipp CS, Faiz A, Dowling NF, Beckman M, Owens S, Ayers C, et al. Development of a screening tool for identifying women with menorrhagia for hemostatic evaluation. Am J Obstet Gynecol. 2008;198(2):163.e1-8. doi: 10.1016/j.ajog.2007.08.070.
8. Philipp CS, Faiz A, Heit JA, Kouides PA, Lukes A, Stein SF, et al. Evaluation of a screening tool for bleeding disorders in a US multisite cohort of women with menorrhagia. Am J Obstet Gynecol. 2011;204(3):209.e1-7. doi: 10.1016/j.ajog.2010.10.897.
9. Hald K, Lieng M. Assessment of periodic blood loss: interindividual and intra-individual variations of pictorial blood loss assessment chart registrations. J Minim Invasive Gynecol. 2014;21(4):662-8. doi: 10.1016/j.jmig.2014.01.015.
10. Haamid F, Sass AE, Dietrich JE. Heavy Menstrual Bleeding in Adolescents. J Pediatr Adolesc Gynecol. 2017;30(3):335-40. doi: 10.1016/j.jpog.2017.01.002.
11. Dowlut-McElroy T, Williams KB, Carpenter SL, Strickland JL. Menstrual Patterns and Treatment of Heavy Menstrual Bleeding in Adolescents with Bleeding Disorders. J Pediatr Adolesc Gynecol. 2015;28(6):499-501. doi: 10.1016/j.jpog.2015.03.001.
12. El-Nashar SA, Shazly SA. Pictorial blood loss assessment chart for quantification of menstrual blood loss: a systematic review. Gynecol Surg. 2015;(12):157-63.
13. Tranexamic acid oral. In: Facts & Comparisons [Internet]. St. Louis (MO): Wolters Kluwer Health, Inc; 2019. Available from: <http://fco.factsandcomparisons.com/fco/action/home>.
14. Thorne JG, James PD, Reid RL. Heavy menstrual bleeding: is tranexamic

- acid a safe adjunct to combined hormonal contraception? *Contraception*. 2018;98(1):1-3. doi: 10.1016/j.contraception.2018.02.008.
15. Revert M, Rozenberg P, Cottenet J, Quantin C. Intrauterine Balloon Tamponade for Severe Postpartum Hemorrhage. *Obstet Gynecol*. 2018;131(1):143-9. doi: 10.1097/AOG.0000000000002405.
16. Committee Opinion No. 710: Counseling Adolescents About Contraception. *Obstet Gynecol*. 2017;130(2):e74-80. doi: 10.1097/AOG.0000000000002234.
17. Adeyemi-Fowode OA, Santos XM, Dietrich JE, Srivaths L. Levonorgestrel-Releasing Intrauterine Device Use in Female Adolescents with Heavy Menstrual Bleeding and Bleeding Disorders: Single Institution Review. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2017;30(4):479-83. doi: 10.1016/j.jpag.2016.04.001.
18. Hagan JF, Shaw JS, Duncan PM. Bright Futures: Guidelines for Health Supervision of Infants, Children, and Adolescents (4th Edition). Elk Grove Village (IL): American Academy of Pediatrics; 2017. 273 p.
19. ACOG Committee Opinion No. 651: Menstruation in Girls and Adolescents: Using the Menstrual Cycle as a Vital Sign. *Obstet Gynecol*. 2015;126(6):e143-6. doi: 10.1097/AOG.0000000000001215.
20. ACOG Committee Opinion No. 785: Screening and Management of Bleeding Disorders in Adolescents With Heavy Menstrual Bleeding: Correction. *Obstet Gynecol*. 2023;141(1):228. doi: 10.1097/AOG.0000000000005029.
21. DeSilva NK. Abnormal Uterine Bleeding in the Adolescent Patient. *Fem Patient*. 2010;35:25-8.
22. Adeyemi-Fowode OA, Brander EPA. Understanding abnormal uterine bleeding in adolescents. *Contemporary OB/GYN J*. 2022;20-4.
23. Yaşa C, Güngör UF. Approach to Abnormal Uterine Bleeding in Adolescents. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2020;12(1):1-6. doi: 10.4274/jcrpe.galenos.2019.2019.S0200.
24. Li AD, Bellis EK, Girling JE, Jayasinghe YL, Grover SR, Marino JL, et al. Unmet Needs and Experiences of Adolescent Girls with Heavy Menstrual Bleeding and Dysmenorrhea: A Qualitative Study. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2020;33(3):278-84. doi: 10.1016/j.jpag.2019.11.007.
25. Bryant-Smith AC, Lethaby A, Farquhar C, Hickey M. Antifibrinolytics for heavy menstrual bleeding. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;4(4):CD000249. doi: 10.1002/14651858.CD000249.pub2.
26. Kahveci B, Budak MS, Ege S, Obut M, Bağlı I, Oğlak SC, et al. PALM-COIN classification system of FIGO vs the classic terminology in patients with abnormal uterine bleeding. *Ginekolo Pol*. 2021;92(4):257-61. doi: 10.5603/GP.a2021.0011.
27. Ramalho I, Leite H, Águas F. Abnormal Uterine Bleeding in Adolescents: A Multidisciplinary Approach. *Acta Med Port*. 2021;34(4):291-7. doi: 10.20344/amp.12829.
28. Howell JO, Flowers D. Prepubertal Vaginal Bleeding: Etiology, Diagnostic Approach, and Management. *Obstet Gynecol Surv*. 2016;71(4):231-42. doi: 10.1097/OGX.0000000000000290.
29. Brown N, Williams R, Bruinvels G, Piasecki J, Forrest LJ. Teachers' Perceptions and Experiences of Menstrual Cycle Education and Support in UK Schools. *Front Glob Womens Health*. 2022;3:827365. doi: 10.3389/fghw.2022.827365.
30. Mullins TL, Miller RJ, Mullins ES. Evaluation and Management of Adolescents with Abnormal Uterine Bleeding. *Pediatr Ann*. 2015;44(9):e218-22. doi: 10.3928/00904481-20150910-09.
31. Zia A, Rajpurkar M. Challenges of diagnosing and managing the adolescent with heavy menstrual bleeding. *Thromb Res*. 2016;143:91-100. doi: 10.1016/j.thromres.2016.05.001.
32. Jain V, Munro MG, Critchley HOD. Contemporary evaluation of women and girls with abnormal uterine bleeding: FIGO Systems 1 and 2. *Int J Gynaecol Obstet*. 2023;162(2):29-42. doi: 10.1002/ijgo.14946.
33. Moon LM, Perez-Millicua G, Dietrich JE. Evaluation and management of heavy menstrual bleeding in adolescents. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2017;29(5):328-36. doi: 10.1097/GCO.0000000000000394.
34. Committee on Adolescent Health Care. Committee Opinion No. *Obstet Gynecol*. 2017;130:74-80.
35. Chi C, Huq FY, Kadir RA. Levonorgestrel-releasing intrauterine system for the management of heavy menstrual bleeding in women with inherited bleeding disorders: long-term follow-up. *Contraception*. 2011;83(3):242-7. doi: 10.1016/j.contraception.2010.07.010.
36. Silva CD, Galdes F, Silva IS. Levonorgestrel intrauterine system as a treatment option for severe menorrhagia in adolescent with type III von Willebrand disease. *BMJ Case Rep*. 2013;2013:bcr2013008833. doi: 10.1136/bcr-2013-008833.
37. Guven AG, Kızılkın MP, Taşar MA, Akgül S. An Assessment of the Quality of YouTube Videos as a Resource for Adolescents Experiencing Abnormal Uterine Bleeding. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2023;(23)00460-6:1083-3188. doi: 10.1016/j.jpag.2023.12.001.
38. Gasner A, Rehman A. Primary Amenorrhea. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554469/>.
39. Wilde M, Moyer G, Huguélet PS. Use of the Levonorgestrel Intrauterine Device in an Adolescent with Type IV Vascular Ehlers-Danlos Syndrome and Heavy Menstrual Bleeding, a Case Report. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2023;36(3):331-3. doi: 10.1016/j.jpag.2023.02.001.
40. Belkaniya GS, Dilenyana LR, Konkov DG, Wsol A, Martusevich AK, Puchalska LG. An anthropogenic model of cardiovascular system adaptation to the Earth's gravity as the conceptual basis of pathological anthropology. *J Physiol Anthropol*. 2021;40:15. doi: 10.1186/s40101-021-00260-2.
41. Chaika GV, Konkov DG, Taran OA, Markevich BO. Differences in anthropometric, somatotypic and body composition parameters in girls with primary dysmenorrhea. *Reprod Endocrinol*. 2021;57(1):29-36.
42. Tan I, Toh L. Abnormal uterine bleeding due to uterine arteriovenous malformation in an early adolescent with intrauterine contraceptive device in situ. *BMJ Case Rep*. 2023;16(12):e258241. doi: 10.1136/bcr-2023-258241.
43. Choi H, Kim SE, Lee NH, Lee DY, Choi D. Clinical Characteristics of Gynecologic Problems During Childhood in the Korean Population. *J Korean Med Sci*. 2023;38(37):e279. doi: 10.3346/jkms.2023.38.e279.
44. Almeida Lopes T, Carvalho MM, Brito N, Neves C. Abnormal uterine bleeding: an insidious presentation. *BMJ Case Rep*. 2023;16(9):e255501. doi: 10.1136/bcr-2023-255501.
45. Kontogiannis A, Matsas A, Valsami S, Livanou ME, Panoskaltis T, Christopoulos P. Primary Hemostasis Disorders as a Cause of Heavy Menstrual Bleeding in Women of Reproductive Age. *J Clin Med*. 2023;12(17):5702. doi: 10.3390/jcm12175702.
46. Brun JL, Plu-Bureau G, Huchon C, Ah-Kik X, Barral M, Chauvet P, et al. Management of women with abnormal uterine bleeding: Clinical practice guidelines of the French National College of Gynaecologists and Obstetricians (CNGOF). *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2023;288:90-107. doi: 10.1016/j.ejogrb.2023.07.001.
47. Rezende GP, Brito LGO, Gomes DAY, Souza LM, Polo S, Benetti-Pinto CL. Assessing a cut-off point for the diagnosis of abnormal uterine bleeding using the Menstrual Bleeding Questionnaire (MBQ): a validation and cultural translation study with Brazilian women. *Sao Paulo Med J*. 2023;142(1):e2022539. doi: 10.1590/1516-3180.2022.0539.R2.100423.
48. Nikitiina IM, Synkina AA, Yakymchuk YB, Sukhostavets NP, Kopytsia TV, Herasymenko SF, et al. Menstrual disorder in adolescents during war. *Wiad Lek*. 2023;76(5):984-91. doi: 10.36740/WLek202305115.
49. Rosen MW, Compton SD, Weyand AC, Quint EH. The Utility of Pelvic Ultrasounds in Adolescents Presenting to the Emergency Department with Abnormal Uterine Bleeding. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2023;36(5):455-8. doi: 10.1016/j.jpag.2023.05.006.
50. Shim S, Streich-Tilles T, Gutmark-Little I, Yao M, Shafer J, Breech L, et al. Abnormal Uterine Bleeding during Pubertal Induction with Transdermal Estrogen in Individuals with Turner Syndrome. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2023;36(4):358. doi: 10.1016/j.jpag.2023.03.004.
51. Ferro B, Simoes M, Gomes B, Rodrigues A, Galdes F, Águas F. Long-Term Reversible Contraception in Adolescence: The Reality of a Tertiary Pediatric Hospital in Portugal. *Acta Med Port*. 2023;36(6):394-400. doi: 10.20344/amp.18753.
52. Pyrohova VI, Tsoolkor OR. Study of socio-medical aspects of adolescent reproductive health. *Reprod Health Woman*. 2020;2(2):40-4. doi: 10.30841/2708-8731.2.2020.210960.
53. Fedosyuk K. Assessment of hormonal homeostasis in women with abnormal uterine bleeding in the context of chronic stress. *Reprod Health Woman*. 2021;(9-10):39-41. doi: 10.30841/2708-8731.9-10.2021.252587.

Стаття надійшла до редакції 01.02.2024. – Дата першого рішення 07.02.2024. – Стаття подана до друку 15.03.2024

Особливості перебігу пологів у жінок–тимчасово переміщених осіб, які перенесли стрес внаслідок військової агресії

С. М. Геряк, В. Ю. Кучмій, М. В. Буряк, Л. В. Багній

Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України

Негативний вплив стресу на жінок–тимчасово переміщених осіб (ТПО) супроводжується розвитком акушерських ускладнень та перинатального стресу. При цьому відсутність системності та єдиного доказового підходу до ведення таких вагітних часто призводить до абсолютно протилежних рекомендацій щодо лікування та реабілітації.

Мета дослідження: вивчення характеру проявів та можливостей корекції психоемоційних розладів, а також особливостей перебігу пологів у вагітних–ТПО.

Матеріали та методи. Проведений ретроспективний аналіз та проспективне перехресне дослідження 569 історій вагітності та пологів: жінок–ТПО та 30 роділь, які постійно проживали в області (контрольна група).

Відповідно до проведення допологових заходів психопрофілактики та знеболювання під час пологів жінок–ТПО було розподілено на дві групи: 409 роділь (основна група), яким проводили профілактику стресу під час пологів та медикаментозне знеболювання, та 130 пацієнток (група порівняння), яким не проводили психопрофілактичних заходів. Оцінювання психоемоційного стану проводили шляхом визначення індексу стресостійкості, рівнів кортизолу та серотоніну у крові.

Результати. Установлено, що у жінок–ТПО через повномасштабну війну під час вагітності та пологів спостерігається зниження показників індексу стресостійкості порівняно зі здоровими жінками, що проявляється високим рівнем тривожності та низьким рівнем функціональних можливостей психічної адаптації до пологів і дуже низьким порогом больової чутливості. Під час вагітності у цих жінок спостерігали виражені клінічні прояви стресу та хвилювання, що супроводжувалось підвищеним рівнем стрес-асоційованих гормонів серотоніну та кортизолу як до пологів, так і у післяпологовий період.

Підвищений рівень тривожності під час пологів і до їхнього закінчення відзначали 93,1% жінок–ТПО, що підвищувало частоту оперативного розродження за екстремними показаннями (дистрес плода, аномалії пологової діяльності, відшарування плаценти).

Проведення психотерапевтичної корекції до пологів сприяло стабілізації психоемоційного стану та нормалізації концентрації стрес-асоційованих гормонів (серотоніну та кортизолу), що проявлялося у збільшенні кількості жінок з високим та помірним рівнем стресостійкості і нормальним перебігом пологів, зниженням частоти акушерських та перинатальних ускладнень втричі порівняно з вагітними, яким не проводили психотерапії під час вагітності та пологів.

Висновки. У вагітних–тимчасово переміщених осіб, які перенесли стрес внаслідок військової агресії, спостерігається зниження показників індексу стресостійкості, що супроводжується підвищеним рівнем стрес-асоційованих гормонів серотоніну та кортизолу як до пологів, так і у післяпологовий період та зумовлює підвищення частоти акушерських і перинатальних ускладнень під час пологів.

Проведення психотерапевтичної корекції та медикаментозного знеболювання пологів сприяє стабілізації психоемоційного стану, нормалізації концентрації стрес-асоційованих гормонів (серотоніну та кортизолу), підвищенню рівня стресостійкості та зниженню частоти акушерських та перинатальних ускладнень втричі порівняно з вагітними, яким не проводили психотерапії під час вагітності та пологів.

Ключові слова: пологи, вагітні та роділлі–тимчасово переміщені особи, стрес внаслідок військової агресії, стресостійкість, кортизол, серотонін, акушерські ускладнення, перинатальні порушення.

Characteristics of childbirth in women–temporarily displaced persons who have experienced stress as a result of military aggression

S. M. Heryak, V. Yu. Kuchmiy, M. V. Buryak, L. V. Bahniy

The negative impact of stress on women-temporarily displaced persons (TDP) is accompanied by the development of obstetric complications and perinatal stress. At the same time, the lack of systematicity and a single evidence-based approach to the management of such pregnant women often leads to completely opposite recommendations for treatment and rehabilitation.

The objective: to study the features of manifestations and the possibilities of correction of psycho-emotional disorders, as well as the features of the course of childbirth in pregnant women-TDP.

Materials and methods. Retrospective analysis and prospective cross-sectional study of 569 histories of pregnancy and childbirth: TDP women and 30 pregnant women who permanently lived in the region (control group) were conducted.

In accordance with the implementation of antenatal measures of psychoprophylaxis and analgesia during childbirth, women-TDP were divided into two groups: 409 women in labor (main group), who had stress prevention during childbirth and medical analgesia, and 130 patients (comparison group), who did not have psychoprophylactic measures. Assessment of the psycho-emotional state was carried out by determining the index of stress resistance, cortisol and serotonin levels in the blood.

Results. It was established that, due to a full-scale war during pregnancy and childbirth, women-TDP there is a decrease of stress resistance index compared to healthy women, which is manifested by a high level of anxiety and a low level of functional possibilities of mental adaptation to childbirth and a very low threshold of pain sensitivity. During pregnancy these women had pronounced clinical manifestations of stress and anxiety, accompanied by increased levels of the stress-associated hormones serotonin and cortisol both before childbirth and in the postpartum period.

An increased level of anxiety during childbirth and before its end was found in 93.1% of women-TDP, which increased the frequency of operative delivery for emergency indications (fetal distress, labor abnormalities, placental abruption).

Conducting psychotherapeutic correction before childbirth contributed to the stabilization of the psycho-emotional state and the normalization of the concentration of stress-associated hormones (serotonin and cortisol), which was manifested in an increase in the number of women with a high and moderate level of stress resistance and a normal course of childbirth, a decrease in the frequency of obstetric and perinatal complications three times compared to pregnant women without psychotherapy during pregnancy and childbirth.

Conclusions. In pregnant women who are temporarily displaced persons and experienced stress as a result of military aggression, there is a decrease in the index of stress resistance, which is accompanied by an increased level of the stress-associated hormones serotonin and cortisol both before childbirth and in the postpartum period and leads to an increase in the frequency of obstetric and perinatal complications during delivery.

Conducting psychotherapeutic correction and medical analgesia during childbirth helps to stabilize the psycho-emotional state, normalize the concentration of stress-associated hormones (serotonin and cortisol), increase the level of stress resistance, and reduce the frequency of obstetric and perinatal complications three times compared to pregnant women who did not receive psychotherapy during pregnancy and childbirth.

Keywords: labour, pregnant women and postpartum – temporarily displaced persons, stress as a result of military aggression, stress resistance, cortisol, serotonin, obstetric complications, perinatal disorders.

Важливою умовою сприятливого перебігу вагітності, розвитку плода та фізіологічного розродження є позитивне налаштування на пологи та стійкий психоемоційний стан жінки під час вагітності. Вагітні є найбільш чутливими до впливу патогенних чинників довкілля, оскільки їхні адаптаційно-присосувальні реакції окрім адаптації функціональних систем організму до вагітності повинні налаштуватися на навантаження під час пологів та впливів навколишнього середовища [1, 2].

Особливого значення проблема перинатального стресу набуває сьогодні в Україні. Демографічний стан країни вразливий і через статево-вікову структуру населення, яка характеризується малою чисельністю дітей та молоді порівняно зі старшим поколінням. Це означає, що найближчими роками у репродуктивний вік увійде менше жінок. Навіть за умови народження середньої кількості дітей (до двох на родину) населення не збільшиться, бо фертильних жінок вже менше.

При цьому сьогодні реальна кількість населення України невідома через переміщення громадян та приховування реальних втрат на полі бою. Однак Інститут демографії та соціальних досліджень припускає: станом на 1 січня 2023 року чисельність населення України становила від 28 до 34 млн. Згідно зі звітом Європейської комісії, навіть за умови перемоги України, швидкого повоєнного відновлення та переважання внутрішньої міграції над зовнішньою населення скоротиться на 21% [3]. Німецькі та американські психоаналітики дійшли висновку про негативний вплив хронічного стресу вагітної під час війни на формування особистості майбутньої дитини [4].

Також однією з особливостей надання медичної допомоги в Україні сьогодні є поява нової групи населення – тимчасово переміщених осіб, загальна кількість яких, за даними Міністерства соціальної політики України, досягла на 5 грудня 2023 року 4 965 000 чоловік. За міжнародними оцінками, кількість тимчасово переміщених громадян вже переви-

щує 7 млн. Ще понад 4 млн біженців зареєструвалися для отримання тимчасового захисту у Європі [5–7].

Ці люди тією чи іншою мірою зазнали прямої військової агресії. Проте, навіть подолавши екстремальні ситуації, пов'язані з окупацією та військовою агресією на сході України, вони отримали психічні травми, які будуть довго нагадувати про себе. Такі реакції можуть проявитись навіть на тлі загального благополуччя через тривалий час після події, що характеризується як посттравматичний синдром (ПТС) і проявляється порушеннями в емоційній сфері, поведінці, реакції на фізичне навантаження та може турбувати людину протягом багатьох років. При цьому наявність ПТС проявляється руйнуванням системи індивідуальних бар'єрів захисту організму та значних порушень життєдіяльності людини [8].

Тому не викликає сумнівів, що негативний вплив стресу у вагітних–тимчасово переміщених осіб (ТПО) супроводжується розвитком акушерських ускладнень та перинатального стресу [9].

Під час вагітності і пологів жінка повинна пройти етапи психічної адаптації, яка на тлі перенесеного гострого стресу може супроводжуватися психоемоційним зривом чи психічним розладом, а не лише психоемоційним стресом [2, 4]. Водночас відсутність послідовності та єдиного науково обґрунтованого підходу до ведення таких вагітних часто призводить до призначення діаметрально протилежних рекомендацій лікування та реабілітації [13, 14]. Ось чому проведення аналізу психоемоційного стану під час вагітності та його впливу на перебіг пологів привертає сьогодні особливу увагу.

Мета дослідження: вивчення характеру проявів та можливостей корекції психоемоційних розладів, а також особливостей перебігу пологів у вагітних–ТПО.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Дослідження виконане на базі пологового відділення Тернопільського обласного клінічного перинатального центру (ТОКПЦ) «Мати і дитина» та

акушерських відділень районних лікарень Тернопільської області у 2022–2023 рр. Це дослідження є фрагментом комплексної науково-дослідної роботи кафедри акушерства та гінекології № 2 Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України «Комплексний підхід до контролю симптомів, безпосереднього і віддаленого прогнозу в умовах коморбідної патології в клініці внутрішніх хвороб та практиці сімейного лікаря» (номер державної реєстрації 0118U000361).

Комісією з біоетики Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України встановлено, що матеріали цього дисертаційного дослідження щодо обстеження пацієнтів та проведення наукових досліджень відповідають вимогам норм та принципів біоетики. Під час виконання дослідження були дотримані правила із забезпечення безпеки для здоров'я пацієнток, дотримання їхніх прав, людської гідності, морально-етичних норм відповідно до Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини (1964–2000 рр.) та наказів МОЗ України [10].

У всіх учасниць наукового дослідження після детального роз'яснення про мету, завдання, термін виконання отримана письмова інформована згода на обстеження, проведення лікування та оприлюднення його узагальнених результатів зі збереженням конфіденційності особистих даних.

Проведений ретроспективний аналіз медичної документації (особистих карт вагітних) та проспективне когортне дослідження 569 історій вагітності та пологів: жінок–ТПО, які народжували у ТОКПЦ «Мати і дитина» (404 пацієнтки за 2022 р. та 135 – за 2023 р.) і 30 роділь (контрольна група), які постійно проживали в області та мали неускладнені термінові пологи.

Загальний інформаційний масив відповідно до проведення допологових заходів психопрофілактики та знеболювання під час пологів було поділено на дві групи. До основної групи було включено 409 роділь (304 жінки за 2022 р. та 105 – за 2023 р.), яким проводили профілактику стресу під час пологів та медикаментозне знеболювання. До групи порівняння увійшли 130 пацієнток (100 роділь за 2022 р. та 30 – за 2023 р.), яким не проводили психопрофілактичних заходів перед пологами. Обстеження вагітних та роділь проводили згідно з наказами МОЗ України [11, 12].

Оцінювання психоемоційного стану проводили шляхом анкетування вагітних та породіль за допомогою тестів індивідуальних рівнів стресогенних навантажень. Для кожної жінки визначали суму балів, яка характеризує її адаптивність, тривожність та емоційність. За одержаними даними для кожної особи визначали індекс стресостійкості (I_c): жінки при $I_c=1$ характеризуються високою стресостійкістю (СС), при I_c від 0,5 до 0,99 – помірною СС, а при $I_c<0,5$ – низькою СС.

Соціально-демографічний стан і показники стресогенних факторів, що виникли під час цієї вагітності, визначали із застосуванням Ульмського соціодемографічного опитувальника. Оброблення

отриманих результатів за опитувальником проводили за допомогою інтернет-сервісу. Рівень кортизолу та серотоніну у крові визначали за допомогою тест-системи Immunotech (Чехія) та флюорометричним методом [13, 14].

Статистичне оброблення одержаних даних проводили методами дисперсійного аналізу із використанням програмного забезпечення Statistica 10.0, а для оцінювання достовірності різниць між середніми величинами розраховували Т-критерій Стьюдента–Фішера. Різницю вважали достовірною при значенні $p<0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Стрес можна розділити на три категорії: сильний, помірний та легкий. Також він може бути інтенсивним, гострим і хронічним та зумовлювати проблеми під час вагітності [15]. Перше дослідження психічного статусу проводили безпосередньо перед пологами, друге – через 3–6 днів після пологів. Середній вік жінок в основній групі становив $25,19\pm 4,72$ року, у групі порівняння – $24,16\pm 5,05$ року.

Результати соціально-демографічного аналізу обох груп продемонстрували відсутність достовірних розбіжностей у показниках рівня освіти, виду професійної діяльності, сімейного положення, особливостей проживання та сімейних стосунків. Слід зазначити, що тільки 49% членів сімей вагітних–ТПО мали роботу на момент обстеження, інші отримували соціальну допомогу від держави, що може свідчити про соціально-економічне неблагополуччя родин ТПО.

Жодна жінка до цієї вагітності не зверталася по допомогу до психіатрів. Серед роділь–ТПО 44 (8,2%) жінки повідомили про смерть члена сім'ї, а 107 (19,9%) зазнали обстрілу або бомбардування свого будинку. Близько половини були свідками обстрілів і бомбардувань у своєму районі – 221 (41,0%) жінка, а чверть – 126 (23,4%) – вбивства (56,4%). При цьому це були переважно роділлі, що народжували у 2022 р.

В основній групі у 100% випадків вагітність була бажаною, у 77,9% випадків вагітність була запланованою, у 22,1% випадків – ні. Однак більш детальний аналіз ставлення жінок до вагітності в основній групі за допомогою опитування засвідчив неоднозначність переживання щодо вагітності, зокрема наявність амбівалентного ставлення.

Самостійні пологи відбулись у 368 (68,3%) обстежених жінок. У 171 (31,7%) жінки пологи відбулись шляхом кесарева розтину за різними показаннями. При цьому у майже третини жінок відбулись передчасні пологи – у 151 (28,0%). Жінки з передчасними пологами під час цієї вагітності перебували під спостереженням та народжували дітей у перинатальних центрах другого та третього рівня м. Тернопіль. Виявлено, що під час вагітності у цих жінок спостерігалися виражені клінічні прояви стресу та хвилювання. Вони скаржилися на підвищену втому, дратівливість, нестійкість настрою, плаксивість, тривожність, порушення сну, зниження уваги.

Найімовірніше, структура показань до кесарева розтину у роділь–ТПО мала як соціальні, так і психологічно зумовлені особливості. Зокрема, у жінок-переселенок основним показанням до кесарева розтину під час пологів був дистрес плода, на другому місці – сідничне передлежання плода і лише потім – наявність рубця на матці.

Тазове передлежання і рубець на матці як показання до кесарева розтину належать до так званих перинатальних показань, за яких можливі вагінальні пологи per vias naturales [16]. Але усі жінки–ТПО з тазовим передлежанням і рубцем на матці написали письмові відмови від спроби вагінальних пологів, незважаючи на відсутність абсолютних протипоказань.

Аномалії пологової діяльності, що призвели до кесарева розтину, виникли у 35,7%, кровотеча під час пологів (передчасне відшарування плаценти) – у 13,5% роділь. При цьому не відзначено підвищення частоти інших видів показань до оперативного розродження, що можна пояснити також стресогенним впливом на їхній генез.

Структура основних показань до кесарева розтину під час пологів у контрольній групі практично відповідала даним по Тернопільській області: аномалії пологової діяльності – 16,7%, кровотеча під час пологів (передчасне відшарування плаценти) – 13,3%, вагітність з рубцем на матці – 28,6%, сідничне передлежання – 20,0%, дистрес під час пологів – 16,7%.

Підвищений рівень тривожності під час пологів і до їхнього закінчення відзначала 121 (93,1%) жінка–ТПО. У групі здорових вагітних лише 2 (6,7%) жінки мали скарги невротичного характеру, а в цілому здорові вагітні характеризувалися психічною рівновагою, емоційною стійкістю, низьким рівнем неспокою і тривожності.

Розподіл обстежених вагітних за рівнем СС представлено у табл. 1.

Отримані дані свідчать про значні зміни у показниках Іс у вагітних, які стали переселенками внаслідок повномасштабного російського вторгнення. З огляду на наведені зміни, простежено, як змінюється СС у цих жінок після пологів, коли були проведені психологічна допологова підготовка та знеболювання під час пологів. Тому усім жінкам, обстеженим під час вагітності, через 3–6 днів після пологів було запропоновано відповіді на запитання анкети повторно.

Установлено, що у здорових жінок до пологів високий рівень СС спостерігався у 83,3%, а у перший тиждень після пологів залишався майже на тому самому рівні у 86,7%. У той самий час у групі вагітних–ТПО лише в окремих жінок (6,9%) спостерігався високий рівень СС, і вони змогли адаптуватися до

нових умов, а після пологів цей показник відповідно становив 22,3%, що свідчить про часткову та незначну стабілізацію психоемоційного стану після пологів. При цьому така несприятлива прогностично структура рівня тривожності характерна для показників як ситуативної, так і особистісної тривожності.

Це не можна пояснити тільки фактом очікування пологів, а, швидше, є відображенням рівня соціальної тривожності, що також проявляється у недостовірному збільшенні кількості жінок з помірним рівнем СС вдвічі (з 34,6 до 44,6% після пологів) та незначному зменшенні кількості жінок з низьким рівнем СС (з 58,5 до 33,1%). Водночас у здорових вагітних – місцевих жительок низький рівень СС визначали лише у 6,7%, а помірний – у 10% обстежених.

При цьому у групі, де вагітним провели психопрофілактику стресу під час вагітності та медикаментозне знеболювання пологів, відзначено достовірно кращі показники СС, що свідчить про стабілізацію психосприйняття до початку пологів та позитивний вплив цієї підготовки на результат розродження.

Так, високий рівень СС після пологів спостерігався у 79,2% породіль основної групи, що достовірно не відрізнялося від контролю. Кількість жінок, що мали помірний рівень СС, зменшилася втричі (з 66,2 до 19,3% після пологів), низький рівень СС мали лише 6 породіль (1,5%).

Протягом тижня після пологів психоемоційний стан жінки стабілізується за рахунок нейроендокринної та психофізіологічної адаптації, яка великою мірою залежить від підтримки медичного персоналу та членів сім'ї, нормального стану дитини та відсутності у неї захворювань, наявності молока. За нашими спостереженнями, покращення психоемоційного стану жінок–ТПО після пологів порівняно з періодом вагітності спостерігається і внаслідок усвідомлення самого факту материнства.

Відхилення у психічному стані вагітних, які стали біженками внаслідок повномасштабної війни з росією, супроводжувались змінами вмісту стресорних гормонів.

Дані щодо концентрації гормонів представлені у табл. 2.

Як видно з табл. 2, у вагітних–ТПО показники концентрації кортизолу та серотоніну достовірно вищі, ніж у здорових вагітних, що характеризує напруження компенсаторно-приспосувальних можливостей стресреалізуючих та стрес-лімітувальних систем.

Слід зазначити, що вагітні-переселенки, яким проводили психокорекцію шляхом попереднього навчання та спілкування у школі материнства та індивідуаль-

Таблиця 1

Рівень стресостійкості у жінок–ТПО залежно від проведення профілактичних заходів, n (%)

Група вагітних	n	Високий рівень		Помірний рівень		Низький рівень	
		До пологів	Після пологів	До пологів	Після пологів	До пологів	Після пологів
Порівняння	130	9 (6,9)*	29 (22,3%)*	45 (34,6)*	58 (44,6%)	76 (58,5)*	43 (33,1%)*
Основна	409	103 (25,2)**	324 (79,2%)^	271 (66,2)**	79 (19,3%)**	35 (8,6)^	6 (1,5%)^
Контрольна	30	25 (83,3)	26 (86,7)	3 (10,0)	3 (10,0)	2 (6,7)	1 (3,3)

Примітки: * – різниця статистично достовірна щодо контролю (p<0,05); ^ – різниця статистично достовірна щодо показників групи порівняння (p<0,05).

Концентрація стрес-асоційованих гормонів (нмоль/л) у крові жінок–ТПО у динаміці дослідження

Група вагітних	n	Серотонін, М±m		Кортизол, М±m	
		До пологів	Після пологів	До пологів	Після пологів
Порівняння	130	3,86±0,08*	2,26±0,07^	726,4±15,5*	486,4±15,5^
Основна	409	2,41±0,09^	1,76±0,012^	357,2±17,3^	298,1±13,9^
Контрольна	30	1,38±0,07	1,44±0,06	469,3±24,7	348,6±25,5
Нормативні показники		1,41–3,703		140–700	

Примітки: * – різниця статистично достовірна щодо контролю (p<0,05); ^ – різниця статистично достовірна щодо показників до пологів (p<0,05).

но, демонстрували виражену зміну своєї поведінкової стратегії у формі підвищеної довіри до лікаря, зменшення конфліктності, сприйняття себе в активній ролі виношування вагітності, навчалися способів саморегуляції сприйняття стресу і адекватного застосування методик знеболювання під час пологів.

Оскільки під час вагітності відхилення у психоемоційному стані супроводжувались порушеннями концентрації стрес-асоційованих гормонів (кортизолу, серотоніну), було проведено повторний їхній аналіз після пологів. Як видно, у жінок–ТПО після пологів концентрації кортизолу та серотоніну відповідали нормі і були у межах середніх нормативних показників. Це розцінено як стабілізацію психоемоційного стану жінок, усунення у них хворобливого стану у результаті благополучного завершення пологів, впливу психопрофілактичних заходів, адекватного знеболювання, що сприяло зниженню рівня стрес-асоційованих гормонів та ліквідації нашарування гострого стресу на хронічний.

Отже, підвищення рівня СС у вагітних та роділь відбувається за рахунок нормалізації нейроендокринної та психічної адаптації під час пологів, що також позитивно впливає на перебіг післяпологового періоду.

Правильно проведена допологова підготовка відобразилася у характеристиці результатів перебігу пологів: вдвічі знизилась частота аномалій пологової діяльності, збільшилася кількість фізіологічних пологів та зменшилися показники оперативних втручань (практично відповідали частоті у контрольній групі), причому за рахунок зниження частоти ургентного кесарева розтину. Загалом частота ускладнень під час пологів знизилася майже вдвічі.

Можна вважати, що сформований правильно алгоритм пологів є основним чинником їхньої фізіології та забезпечує відповідальне ставлення роділлі до свого стану, допомагає адекватно, без зайвої тривожності реагувати на будь-які проблеми, що можуть виникати під час пологів, і їх долати. Програма психокорекційної підготовки, яку проходили жінки – ТПО, сприяла не тільки зміні їхнього психологічного статусу, а й покращувала стосунки з близькими у сім'ї – понад 80% пологів були партнерськими.

Важливо звернути увагу, що під час вибору методу знеболювання пологів необхідно зважати на те, що методи знеболювання не мають порушувати пологову діяльність, негативно впливати на плід і новонародженого, бути легкодоступними і легкокоро-

ваними, препарати, які використовуються, повинні бути малотоксичними, з низьким ступенем проникності крізь плаценту, чинити здебільшого анальгезувальну дію, без вираженого наркотичного ефекту [17, 18]. При цьому вагітні повинні мати свободу вибору способу знеболювання пологів, який, на їхній розсуд, краще допоможе їм під час пологів [19–23].

В усіх випадках за наявності відчуття сильного болю та за бажання жінки проводили анестезію пологів методом медикаментозного знеболювання, у тому числі епідуральної аналгезії. Сьогодні епідуральна аналгезія вважається «золотим стандартом» знеболювання пологів і використовується у більшості країн більше ніж у 60% пологів [24, 25].

Загалом у Перинатальному центрі рівень забезпечення медикаментозним знеболюванням на сьогодні досягає 92%. У жодної пацієнтки з груп дослідження, яким проводили епідуральну аналгезію, не було виявлено ускладнень після медикаментозного знеболювання.

ВИСНОВКИ

1. Установлено, що у жінок–тимчасово переселених осіб через повномасштабну війну під час вагітності та пологів спостерігається зниження показників індексу стресостійкості порівняно зі здоровими жінками, що проявляється високим рівнем тривожності та низьким рівнем функціональних можливостей психічної адаптації до пологів і дуже низьким порогом больової чутливості (p<0,05).

2. Здорові жінки під час вагітності та пологів мають переважно високий рівень стресостійкості, який характеризується низьким рівнем неспокою та тривожності, емоційною стійкістю та психічною рівновагою, що дозволяє їм фізіологічно адаптуватись до перебігу пологів та мати переважно високий поріг больової чутливості.

3. У жінок, які виїхали із зон бойових дій чи прилеглих до них територій у відносно безпечні регіони для тимчасового перебування, проведення психотерапевтичної корекції до пологів приводить до стабілізації психоемоційного стану та нормалізації концентрації стрес-асоційованих гормонів (серотоніну та кортизолу), що проявляється у збільшенні кількості жінок з високим та помірним рівнем стресостійкості (p<0,05).

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Відомості про авторів

Геряк Світлана Миколаївна – д-р мед. наук, проф., завідувачка, кафедра акушерства та гінекології № 2, Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України; тел.: (050) 377-43-17. *E-mail: heryak@tdmu.edu.ua*

ORCID: 0000-0002-7894-1009

Кучмій Вікторія Юрївна – д-р філософії, асистентка, кафедра акушерства та гінекології № 1, Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України; тел.: (067) 700-77-51. *E-mail: kuchmii@tdmu.edu.ua*

ORCID: 0000-0001-8631-4438

Буряк Марія Василівна – магістр, кафедра акушерства та гінекології № 2, Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України. *E-mail: ml_buriak_mariia@tdmu.edu.ua*

Багній Ліна Вікторівна – д-р філософії, асистентка, кафедра акушерства та гінекології № 2, Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України. *E-mail: bahnii@tdmu.edu.ua*

ORCID: 0000-0002-4224-0657

Information about the authors

Heryak Svitlana M. – MD, PhD, DSc, Professor, Head of Obstetrics and Gynecology Department No. 2, I. Horbachevsky Ternopil National Medical University Ministry of Health of Ukraine; tel.: (050) 377-43-17. *E-mail: heryak@tdmu.edu.ua*

ORCID: 0000-0002-7894-1009

Kuchmiy Viktoriia Yu. – MD, PhD, Assistant of Professor, Obstetrics and Gynecology Department No. 1, I. Horbachevsky Ternopil National Medical University Ministry of Health of Ukraine; tel.: (067) 700-77-51. *E-mail: kuchmii@tdmu.edu.ua*

ORCID: 0000-0001-8631-4438

Buryak Mariya V. – Master, Obstetrics and Gynecology Department No. 2, I. Horbachevsky Ternopil National Medical University Ministry of Health of Ukraine. *E-mail: ml_buriak_mariia@tdmu.edu.ua*

Bahnii Lina V. – MD, PhD, Assistant of Professor, Obstetrics and Gynecology Department No. 2, I. Horbachevsky Ternopil National Medical University Ministry of Health of Ukraine. *E-mail: bahnii@tdmu.edu.ua*

ORCID: 0000-0002-4224-0657

ПОСИЛАННЯ

- Ancheva IA. Psychoprevention of stress during pregnancy and childbirth. *Women's Health*. 2017;121(5):32-4. doi: 10.15574/HW.2017.121.32.
- Nevishna Yu. Modern views on the prevention of obstetric and perinatal complications in healthy pregnant women (Literature review). *Women's Reprod Health*. 2021;(1):49-53. doi: 10.30841/2708-8731.1.2021.229715.
- Ukrinform. The population of Ukraine varies from 28 to 34 million - demographers [Internet]. 2023. Available from: <https://www.ukrinform.ua/rubric-society/3692466-ciselnist-naselenna-ukraini-varietsa-vid-28-do-34-miljoniv-demografi.html>.
- McFarlane J, Symes L, Binder BK, Maddoux J, Paulson R. Maternal-child dyads of functioning: the intergenerational impact of violence against women on children. *Matern Child Health J*. 2014;18(9):2236-43. doi: 10.1007/s10995-014-1473-4.
- Publication «Facts». Over the year, the number of IDPs increased by 300,000 people – Vereshchuk [Internet]. 2023. Available from: <https://fakty.com.ua/ua/ukraine/suspilstvo/20230901-za-rik-killist-vpo-zbilshylasya-na-300-tys-osib-vereshhuka/amp/>.
- Ukrinform. 4,867,106 migrants were officially registered in Ukraine [Internet]. 2023. Available from: <https://www.ukrinform.ua/amp/rubric-society/3649695-v-ukraini-oficijno-zareestruvali-4-867-106-pereselenciv.html>.
- Shvidenko A. Work + motherhood + volunteering: challenges for women during the war [Internet]. Legal newspaper online. 2024;775-8(17-20). Available from: <https://jur-gazeta.com/dumka-eksperta/robota--materinstvo--volonters-tvo-vikliki-dlya-zhinki-pid-chas-viyni.html>.
- Bryant RA. Post-traumatic stress disorder: a state-of-the-art review of evidence and challenges. *World Psychiatry*. 2019;18(3):259-69. doi: 10.1002/wps.20656.
- World Health Organization. WHO recommendations: intrapartum care for a positive childbirth experience [Internet]. Geneva: WHO; 2018. 238 p. Available from: <https://www.who.int/publications/item/9789241550215>.
- World Medical Association. The Declaration of Helsinki of the World Medical Association «Ethical principles of medical research involving human subjects as research subjects», adopted by the 18th General Assembly of the WMA [Internet]. 1964. Document No. 990_005; 1964 June 01. Available from: https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/990_005#Text.
- Ministry of Health of Ukraine. On the approval of the Unified clinical protocol of primary, secondary (specialized), tertiary (highly specialized) medical care «Physiological childbirth» [Internet]. 2022. Order No. 170; 2022 Jan 26. Available from: <https://www.dec.gov.ua/mtd/fiziologichni-pology/>.
- Ministry of Health of Ukraine. About the approval of the Standards of medical care «Normal pregnancy» [Internet]. 2022. Order No. 1437; 2022 June 09. Available from: <https://www.dec.gov.ua/mtd/normalna-vaginitist/>.
- Moncrieff J, Cooper RE, Stockmann T, Amendola S, Hengartner MP, Horowitz MA. The serotonin theory of depression: a systematic umbrella review of the evidence. *Mol Psychiatry*. 2023;28(8):3243-56. doi: 10.1038/s41380-022-01661-0.
- Slavich GM, Sacher J. Stress, sex hormones, inflammation, and major depressive disorder: Extending Social Signal Transduction Theory of Depression to account for sex differences in mood disorders. *Psychopharmacol (Berl)*. 2019;236(10):3063-79. doi: 10.1007/s00213-019-05326-9.
- Olufsen IS, Sørensen ME, Bjorvatn B. New diagnostic criteria for insomnia and the association between insomnia, anxiety and depression. *Tidsskr Nor Laegeforen*. 2020;140(1). doi: 10.4045/tidsskr.19.0041.
- Ishchenko GI, Demenina NK. Dynamics of operative delivery in modern obstetrics (Literature review). *Perinatal Pediatr*. 2019;2(78):54-7.
- Scarth E, Smith S. *Drugs in anaesthesia and intensive care*: 5th ed. England: Oxford University Press; 2016. 390 p. doi: 10.1093/med/9780198768814.001.0001.
- Vdovichenko SYU. Prevention of obstetric and prenatal pathology when using family-oriented technologies during pregnancy and childbirth. *Women's Health*. 2017;2:78-82.
- Makarenko MV, Hovseev DO, Sokol IV, Berestovoy VO, Voron RM. The maternity center is a new link of obstetric care in Ukraine. *Women's Health*. 2018;7(133):17-9.
- Levett KM, Smith CA, Bensoussan A, Dahlen HG. Complementary therapies for labour and birth study: a randomised controlled trial of antenatal integrative medicine for pain management in labour. *BMJ Open*. 2016;6(7):e010691. doi: 10.1136/bmjopen-2015-010691.
- Xue WL, Shorey S, Wang W, He HG. Fathers' involvement during pregnancy and childbirth: An integrative literature review. *Midwifery*. 2018;62:135-45. doi: 10.1016/j.midw.2018.04.013.
- Ranjbaran M, Khorsandi M, Matouroyour P, Shamsi M. Effect of Massage Therapy on Labor Pain Reduction in Primiparous Women: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Clinical Trials in Iran. *Iran J Nurs Midwifery Res*. 2017;22(4):257-61. doi: 10.4103/ijnmr.IJNMR_109_16.
- Miquelutti MA, Cecatti JG, Makuch MY. Developing strategies to be added to the protocol for antenatal care: an exercise and birth preparation program. *Clinics*. 2015;70(4):231-6. doi: 10.6061/clinics/2015(04)02.
- American Society of Anesthesiologists Task Force on Obstetric Anesthesia. Practice guidelines for obstetric anesthesia: an updated report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Obstetric Anesthesia. *Anesthesiology*. 2007;106(4):843-63. doi: 10.1097/01.anes.0000264744.63275.10.
- Mazza MG, De Lorenzo R, Conte C. Anxiety and depression in COVID-19 survivors: Role of inflammatory and clinical predictors. *Brain Behav Immun*. 2020;89:594-600. doi: 10.1016/j.bbi.2020.07.037.

Стаття надійшла до редакції 06.02.2024. – Дата першого рішення 09.02.2024. – Стаття подана до друку 11.03.2024

Інгаляційне знеболювання метоксифлураном для офісної гістероскопії

Н. В. Коцабин¹, А. В. Бойчук², Ю. Б. Якимчук², О. М. Якимчук²

¹ МЦ репродуктивного здоров'я «Дамія», м. Івано-Франківськ

² Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського

Гістероскопія вважається «золотим стандартом» для ендоскопічної візуалізації порожнини матки. Описано різні методи анестезії та знеболювання процедури гістероскопії, включаючи загальну анестезію, седацию, місцеву анестезію, оральні анагетика та інгаляційне знеболювання.

Мета дослідження: оцінювання застосування інгаляційного знеболювання метоксифлураном під час виконання офісної гістероскопії.

Матеріали та методи. Проспективне клінічне дослідження було виконано у 109 пацієнток протягом 2022–2024 рр., які звернулися до центру репродуктивного здоров'я «Дамія» з метою лікування безпліддя. У ході офісної гістероскопії усім пацієнткам було проведено огляд порожнини матки та біопсію ендометрія щипцями.

До I групи увійшли 57 жінок, яким під час проведення гістероскопії в амбулаторних умовах як знеболювання було призначено ректально кетопрофен 100 мг та per os парацетамол 500 мг; до II групи – 52 пацієнтки, які для знеболювання отримували метоксифлуран через індивідуальний пристрій, призначений для інгаляційного застосування.

Для визначення рівнів особистісної та реактивної тривожності була використана шкала Спілбергера–Ханіна; оцінювання психоемоційного статусу для вивчення депресивних розладів проводили за допомогою шкали рівня депресії Бека та визначення ефективності анагетичної терапії. Статистичне оброблення результатів дослідження було виконане за допомогою програми «STATISTICA 10».

Результати. Поширення хронічного ендометриту, який був уперше діагностований, встановлено більше ніж у половини пацієнток (56,9%). За використання для знеболювання метоксифлурану інгаляційним методом обстежувані пацієнтки суб'єктивно оцінювали біль на досить низькому рівні ($0,14 \pm 0,05$ бала), а інтенсивність болю у I групі була вірогідно вищою ($0,41 \pm 0,08$ бала; $p=0,005$).

У післяопераційний період серед пацієнток I групи відзначались достовірно вищі рівні депресивних розладів ($7,84 \pm 0,86$ бала проти $4,54 \pm 0,62$ бала у II групі; $p=0,002$), особистісної ($27,12 \pm 2,32$ бала проти $19,64 \pm 2,04$ бала; $p=0,017$) та ситуативної ($21,92 \pm 2,14$ проти $15,56 \pm 1,72$ бала; $p=0,022$) тривожності, знижений рівень настрою та емоційності, що статистично відрізнялися від показників жінок II групи. Серед найбільш частих скарг у I групі фіксували диспепсичні розлади (31,6%) та біль в епігастральній ділянці (21,05%). За використання метоксифлурану найбільш частими були скарги на головний біль та сонливість (по 11,5%).

Висновки. Використання інгаляційного знеболювання метоксифлураном під час проведення гістероскопії дозволяє зменшити негативні больові відчуття, тривожність і може бути оптимальним методом знеболювання за її виконання в амбулаторних умовах.

Ключові слова: офісна гістероскопія, інгаляційне знеболювання, метоксифлуран, мультимодальна аналгезія.

Inhalation anesthesia with methoxyflurane for office hysteroscopy

N. V. Kotsabyn, A. V. Boychuk, Yu. B. Yakymchuk, O. M. Yakymchuk

Hysteroscopy is considered the “gold standard” for endoscopic visualization of the uterine cavity. Various methods of anesthesia and analgesia for the hysteroscopy procedure are described, including general anesthesia, sedation, local anesthesia, oral analgesics, and inhalation anesthesia.

The objective: to assess the use of inhalation sedation with methoxyflurane during office hysteroscopy.

Materials and methods. A prospective clinical study was performed in 109 patients during 2022–2024 who admitted to the reproductive health center “Damia” for the treatment of infertility. During office hysteroscopy, all patients had examination of the uterine cavity and biopsy of the endometrium with forceps.

I group included 57 women who were prescribed rectal ketoprofen 100 mg and per os paracetamol 500 mg as analgesia during hysteroscopy in outpatient settings; II group involved 52 patients who received methoxyflurane for analgesia through an individual device for inhalation use.

The Spielberger–Hanin scale was used to determine the levels of personal and reactive anxiety; assessment of psychoemotional status for the study of depressive disorders was carried out using the Beck depression scale and determination of the effectiveness of analgesic therapy. Statistical processing of the research results was performed using the program “STATISTICA 10”.

Results. The spread of chronic endometritis, which was diagnosed for the first time, was established in more than half of the patients (56.9%). When using methoxyflurane for analgesia by the inhalation method, the examined patients subjectively assessed the pain at a rather low level (0.14 ± 0.05 points), and the intensity of pain in the I group was significantly higher (0.41 ± 0.08 points; $p=0.005$).

In the postoperative period in the patients of the I group there were significantly higher levels of depressive disorders (7.84 ± 0.86 points vs 4.54 ± 0.62 points in the II group; $p=0.002$), personal (27.12 ± 2.32 points vs 19.64 ± 2.04 points; $p=0.017$) and situ-

ational (21.92 ± 2.14 vs 15.56 ± 1.72 points; $p=0.022$) anxiety, a reduced level of mood and emotionality, which differed from the indicators of women of the II group. Among the most frequent complaints in the I group, dyspeptic disorders (31.6%) and pain in the epigastric area (21.05%) were observed. When using methoxyflurane, the most frequent complaints were headache and drowsiness (11.5% each).

Conclusions. The use of inhalation anesthesia with methoxyflurane during hysteroscopy allows to reduce negative pain sensations, anxiety and can be the optimal method for anesthesia for its performance in outpatient conditions.

Keywords: office hysteroscopy, inhalation anesthesia, methoxyflurane, multimodal analgesia.

Гістероскопія вважається «золотим стандартом» для ендоскопічної візуалізації порожнини матки. Офісну оперативну гістероскопію зазвичай добре переносять пацієнтки [1]. Вона дозволяє уникати більшості травматичних маневрів матки та дає можливість прямого підходу до оцінювання та лікування багатьох внутрішньоутробних патологій під час того самого діагностичного сеансу у модальності «побачити та лікувати» [2, 3].

Аномалії матки дуже поширені у жінок репродуктивного віку та становлять приблизно 2–8% з усіх причин безпліддя, що перешкоджає нормальній імплантації та плацентації [4]. Ураховуючи більшу діагностичну точність патологій матки, гістероскопія може бути показана жінкам з невизначеним безпліддям для виявлення захворювання, не діагностованого під час попередніх обстежень [5]. І навпаки, ендоскопічне дослідження порожнини матки вважається обов'язковим при веденні жінок з безпліддям з діагнозом аномалій внутрішньоутробного розвитку за допомогою УЗД (ультразвукового дослідження) [6].

В оцінюванні безпліддя офісна гістероскопія набула значного застосування через її діагностичну і терапевтичну здатність достовірно визначити основні внутрішньопорожнинні аномалії [7, 8].

Досі дискутується питання про те, чи слід проводити гістероскопію як частину основного лікування безпліддя. У літературі останніх десятиліть визнано, що гістероскопічне лікування підвищує фертильність жінок [9].

Проте дискусійною залишається необхідність анестезії або знеболювання під час проведення гістероскопії. Найважливішим обмежувальним фактором проведення гістероскопічного лікування є дискомфорт пацієнтки, хоча кілька досліджень продемонстрували, що деякі жінки добре переносили гістероскопію і її можна було виконувати без загальної анестезії [10]. Біль є однією з основних причин невдалої процедури гістероскопії [11, 12].

Були описані різні методи анестезії та знеболювання, включаючи загальну анестезію, седацію, місцеву анестезію, оральні аналгетики тощо [12].

Знеболювання з протитривожним ефектом є хорошою альтернативою для пацієнток із тривожністю та очікуванням болючих процедур [13]. LGH Cornelissen та співавтори (2021) продемонстрували доцільність виконання терапевтичних гістероскопій зі зниженням тривожності пацієнток в амбулаторних умовах, з низькими показниками болю та високим рівнем їхньої задоволеності [14–16].

Статус гістероскопії у світі, особливо стосовно анестезії, залишається нез'ясованим, хоча дослідження повідомляють, що гістероскопія є добре переносимою процедурою і багато жінок вважали її прийнятною [17–19].

Достатньо поширеною молекулою для процедурного інгаляційного знеболювання під час проведення офісної гістероскопії є метоксифлуран. Корисні фармакологічні властивості метоксифлурану, що за хімічною структурою

є галогенованим ефіром, полягають в екстремому зменшенні помірного та сильного болю. Метоксифлуран при інгаляційному введенні швидко всмоктується у кров завдяки високому градієнту концентрації між альвеолами, артеріальною кров'ю та добре васкуляризованими тканинами, що також сприяє швидкому початку знеболювальної дії.

Згідно з клінічними дослідженнями, середня тривалість дії метоксифлурану після припинення інгаляції становить 59 хв, середня загальна тривалість дії – 87 хв; найдовший час тривалості дії препарату – 165 хв після припинення його уведення і 285 хв загальної тривалості дії [20]. Однак для метоксифлурану притаманні й побічні ефекти: запаморочення, нудота, артеріальна гіпотензія та інші [21].

Мета дослідження: оцінювання застосування інгаляційного знеболювання метоксифлураном під час виконання офісної гістероскопії.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Проспективне клінічне дослідження було виконано у 109 пацієнток протягом 2022–2024 рр., які звернулися до центру репродуктивного здоров'я «Дамія» з метою лікування безпліддя. Вони й увійшли до клінічної групи дослідження однорідної популяції. У ході офісної гістероскопії усім пацієнткам було проведено огляд порожнини матки та біопсію ендометрія щипцями. Виконано відеофіксацію ходу всіх операцій.

Дослідження виконано у межах науково-дослідної роботи «Вдосконалення діагностики та лікування вагітних з обтяженим соматичним анамнезом» кафедри акушерства та гінекології факультету післядипломної освіти Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського (державний реєстраційний номер N 0121U100153, термін виконання 2021–2023 рр.) та затверджено Етичною комісією Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського (протокол № 61 від 13 листопада 2020 р.)

Під час виконання дослідження були дотримані основні положення міжнародних стандартів етичних норм, якості наукових досліджень та належної клінічної практики – GCP (1996 р.), Declaration of Helsinki «World Medical Association Declaration of Helsinki Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects» (2001 р.), Конвенції Ради Європи про права людини й біомедицину (2007 р.).

Усі учасниці були поінформовані про цілі, організацію, методи дослідження та підписали інформовану згоду на участь у ньому, а також вжито всіх заходів для забезпечення анонімності пацієнтів із урахуванням переваги користі над ризиком шкоди, принципу конфіденційності та поваги до пацієнток.

Критерії включення до дослідження:

- безпліддя або невиношування вагітності матково-го генезу;
- інформована згода пацієнтки про участь у дослідженні.

Критерії виключення:

- вагінальні інфекції;
- алергічні реакції на препарати, що були використані у дослідженні;
- тяжка екстрагенітальна патологія;
- вживання транквілізаторів, опіоїдів та седативних препаратів;
- алкогольна залежність.

Пацієнтки були розподілені на клінічні групи залежно від виду знеболювання при проведенні офісної гістероскопії.

До I групи увійшли 57 жінок, яким під час проведення гістероскопії в амбулаторних умовах для знеболювання було призначено ректально кетопрофен 100 мг та per os парацетамол 500 мг. До II групи – 52 пацієнтки, які для знеболювання отримували метоксифлуран через індивідуальний пристрій Юмерокс Інгал, призначений для інгаляційного застосування.

Для знеболювання під час гістероскопії пацієнткам було рекомендовано подихати за 5 хв до початку процедури та продовжувати дихати під час її проведення. Перші кілька вдихів мають бути плавними, а потім звичайний темп дихання через інгалятор Юмерокс Інгал з метоксифлураном [22–24].

Під час проведення офісної гістероскопії був використаний п'ятиміліметровий гістероскоп із 2,9-міліметровим стержневим лінзовим телескопом із можливістю використовувати безперервний потік, а також робочий канал для напівжорстких операційних інструментів.

Для визначення рівнів особистісної та реактивної тривожності була використана шкала Спілберґера–Ханіна [25–27]. Тривожність ситуативна виникала як реакція на стреси, частіше за все зумовлені психогенними чинниками соціально-психологічної етіології (очікування агресивної реакції, загроза самопозаї тощо). Тривожність особистісна дає уявлення про схильність особи до впливу тих чи інших стресорів із урахуванням індивідуальних особливостей та сприйняття. Ситуативна та особистісна тривожність, як правило, були пов'язані з видами темпераменту.

Опитувальник складався з двох частин самооцінювання ситуативної та особистісної тривожності, кожна із яких включала по 20 суджень. Під час інтерпретації даних анкетування урахували такі оцінки: до 30 балів – низька, 31–44 бали – помірна, 45 і більше балів – висока тривожність.

Оцінювання психоемоційного статусу для вивчення депресивних розладів проводили за допомогою шкали рівня депресії Бека [26–29]. Крім верифікації власних депресивних станів, цей опитувальник включав дві субшкали – когнітивно-афективні та соматичні прояви депресії, складався з 21 запитання, кожне з яких містило 4–5 тверджень. Оцінювання ступеня тяжкості депресивних проявів також проводять за бальною шкалою: 0–9 балів – депресія відсутня, 10–15 балів – легка депресія (субдепресія), 16–19 балів – помірна депресія, 20–29 балів – виражена депресія (середньої тяжкості), 30–63 бали – тяжка депресія [26, 28–30].

У всіх відібраних пацієнток оцінювали тривалість процедури, бальну оцінку болю після 2 год після закінчення процедури, медичні та процедурні ускладнення.

Усі жінки мали змогу самостійно оцінити інтенсивність болювого синдрому за допомогою шкали вербальних оцінок: 0 балів – болю немає, 1 бал – слабкий біль, 2 бали – біль помірний, 3 бали – біль сильний, 4 бали – нестерпний, найсильніший біль.

Ефективність методу знеболювання оцінювали за початком та тривалістю знеболювального ефекту; вираженості болювого синдрому під час оперативного втручання; психоемоційним статусом тривожності та депресії; частотою побічних ефектів. Для оцінювання знеболювальної дії додатково враховували появу побічного ефекту, спричиненого тим чи іншим препаратом (диспепсичні розлади, сонливість, сухість у роті, запаморочення, головний біль та ін.), і ступінь його вираженості за трибальною шкалою: 0 – немає побічних ефектів, 1 – слабо виражений, 2 – помірно виражений, 3 – сильно виражений ефект.

Варіаційно-статистичне оброблення результатів дослідження було виконане за допомогою програми «STATISTICA 10» Enterprise Portable (2011, ENG) з визначенням основних варіаційних показників: середня величина (M), середня похибка (m) та середнє квадратичне відхилення (σ). Достовірність отриманих результатів визначали за допомогою критерію Стьюдента. Відношення шансів (ВШ), стандартну похибку та 95% довірчий інтервал (ДІ) розраховували за допомогою калькулятора MedCalc.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Середній вік пацієнток, які були задіяні у дослідженні, становив 31,22±5,41 року. Причому у I клінічній групі середній вік пацієнток становив 31,06±5,43 року, тоді як у II групі – 31,37±5,50 року (табл. 1).

Таблиця 1

Опис популяції пацієнток, які були залучені у дослідження

Параметр	I група, n=57	II група, n=52	p
Вік, роки	31,06±5,43	31,37±5,50	0,97
ІМТ, кг/м ²	23,74±4,22	24,45±3,12	0,90
Передменструальний синдром, n (%)	24 (42,1)	21 (40,4)	0,85
Безпліддя I, n (%)	15 (26,3)	19 (36,5)	0,25
Безпліддя II, n (%)	26 (45,6)	25 (48,1)	0,80
Невиношування вагітності, n (%)	16 (28,1)	8 (15,4)	0,12
Мимовільний викидень, n (%)	35 (61,4)	30 (57,7)	0,69
АМК, n (%)	8 (14,0)	9 (17,3)	0,64
Штучний аборт, n (%)	20 (35,1)	18 (34,6)	0,96
Мініаборт, n (%)	12 (21,0)	10 (19,2)	0,81
Медикаментозний аборт, n (%)	8 (14,0)	9 (17,3)	0,64
ДРТ в анамнезі, n (%)	10 (17,5)	21 (40,4)	0,012

Примітки: p – достовірність між показниками різних груп; ІМТ – індекс маси тіла; АМК – аномальна маткова кровотеча, ДРТ – допоміжні репродуктивні технології.

Результати гістероскопічного дослідження та додаткові інтервенції

Показник	I група, n=57	II група, n=52	p
Поліп порожнини матки, n (%)	9 (15,8)	12 (23,1)	0,34
Поліп каналу шийки матки, n (%)	2 (3,5)	3 (5,8)	0,58
Хронічний ендометрит, n (%)	27 (47,4)	35 (67,3)	0,04
Бульбашковий тест, n (%)	34 (59,6)	39 (65,4)	0,09
Ендометрій неоднорідної товщини, n (%)	41 (71,9)	32 (61,5)	0,26
Скретчинг ендометрія, n (%)	31 (54,4)	10 (19,2)	0,008
Мікрополіпи, n (%)	27 (47,4)	33 (63,5)	0,09
Тривалість гістероскопії, хв	9,60±2,58	9,57±1,32	0,99

Примітка. p – Достовірність між показниками різних груп.

Як зазначено у табл. 1, не було суттєвої різниці між пацієнтками I та II груп дослідження за анамнестичними даними.

Надалі нами були проаналізовані та розраховані показники результатів гістероскопічного дослідження (табл. 2).

Хотілося б відзначити великий відсоток пацієнток (56,9%) із встановленим вперше хронічним ендометритом та переважання останнього у жінок із I клінічної групи (ВШ=0,70, 95% ДІ: 0,50–0,98; p=0,04). Поліпи порожнини матки реєстрували у 3,5% пацієнток I групи та у 5,8% пацієнток II групи (p=0,58), тоді як мікрополіпи у гістологічному дослідженні у I групі діагностували у 47,4%, а у II групі – у 63,5% (p=0,09).

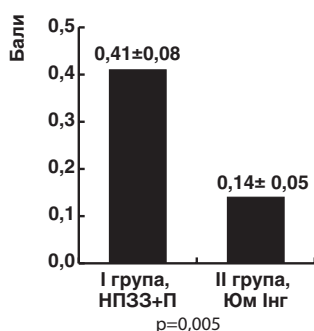
Також кількість випадків скретчингу ендометрія, проведення насічки, найчастіше по задній стінці, була вірогідно більшою у пацієнток з I групи клінічного до-

слідження (ВШ=2,83, 95% ДІ: 1,54–5,18; p=0,0008). За іншими показниками результатів гістероскопічного дослідження та додаткових інтервенцій достовірних відмінностей не відзначали.

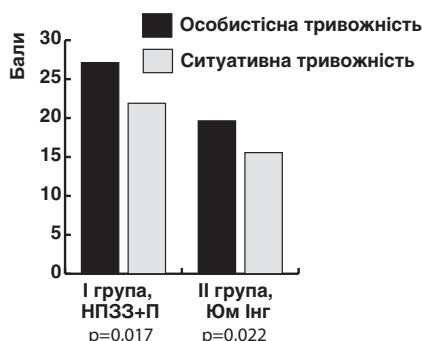
Під час аналізу інтенсивності больового синдрому через 2 год після проведення маніпуляції нами було встановлено, що скарги на біль висловлювали пацієнтки обох груп, проте середні показники її інтенсивності були різними (рисунок). При використанні метоксифлурану для знеболювання пацієнтки II групи суб'єктивно визначали у себе досить низький рівень болю (0,14±0,05 бала), тоді як інтенсивність болю у I групі хворих, що отримували ректально нестероїдний протизапальний засіб (НПЗЗ) та парацетамол, була вірогідно вищою (0,41±0,08 бала); p=0,005 (див. рисунок).

Також у післяопераційний період привернуло на себе нашу увагу переважання у пацієнток I гру-

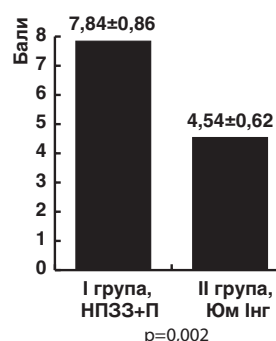
Суб'єктивне сприйняття болю при виконанні процедури



Результати оцінювання особистісної та ситуативної тривожності за шкалою Спілберґера–Ханіна



Результати оцінювання рівня депресії за шкалою Бека



Оцінювання психоемоційного стану, больового синдрому та переносимості аналгетичної терапії у пацієнток досліджуваних груп

Примітка. p – Достовірність між показниками різних груп, I група n=57, II група n=52

Таблиця 3

Оцінювання переносимості процедурного знеболювання

Показник	I група, n=57	II група, n=52	p
Бальне значення	1,35±0,22	0,62±0,15	0,007
Диспепсичні розлади, n (%)	18 (31,57)	2 (3,84)	0,002
Біль в епігастральній ділянці, n (%)	(21,0)	1 (1,92)	0,005
Сонливість, n (%)	2 (3,5)	6 (11,52)	0,007
Головний біль, n (%)	1 (1,75)	6 (11,52)	0,006

Примітка. p – Достовірність між показниками різних груп.

пи з достовірно вищим рівнем депресивних розладів ($7,84 \pm 0,86$ бала проти $4,54 \pm 0,62$ бала у II групі; $p=0,002$), особистісної ($27,12 \pm 2,32$ бала проти $19,64 \pm 2,04$ бала; $p=0,017$) та ситуативної тривожності ($21,92 \pm 2,14$ бала проти $15,56 \pm 1,72$ бала; $p=0,022$), зниженими настроєм та емоційністю статистично відмінних значень порівняно з показниками жінок II групи.

Під час оцінювання переносимості препаратів, що були використані для операційної аналгезії, нами було встановлено достовірно кращий результат у пацієток, які отримували для знеболювання метоксифлуран інгаляційним методом, ніж у жінок, які вживали НПЗЗ та парацетамол із аналогічною метою ($1,35 \pm 0,22$ бала у I групі проти $0,62 \pm 0,15$ бала у II групі; $p=0,007$) (табл. 3).

Серед найбільш частих скарг на переносимість НПЗЗ та парацетамолу були диспепсичні розлади (31,57%) та біль в епігастральній ділянці (21,0%). Для метоксифлурану найбільш частою була скарга на головний біль та сонливість (11,5%).

Аналізуючи результати наших досліджень, вважаємо, що малі гінекологічні втручання, зокрема офісну гістероскопію, можна проводити з використанням інгаляційного анестетика, який справляє позитивний вплив на пацієтку, легко переноситься та має суттєві переваги перед іншими методами знеболювання.

Ці результати не суперечать результатам інших досліджень, що представлені у матеріалах друкованих робіт [16, 18–21], де автори застосовували інгаляційні засоби під час проведення різних видів діагностичних маніпуляцій. Однією із головних переваг більшість авторів зазначає можливість пацієнтки самій коригувати глибину знеболювання за рахунок кратності вдихів

метоксифлурану, що сприяє покращанню психоемоційного стану після процедури [28–35].

ВИСНОВКИ

Проведене дослідження дозволило переглянути традиційні погляди на сучасні аспекти ефективного та оптимального методу знеболювання під час офісної гістероскопії. Згідно з результатами нашого дослідження та висновками інших дослідників, використання інгаляційного знеболювання метоксифлураном під час проведення гістероскопії дозволяє зменшити негативні наслідки проведеної хірургічної процедури.

Проспективне клінічне дослідження інгаляційного застосування метоксифлурану за допомогою індивідуального пристрою Юмерокс Інгал у II групі продемонструвало позитивний ефект стосовно достовірного зменшення проявів больового синдрому ($p=0,005$), оцінювання побічних явищ методу знеболювання ($p=0,007$), кращі показники особистісної та ситуативної тривожності за шкалою Спілбергера–Ханіна ($p=0,017$ та $p=0,022$ відповідно) та оцінювання рівня депресії за шкалою Бека ($p=0,002$) порівняно із показниками у хворих I групи на фоні знеболювання НПЗЗ та парацетамолом.

Результати дослідження свідчать про те, що інгаляційне застосування метоксифлурану для процедурного знеболювання є ефективним та оптимальним аналгетиком і може бути рекомендоване для використання під час проведення гістероскопії в амбулаторних умовах.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють, що не мають конкуруючих інтересів. Конфлікт інтересів між авторами відсутній.

Відомості про авторів

Коцабин Наталія Володимирівна – канд. мед. наук, головний лікар, медичний центр репродуктивного здоров'я «Дамія», м. Івано-Франківськ. *E-mail: nykolymnataliya@yahoo.com*

ORCID: 0000-0002-8264-6475

Бойчук Алла Володимирівна – д-р мед. наук, проф., завідувачка, кафедра акушерства та гінекології, факультет післядипломної освіти, Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського. *E-mail: boychuk_allya@tdmu.edu.ua*

ORCID: 0000-0002-2191-0383

Якимчук Юлія Богданівна – д-р філософії, асистентка, кафедра терапії та сімейної медицини, факультет післядипломної освіти, Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського. *E-mail: yakymchuk@tdmu.edu.ua*

ORCID: 0000-0002-3905-1310

Якимчук Олександр Миколайович – д-р філософії, асистент, кафедра анестезіології та інтенсивної терапії, Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського. *E-mail: yakymchuk_om@tdmu.edu.ua*

ORCID: 0000-0002-6369-042X

Information about the authors

Kotsabyn Nataliia V. – MD, PhD, Head Doctor of “Damia” Reproductive Health Medical Center, Ivano-Frankivsk. *E-mail: nykolymnataliya@yahoo.com*

ORCID: 0000-0002-8264-6475

Boychuk Alla V. – MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of the Obstetrics and Gynaecology, Faculty of Postgraduate Education, I. Horbachevsky Ternopil National Medical University. *E-mail: boychuk_allya@tdmu.edu.ua*

ORCID: 0000-0002-2191-0383

Yakymchuk Yulia B. – MD, PhD, Assistant of Professor, Therapeutics and Family Medicine Department, Faculty of Postgraduate Education, I. Horbachevsky Ternopil National Medical University. *E-mail: yakymchuk@tdmu.edu.ua*

ORCID: 0000-0002-3905-1310

Yakymchuk Oleksandr M. – MD, PhD, Assistant of Professor, Department of Anesthesiology and Intensive Care, I. Horbachevsky Ternopil National Medical University. *E-mail: yakymchuk_om@tdmu.edu.ua*

ORCID: 0000-0002-6369-042X



КОМПЛЕКСНЕ ПРОЦЕДУРНЕ ЗНЕБОЛЕННЯ В ГІНЕКОЛОГІЇ ТА УРОЛОГІЇ З ВИРАЖЕНИМ ПРОТИТРИВОЖНИМ ЕФЕКТОМ



- ✓ Прогнозований та контрольований ступінь знеболення
- ✓ Виражений протитривожний ефект
- ✓ Високий профіль безпеки

РЕКОМЕНДАЦІЇ ПО ДОЗУВАННЮ ТА ЗАСТОСУВАННЮ

Юмерокс Інгал - інгаляційне знеболення метоксифлураном

Одна доза - 1 шприц об'ємом 2 мл. Рекомендовано подихати за 10 хв до початку процедури та продовжити дихати під час проведення

Одна доза (2 мл) забезпечує безперервне використання протягом **20-25 хвилин**, або періодичне використання протягом **50 хвилин**

Кейдекс Ін'ект - стартова терапія болю

Спосіб застосування: 1 ампула за 20 хв. до втручання в/м;

Після процедури: 1 ампула кожні 8-12 годин



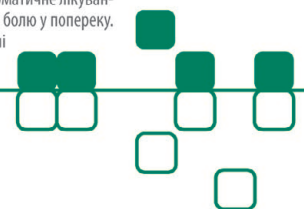
Відео-доповідь президентки «Української гістероскопічної асоціації» Коцабин Н.В. про застосування Юмероксу в гінекологічній практиці



Відео-доповідь к. м. н. Красилюка Л.І. про застосування Юмероксу в урологічній практиці

КОРОТКА ІНФОРМАЦІЯ ДЛЯ МЕДИЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ

Юмерокс Інгал. Метоксифлуран 99,9%, розчин для інгаляцій 2 мл. Склад: кожен шприц містить 2 мл 99,9%-го метоксифлурану. Доп. речовини: бутилгідрокситолуол (0,01% мас/мас). Лікарська форма: пари для інгаляцій, розчин. Прозора, майже безбарвна летюча рідина з характерним фруктовим запахом. Фарм. властивості: фармакотерапевтична група: знеболюючі, інші знеболюючі та жарознижуючі засоби. Код АТХ: N02BG09. Механізм дії за допомогою якого метоксифлуран виявляє свою знеболюючу активність, до кінця не з'ясований. Фармакодинамічні ефекти: метоксифлуран належить до фторованої вуглеводневої групи летких сполук і забезпечує знеболення при вдиханні у низьких концентраціях у пацієнтів при свідомості. Показання до застосування: екстрене купірування помірного та сильного болю у дорослих пацієнтів із травмою та супутнім болем, які знаходяться при свідомості. Необхідно з обережністю використовувати засіб у пацієнтів літнього віку з відомими факторами ризику розвитку хвороби нирок. Побічні реакції: несерйозні реакції з боку ЦНС, такі як запаморочення та сонливість, що зазвичай мають оборотний характер. Порушення з боку судин: непоширені — почервоніння обличчя, артеріальна гіпертензія або гіпотензія та інші. Реєстраційне посвідчення МОЗ України: UA/18567/01/01 від 25.02.2023, дійсне до 24.02.2026 р. Кейдекс. Склад: 1 мл розчину для ін'єкції містить декскетопрофену трометамолу 36,9 мг, що еквівалентно декскетопрофену 25 мг (1 ампула по 2 мл містить декскетопрофену трометамолу 73,8 мг, що еквівалентно декскетопрофену 50 мг); Фармакотерапевтична група. Нестероїдні протизапальні та протиревматичні засоби. Похідні пропіонової кислоти. Декскетопрофен. Код АТХ M01A E17 Показання. Симптоматичне лікування гострого болю середньої та високої інтенсивності у випадках, коли пероральне застосування препарату недоцільне, наприклад, при післяопераційних болях, ниркових коліках та болі у попереку. Побічні реакції: Можливий розвиток виразкової хвороби, перфорації або шлунково-кишкової кровотечі, може виникати нудота, блювання, діарея, метеоризм, запор, диспептичні явища, біль у животі. За рецептом. Р.П., UA/19022/01/01 Термін дії реєстраційного посвідчення: з 28.10.2021 по 28.10.2026



ПОСИЛАННЯ

- Bhamani SS, Zahid N, Zahid W, Farooq S, Sachwani S, Chapman M, et al. Association of depression and resilience with fertility quality of life among patients presenting to the infertility centre for treatment in Karachi, Pakistan. *BMC Public Health*. 2020;20(1):1607. doi: 10.1186/s12889-020-09706-1.
- Vander Borgh M, Wyns C. Fertility and infertility: Definition and epidemiology. *Clin Biochem*. 2018;62:2-10. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2018.03.012.
- Chen H, Sun P, Zhang N, Lv S, Cao Y, Yan L. Effects of Septum Resection for Secondary Infertility on Subsequent Reproductive Outcomes of in vitro Fertilization-Intracytoplasmic Sperm Injection. *Front Med (Lausanne)*. 2022;9:765827. doi: 10.3389/fmed.2022.765827.
- Spanish Infertility SWOT Group (SIGS); Checa MA, Bellver J, Bosch E, Espinós JJ, Fabregues F, Fontes J, Garcia-Velasco J, Requena A. Hysteroscopic septum resection and reproductive medicine: ASWOT analysis. *Reprod Biomed Online*. 2018;37(6):709-15. doi: 10.1016/j.rbmo.2018.09.013.
- Laganá AS, Alonso Pacheco L, Tinelli A, Haimovich S, Carugno J, et al. Management of Asymptomatic Submucous Myomas in Women of Reproductive Age: A Consensus Statement from the Global Congress on Hysteroscopy Scientific Committee. *J Minim Invasive Gynecol*. 2019;26(3):381-3. doi: 10.1016/j.jmig.2018.06.020.
- Management of Asymptomatic Submucous Myomas in Women of Reproductive Age: A Consensus Statement from the Global Congress on Hysteroscopy Scientific Committee Wise LA, Thomas L, Anderson S, et al. Route of myomectomy and fertility: a prospective cohort study. *Fertil Steril*. 2022;117(5):1083-93. doi: 10.1016/j.fertnstert.2022.01.013.
- Gaskins AJ, Zhang Y, Chang J, Kissin DM. Predicted probabilities of live birth following assisted reproductive technology using United States national surveillance data from 2016 to 2018. *Am J Obstet Gynecol*. 2023;228(5):557.e1-557.e10. doi: 10.1016/j.ajog.2023.01.014.
- Peitsidis N, Tsakiridis I, Najdecki R, Michos G, Chouliara F, Zachomitros F, et al. Hysteroscopic Identification of Intrauterine Pathology in Oocyte Donation Cycles: A Retrospective Study. *Cureus*. 2023;15(4):e37470. doi: 10.7759/cureus.37470.
- Salazar CA, Isaacson KB. Office Operative Hysteroscopy: An Update. *J Minim Invasive Gynecol*. 2018;25(2):199-208. doi: 10.1016/j.jmig.2017.08.009.
- Fouks Y, Kern G, Cohen A, Reicher L, Shapira Z, Many A, et al. A virtual reality system for pain and anxiety management during outpatient hysteroscopy-A randomized control trial. *Eur J Pain*. 2022;26(3):600-09. doi: 10.1002/ejp.1882.
- Amer-Cuenca JJ, Marín-Buck A, Vitale SG, La Rosa VL, Caruso S, Cianci A, Lisón JF. Non-pharmacological pain control in outpatient hysteroscopies. *Minim Invasive Ther Allied Technol*. 2020;29(1):10-9. doi: 10.1080/13645706.2019.1576054.
- Petrychenko V, Tkachenko R. Comparison of methods of anesthesia provision of hysteroscopy. *Women's reproductive health*. 2023;(3):60-4. doi: 10.30841/2708-8731.3.2023.283323.
- Mak N, Reinders IMA, Stockers SA, Westen EHMN, Maas JWM, Bongers MY. The effect of music in gynaecological office procedures on pain, anxiety and satisfaction: a randomized controlled trial. *Gynecol Surg*. 2017;14(1):14. doi: 10.1186/s10397-017-1016-2.
- Cornelissen LGH, Kortekaas JC, Schoot BC, van Vliet HAAM. Four year evaluation of therapeutic hysteroscopy under procedural sedation in an outpatient clinic. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2021;261:65-71. doi: 10.1016/j.ejogrb.2021.04.002.
- Sohl SJ, Avis NE, Stanbery K, Tooze JA, Moormann K, Danhauer SC. Feasibility of a Brief Yoga Intervention for Improving Acute Pain and Distress Post Gynecologic Surgery. *Int J Yoga Therap*. 2016;26(1):43-7. doi: 10.17761/1531-2054-26.1.43.
- Tahermanesh K, Kashi AM, Ajdary M, Rokhgireh S, Mohseni M, Chaichian S, et al. The effect of diluted ropivacaine in distending fluid on cramping pain after hysteroscopic surgeries: a randomized clinical trial study. *Obstet Gynecol Sci*. 2022;65(6):552-9.
- Todd KH. A Review of Current and Emerging Approaches to Pain Management in the Emergency Department. *Pain Ther*. 2017;6(2):193-202.
- Li S, Wu B, Peng B, Zhang Q, Zhao H, Hou K, et al. The Choice of Anesthetic Drugs in Outpatient Hysteroscopic Surgery: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Dis Markers*. 2022;2022:2408685. doi: 10.1155/2022/2408685.
- Borobia AM, Collado SG, Cardona CC, Pueyo RC, Alonso CF, Torres IP, et al. InMEDiate: A Randomized Controlled Trial in Emergency Departments. *Ann Emerg Med*. 2020;75(3):315-28. doi: 10.1016/j.annemergmed.2019.07.028.
- Gaskell AL, Jephcott CG, Smithells JR, Sleight JW. Self-administered methoxyflurane for procedural analgesia: experience in a tertiary Australasian centre. *Anaesthesia*. 2016;71(4):417-23. doi: 10.1111/anae.13377.
- Nguyen NQ, Toscano L, Lawrence M, Phan VA, Singh R, Bampton P, et al. Portable inhaled methoxyflurane is feasible and safe for colonoscopy in subjects with morbid obesity and/or obstructive sleep apnea. *Endosc Int Open*. 2015;3(5):E487-93. doi: 10.1055/s-0034-1392366.
- Li S, Wu B, Peng B, Zhang Q, Zhao H, Hou K, An L. The Choice of Anesthetic Drugs in Outpatient Hysteroscopic Surgery: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Dis Markers*. 2022;2022:2408685. doi: 10.1155/2022/2408685.
- Borobia AM, Collado SG, Cardona CC, Pueyo RC, Alonso CF, Torres IP, et al. Inhaled Methoxyflurane Provides Greater Analgesia and Faster Onset of Action Versus Standard Analgesia in Patients With Trauma Pain: InMEDiate: A Randomized Controlled Trial in Emergency Departments. *Ann Emerg Med*. 2020;75(3):315-28. doi: 10.1016/j.annemergmed.2019.07.028.
- Yuri-Pharm. Sequence of use of the Humerox Inhal® device for inhalation use of methoxyflurane [Internet]. Yuriy Pharm. Available from: <https://www.uf.ua/product/yumeroks-ingal-sup-sup/>.
- Mercadante S, Voza A, Serra S, Ruggiano G, Carpinteri G, Gangitano G, et al. *Adv Ther*. 2019;36(11):3030-46. doi: 10.1007/s12325-019-01055-9.
- Ikeda S. The Reincarnation of Methoxyflurane. *J Anesth Hist*. 2020;6(2):79-83. doi: 10.1016/j.janh.2019.07.001.
- Kvaal K, Ulstein I, Nordhus IH, Engedal K. The Spielberger State-Trait Anxiety Inventory (STAI): the state scale in detecting mental disorders in geriatric patients. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2005;20(7):629-34. doi: 10.1002/gps.1330.
- Kokun OM, Pishko IO, Lozinska NS, Kopanytsia OV, Malkhazov OR. A collection of methods for diagnosing the psychological readiness of military servicemen under contract to work as part of peacekeeping units: a method manual. Kyiv: National Research Center of the Armed Forces of Ukraine; 2011. 281 p.
- Maksymyak MV, Soltyshik LM, Ovchar AI, Levchenko VA. Psycho-vegetative "chaos as an imbalance of homeostatic systems in students: methods of its early diagnosis. *East Ukr Med J*. 2021;9(4):391-400. doi: 10.21272/eumj.
- Kushnir VB. Indicators of clinical, radiological, and laboratory status in male patients with newly diagnosed infiltrative pulmonary tuberculosis. *East Ukr Med J*. 2021;9(4):362-7.
- Zaikina JA. Clinical and functional indicators over time in overweight patients with bronchial asthma receiving standard therapy vs. Standard therapy with a complex of rehabilitation measures. *East Ukr Med J*. 2021;9(3):268-74.
- Tkach S. Prevalence of depressive disorders in patients with diabetes mellitus living in the ATO zone and in other regions of Ukraine. *Endokrynol*. 2020;25(1):53-7. doi: 10.31793/1680-1466.2020.25-1.53.
- Senchuk A, Zakordonets R, Doskoch I, Andriichuk T. Peculiarities of the psycho-emotional state of patients with endometrial pathology. *Women's Reprod Health*. 2021;(5):38-42. doi: 10.30841/2708-8731.5.2021.240024.
- Runner RV, Genyk NO. Pelvic pain and psychoemotional status in women with ovarian endometrioma combined with pelvic inflammatory disease: choice of treatment tactics. *Clin Experimental Pathol*. 2022;1(79):3-8. doi: 10.24061/1727-4338.XI.1.79.2022.02.
- Márki G, Bokor A, Rigó J, Rigó A. Physical pain and emotion regulation as the main predictive factors of health-related quality of life in women living with endometriosis. *Hum Reprod*. 2017;32(7):1432-8. doi:10.1093/humrep/dex091.

Стаття надійшла до редакції 05.02.2024. – Дата першого рішення 12.02.2024. – Стаття подана до друку 08.03.2024

Інтерстиціальна позаматкова вагітність (Клінічний випадок)

О. Ю. Костенко, О. М. Проценко, О. Я. Слободяник

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

Позаматкова вагітність є основною причиною материнської захворюваності та смертності, пов'язаною з I триместром гестації в усьому світі. Позаматкову вагітність діагностують в 1,5–2% загальної популяції та в 1,4–5,4% пацієнтів, яким застосовували допоміжні репродуктивні технології. До 98% випадків позаматкова вагітність розвивається у маткових трубах. Ознаки та симптоми розриву маткової труби при позаматковій вагітності можуть виникати між 6-м і 8-м тижнями гестаційного періоду.

Інтерстиціальна позаматкова вагітність – це різновид нетрубної позаматкової вагітності, коли прикріплення заплідненої яйцеклітини відбувається у місці з'єднання інтерстиціальної частини маткової труби з міометрієм матки. Локалізацію позаматкової вагітності не у матковій трубі виявляють нечасто – у 7–10% випадків з усіх позаматкових вагітностей, але цей вид вагітності пов'язаний з більшою кількістю ускладнень через пізній прояв та діагностичні труднощі.

Інтерстиціальна частина маткової труби має довжину приблизно 1–2 см і ширину 0,7 мм. Гестаційний мішок, імплантований в інтерстиціальну частину маткової труби, оточений шаром міометрія, тобто середнім шаром стінки матки, що складається в основному з гладком'язових клітин, а також опорної інтерстиціальної та судинної тканини. Навколишня тканина міометрія дозволяє прогресувати вагітності до 12 тиж, а за наявності її змін на цьому терміні фактично відбувається розрив матки, що призводить до значної кровотечі або навіть до летального наслідку.

У статті описано клінічний випадок позаматкової вагітності у 30-річної жінки, яка була госпіталізована до Перинатального центру м. Києва після планового огляду з приводу екстракорпорального запліднення *in vitro*. Пацієнтка скарг не висловлювала. Під час проведення трансвагінального ультразвукового дослідження було діагностовано прогресуючу інтерстиціальну позаматкову вагітність, а рівень β -хоріонічного гонадотропіну людини у сироватці крові відповідав 5–6 тиж гестації. Пацієнтка була госпіталізована для оперативного втручання, у результаті якого перервано позаматкову інтерстиціальну вагітність шляхом висічення кута матки без проникнення у її порожнину, яке супроводжувалось мінімальною крововтратою.

Ключові слова: інтерстиціальна позаматкова вагітність, діагностика, лікування.

Interstitial ectopic pregnancy (Clinical case)

О. Yu. Kostenko, O. M. Proshchenko, O. Ya. Slobodianyuk

Ectopic pregnancy is the leading cause of I trimester maternal morbidity and mortality worldwide. Ectopic pregnancy is diagnosed in 1.5–2% of the general population and in 1.4–5.4% of patients after assisted reproductive technologies. In up to 98% of cases, an ectopic pregnancy develops in the fallopian tubes. Signs and symptoms of a ruptured fallopian tube in an ectopic pregnancy can occur between the 6th and 8th weeks of gestation.

Interstitial ectopic pregnancy is a type of non-tubal ectopic pregnancy, when the attachment of a fertilized egg occurs at the junction of the interstitial part of the fallopian tube with the uterine myometrium. Localization of ectopic pregnancy not in the fallopian tube is detected infrequently – in 7–10% of all ectopic pregnancies, but this type of pregnancy is associated with a greater number of complications due to late manifestation and diagnostic difficulties.

The interstitial part of the fallopian tube is approximately 1–2 cm long and 0.7 mm wide. The gestational sac, implanted in the interstitial part of the fallopian tube, is surrounded by a layer of myometrium, that is, the middle layer of the uterine wall, consisting mainly of smooth muscle cells, as well as supporting interstitial and vascular tissue. The surrounding tissue of the myometrium allows pregnancy to progress up to 12 weeks, and in the presence of its changes at this time, the uterus actually ruptures, which leads to significant bleeding or even death.

The article describes a clinical case of an ectopic pregnancy in a 30-year-old woman who was hospitalized at the Perinatal Center of Kyiv after a routine examination for *in vitro* fertilization. The patient did not have any complaints. During a transvaginal ultrasound examination a progressive interstitial ectopic pregnancy was diagnosed, and the level of β -human chorionic gonadotropin in the blood serum corresponded to 5–6 weeks of gestation. The patient was hospitalized for surgical intervention, as a result of which the ectopic interstitial pregnancy was interrupted by excision of the uterine angle without penetration into its cavity, which was accompanied by minimal blood loss.

Keywords: interstitial ectopic pregnancy, diagnosis, treatment.

Позаматкова вагітність є основною причиною материнської захворюваності та смертності, що пов'язано з I триместром гестації в усьому світі [1].

Інтерстиціальна позаматкова вагітність (ІПВ) – це різновид позаматкової вагітності, коли прикріплення заплідненої яйцеклітини відбувається у місці

з'єднання інтерстиціальної частини маткової труби з міометрієм матки.

ІПВ в англійській літературі класифікується як нетрубна вагітність. До нетрубної позаматкової вагітності також відносять: яєчникову; шийки матки; внутрішньочеревну, у ділянці рубця після кесарева розти-

ну, вагітність у розі матки. До 98% випадків позаматкової вагітності діагностують у маткових трубах. Локалізацію позаматкової вагітності не у матковій трубці виявляють нечасто – у 7–10% випадків з усіх позаматкових вагітностей, але цей вид вагітності пов'язаний з більшою кількістю ускладнень через пізній прояв та діагностичні труднощі [2, 3].

ІПВ іноді помилково називають роговою вагітністю та/або кутовою вагітністю. М. А. Sargin et al. (2015) вважають, що термін «рогова вагітність» можна використовувати лише для аномалій розвитку матки (наприклад, рудиментарний ріг матки, однорога або двоорога матки) [4].

Частота ІПВ становить 1–11% від усіх позаматкових трубних вагітностей [5, 6]. Інтерстиціальна частина маткової труби має довжину приблизно 1–2 см і ширину 0,7 мм. Гестаційний мішок, імплантований в інтерстиціальну частину маткової труби, оточений шаром міометрія, тобто середнім шаром стінки матки, що складається в основному з гладком'язових клітин (міоцитів), а також опорної інтерстиціальної та судинної тканини (судинний анастомоз між яєчником та матковою артерією). Навколишня тканина міометрія дозволяє прогресувати вагітності до 12 тиж, а за наявності її змін на такому пізньому терміні гестації фактично відбувається розрив матки, що зумовлює значну кровотечу, яка може призвести до летальних наслідків [3, 7]. У літературі описаний випадок, коли інтерстиціальна вагітність прогресувала до 17 тиж [8].

Фактори ризику виникнення позаматкової вагітності мають загальні етіологічні чинники, але для інтерстиціальної позаматкової вагітності є деякі особливості їх виникнення: попередня позаматкова вагітність, запліднення *in vitro*, запальні захворювання органів малого таза та попередні операції на маткових трубах – сальпінгектомія [9, 10].

Хоча використання допоміжних репродуктивних технологій теоретично повинно знизити частоту позаматкових вагітностей, оскільки маткові труби не беруть участі у заплідненні або перенесенні ембріонів, але вона становить 1,5–2% у разі спонтанної вагітності у загальній популяції [1, 11] і до 1,4–5,4% у пацієнок, яким застосовували допоміжні репродуктивні технології [12, 13]. Дані про фактори ризику розвитку позаматкової вагітності після екстракорпорального запліднення *in vitro* все ще суперечливі. Припускають, що перенесення ембріонів поблизу дна матки може призвести до більш високої частоти позаматкової вагітності. За літературними даними, це може бути пов'язано із сильними випадковими хвилями скорочення дна матки, які виникають, коли катетер під час внесення ембріонів контактує з дном матки.

Грунтуючись на клінічних розробках, результати демонструють перевагу середнього рівня перенесення, оскільки це приводить до зниження виникнення гетеротопічних ускладнень [14]. Деякі дослідники припускають, що існує аномальна патологія маткової труби, така, як дисфункція війок, спазм міосальпінкса внаслідок вивільнення простагландину або неповного розслаблення під час маніпуляції при застосуванні допоміжних репродуктивних технологій [15].

Доведено, що тип ендометрія (включаючи його тип і товщину) після стимульованих циклів із перенесенням свіжого ембріона підвищує ризик позаматкової вагітності [11, 16]. Установлено, що збільшити ризик позаматкової вагітності може підсадка ембріона на стадії розщеплення, ніж на стадії бластоцисти [2, 12]. Деякі автори вивчають технічні проблеми процедур допоміжних репродуктивних технологій [14, 17, 18]. Як кожен фактор впливає на ризик виникнення позаматкової вагітності після допоміжних репродуктивних технологій, невідомо та потребує подальшого дослідження.

За даними літератури, класична клінічна тріада при ІПВ, включаючи біль у животі, вагінальну кровотечу та аменорею, наявна лише у 40% пацієнок [6].

Для діагностики ІПВ на сучасному етапі застосовують два основних методи – ультразвукове дослідження (УЗД) трансвагінальним датчиком і аналіз крові на рівень хоріонічного гонадотропіну людини бета-субодиниця (β -ХГЛ) у сироватці крові. Ці методи діагностики дозволяють раніше виявляти позаматкову вагітність – на стадії її прогресування, як правило, до появи кровотечі.

УЗД трансвагінальним датчиком може бути використано для візуалізації внутрішньоутробної вагітності через 24 доби після овуляції або через 38 діб після останньої менструації, приблизно на 1 тиж раніше, ніж УЗД трансабдомінальним датчиком. Найважливішими критеріями визначення ІПВ під час УЗД трансвагінальним датчиком є: порожнина матки без плодового мішка; хоріальний мішок, розташований у латеральному куті матки (відстань більше 1 см від порожнини матки); тонкий міометрій, що оточує плідне яйце (< 5 мм) [19–21].

Під час нормальної вагітності рівень β -ХГЛ у сироватці крові подвоюється кожні 48–72 год до 11–12-го тижня вагітності, поки не досягне 10 000–20 000 мМО/мл. Середні рівні β -ХГЛ у сироватці крові нижчі при позаматковій вагітності, ніж при здоровій вагітності. Жоден рівень β -ХГЛ у сироватці крові не відрізняється від рівня за нормальної вагітності, яка імплантована у порожнину матки, і не є діагностичним показником позаматкової вагітності [23]. Немає єдиного способу охарактеризувати показник рівня β -ХГЛ у сироватці крові при позаматковій вагітності. Кількість жінок з позаматковою вагітністю, у яких спостерігається підвищення рівня хоріонічного гонадотропіну, приблизно дорівнює кількості тих, у кого спостерігається його зниження.

Був запропонований профіль ХГЛ для жінок з позаматковою вагітністю. Але профіль рівня β -ХГЛ у сироватці крові може імітувати внутрішньоутробну вагітність або повний спонтанний аборт приблизно у 29% випадків. Тому алгоритм діагностики включає використання УЗД трансвагінальним датчиком та визначення концентрації рівня β -ХГЛ у сироватці крові.

Дискримінаційна зона β -ХГЛ у сироватці крові (тобто рівень, вище якого сканування зображення має надійно візуалізувати гестаційний мішок всередині матки при нормальній внутрішньоутробній вагітності) така: 1500–1800 мМО/мл при УЗД транс-

вагінальним датчиком та 6000–6500 мМО/мл при застосуванні УЗД трансабдомінальним датчиком [6, 7, 11]. Відсутність внутрішньоутробної вагітності за даними УЗД, коли рівень β -ХГЛ у сироватці крові відповідає дискримінаційній зоні, означає наявність позаматкової вагітності, яка прогресує.

Якщо початкове значення рівня β -ХГЛ у сироватці крові є низьким, можна використовувати серійне значення рівня β -ХГЛ, щоб визначити, чи є вагітність потенційно життєздатною чи стався мимовільний аборт. Мінімальне підвищення рівня β -ХГЛ у сироватці крові становить 53% за 2 дні та характерне для життєздатної вагітності. Мінімальне зниження рівня β -ХГЛ у сироватці крові 21–35% за 2 дні залежно від початкового рівня характерне для мимовільного аборту [24].

Лікування має бути персоналізоване з урахуванням акушерського анамнезу пацієнтки, гестаційного віку вагітності на час встановлення діагнозу. Стратегії лікування мають бути індивідуальними, але хірургічне втручання залишається основним методом при ІПВ [25].

Клінічний випадок

Вагітна Н., 30 років. Госпіталізація до Комунального некомерційного підприємства «Перинатальний центр м. Києва» у гінекологічне відділення 27.01.2023 р. Була отримана інформована добровільна згода пацієнтки на проведення діагностики, лікування, операції і знеболювання та щодо присутності або участі учасників освітнього процесу.

Скарги пацієнтки під час госпіталізації відсутні. Із анамнезу хвороби: за даними УЗД від 27.01.2023 р. встановлений діагноз: Позаматкова інтерстиціальна вагітність? Екстракорпоральне запліднення *in vitro*. Ембріотрансфер 30.12.2023 р. Дані УЗД від 27.01.2023 р.: у лівому куті матки візуалізується утворення діаметром 16 мм з ехонегативним включенням 6 мм.

Анамнез життя. Туберкульоз – заперечує. Вірусні гепатити – заперечує. Венеричні хвороби – заперечує. Оперативних утручань не було. Алергійний анамнез необтяжений. Менструації з 12 років, по 4–5 днів, рясні, цикл – 25–26 днів. Остання менструація 12.12.2022 р. Вагітностей 4. Пологів – 3 (фізіологічні – у 2012, 2014, 2020 рр.). Пієлонефрит у 16 років – амбулаторне лікування. Обтяжений гінекологічний анамнез: дисплазія шийки матки – лазерна вапоризація у 2015 р.

Об'єктивний стан. Під час госпіталізації до відділення скарг не мала. Зріст – 169 см. Маса тіла – 73 кг. Загальний стан задовільний. Гемодинаміка стабільна. Артеріальний тиск – 120/80 мм рт.ст. Пульс – 76 за 1 хв (*d=s*). Температура тіла – 36,7 °С. Шкірні покриви та видимі слизові оболонки блідо-рожевого кольору. Язик вологий, чистий. Живіт симетрично бере участь в акті дихання, м'який, безболісний під час пальпації. Симптоми подразнення очеревини відсутні. Симптом Пастернацького негативний з обох сторін. Сечовиділення не порушене. Виділення зі статевих шляхів слизисті, помірні.

Гінекологічний огляд. Зовнішні статеві органи розвинуті правильно. Огляд у дзеркалах: шийка матки та слизові оболонки піхви блідо-рожевого кольору, циліндричної форми, без видимої патології. Канал шийки матки закритий. Виділення з каналу шийки матки – помірні, слизисті. Бімануальне дослідження: придатки зліва та справа без особливостей, тіло матки не збільшене. Бічні та задне склепіння вільні. Судини малого таза не пальпуються. Виділення помірні, слизисті.

Рівень β -ХГЛ у сироватці крові: 27 300 мМО/мл, що відповідає 5–6 тиж вагітності.

Проведено УЗД трансвагінальним датчиком (рис. 1). Для УЗД застосований ультразвуковий апарат Smart US3.

Матка: повністю візуалізується в *anteflexio*, не зміщена. Розміри відповідають нормативним значенням: довжина 57,0 мм, товщина 45,1 мм, ширина 52,1 мм. Форма звичайна. Конттури чіткі, рівні. Ехоструктура однорідна. У лівому куті матки візуалізується гіпоехогенне утворення овальної форми розміром 6,6×3,4 мм, кровотік у режимі кольорового доплера +.

Шийка матки: не збільшена, 37,6 мм. Ендоцервікс не збільшений. Канал шийки матки не розширений. Ехоструктура не змінена. Шийкові судини у режимі кольорового доплера не візуалізуються (норма).

Ендометрій: 8,8 мм. Пошарова структура візуалізується нечітко. Структура містить гіпоехогенне утворення овальної форми 6,8×2,8 мм. Контур базального шару чіткий, без додаткових включень. Субендометріальна зона міометрія не змінена. Васкуляризації у доступних режимах кольорового доплера не виявлено.

Ліві придатки: у яєчника ступінь візуалізації задовільний, розташований типово, розміри відповідають нормативним значенням – 30,3×23,7×24,2 мм, конттури чіткі, рівні, ехогенність середня, структура:

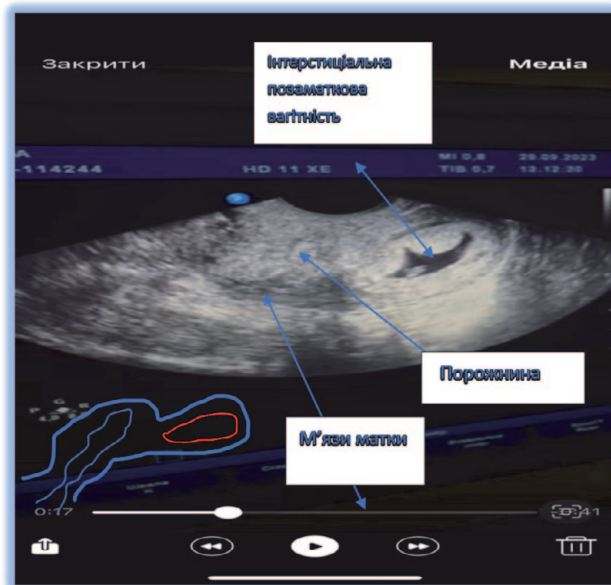


Рис. 1. Пацієнтка К., 30 років. Трансвагінальне двовимірне ультразвукове сканування у поперечному вигляді, що демонструє лівосторонню ІПВ



Рис. 2. Пацієнтка К., 30 років. Ревізія органів малого таза: матка розмірами 6,0×5,0×4,0 см, грушоподібної форми, деформована за рахунок плідного яйця діаметром 2 см у лівому куті

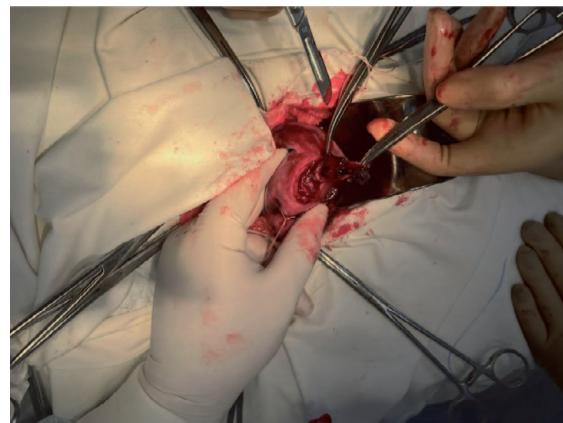


Рис. 3. Пацієнтка К., 30 років. Виконано видалення позаматкової інтерстиціальної вагітності шляхом висічення кута матки, без проникнення у її порожнину

містить включення правильної округлої форми з чіткими рівними контурами у кількості 8–10 штук.

Праві придатки: у яєчнику ступінь візуалізації задовільний, розташований типово, розміри відповідають нормативним значенням – 27,1×12,2×17,2 мм, контури чіткі рівні, ехогенність середня, структура містить округлі ехонегативні включення правильної форми з чіткими рівними контурами у кількості 8–10 штук.

Ехоструктура парауретральної ділянки не змінена. Вільна рідина у просторі Дугласа не візуалізується.

Діагноз: Вагітність IV, 5–6 тиж. Інтерстиціальна вагітність. Екстракорпоральне запліднення *in vitro*.

Діагноз під час госпіталізації: Вагітність IV, 5–6 тиж. Інтерстиціальна вагітність, прогресуюча. Екстракорпоральне запліднення *in vitro*.

Діагностика та лікування розглядали з огляду на стабільність гемодинаміки. Заплановано: у разі виникнення нестабільної гемодинаміки провести лапаротомію з видаленням позаматкової вагітності в ургентному порядку.

Група крові А (II) Rh (+). Аналіз мікроскопії урогенітального мазка – 2-й ступінь чистоти. Загальний аналіз сечі – без особливостей. Розгорнутий аналіз крові (морфологічні характеристики оцінювали за допомогою автоматичного аналізатора SysmexXT-2000i) – без особливостей. Коагулограма – без особливостей.

Хід операції: лапаротомія. Розріз на шкірі за Пфененштилем. Матка розмірами 6,0×5,0×4,0 см, грушоподібної форми, деформована за рахунок плідного яйця у лівому куті діаметром 2 см (рис. 2). Лівий яєчник 3,0×2,3×2,4 см, маткова труба без особливостей; правий яєчник 2,7×1,2×1,7 см, труба без особливостей.

Виконано видалення позаматкової інтерстиціальної вагітності шляхом висічення кута матки, без проникнення у її порожнину (рис. 3), стінка матки ушита окремими швами (шовний матеріал – плетений мультифіламент – полігліколід 0) (рис. 4). Черевна стінка ушита пошарово. Сеча по катетеру – 200 мл, світла. Кровотврата – 150 мл.

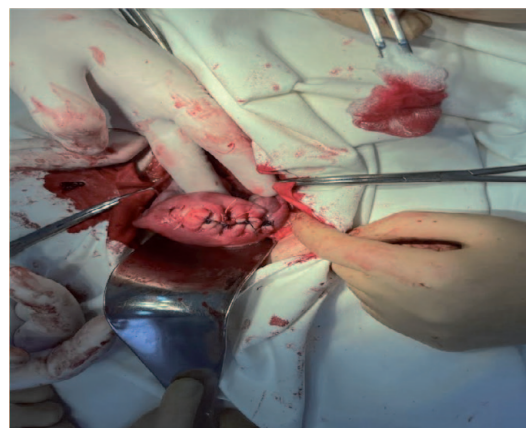


Рис. 4. Пацієнтка К., 30 років. Стінка матки ушита окремими швами

Макропрепарат: резектований кут матки, що містить плідне яйце діаметром 1,5 см. Патогістологічне дослідження підтвердило діагноз.

ВИСНОВКИ

Інтерстиціальна позаматкова вагітність залишається рідкісним явищем, що погано розпізнається клініцистами. Вона становить від 2% до 5% серед пацієнок, яким застосовували допоміжні репродуктивні технології. Незважаючи на рідкісний тип цієї позаматкової вагітності, рівень смертності за її наявності у 6–7 разів вищий, ніж при інших позаматкових вагітностях. Раннє розпізнавання і правильна діагностика, своєчасне оперативне втручання мають вирішальне значення для безпеки та благополуччя пацієнок, особливо через підвищений ризик масивної крововтрати.

Хоча ця стаття не є репрезентативною для популяції, вона підкреслює актуальність діагностики та лікування для лікарів швидкої допомоги, хірургів і гінекологів у клінічній практиці.

Відомості про авторів

Костенко Ольга Юрївна – канд. мед. наук, доц., кафедра акушерства і гінекології № 1, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ. *E-mail: lavista2022@gmail.com*

ORCID: 0000-0003-4384-7861

Прощенко Ольга Миколаївна – канд. мед. наук, доц., кафедра акушерства і гінекології № 1, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ. *E-mail: proshchenko777@gmail.com*

ORCID: 0000-0002-2187-4562

Слободяник Олег Янович – канд. мед. наук, доц., кафедра акушерства і гінекології № 1, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ

ORCID: 0000-0003-0885-3860

Information about the authors

Kostenko Olha Yu. – MD, PhD, Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology No. 1, Bogomolets National Medical University, Kyiv. *E-mail: lavista2022@gmail.com*

ORCID: 0000-0003-4384-7861

Proshchenko Olga M. – MD, PhD, Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology No. 1, Bogomolets National Medical University, Kyiv. *E-mail: proshchenko777@gmail.com*

ORCID: 0000-0002-2187-4562

Slobodyanik Oleg Ya. – MD, PhD, Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology No. 1, Bogomolets National Medical University, Kyiv

ORCID: 0000-0003-0885-3860

ПОСИЛАННЯ

- Yang E, Liu Y-L. Interstitial and Cornual Ectopic Pregnancy: A Review of the Management Options. *J Clin. Exp. Obstet. Gynecol.* 2023;50(3):1-4. doi: 10.31083/j.ceog5003047.
- Tyler B, Walford H, Tamblin J, Keay SD, Mavrelis D, Yasmin E, et al. Interventions to optimize embryo transfer in women undergoing assisted conception: a comprehensive systematic review and meta-analyses. *Hum Reprod Update.* 2022;28(4):480-500. doi: 10.1093/humupd/dmac009.
- Stabile G, Romano F, Zinicola G, Topouzova GA, Di Lorenzo G, Mangino FP, et al. Interstitial Ectopic Pregnancy: The Role of Mifepristone in the Medical Treatment. *Int J Environ Res Public Health.* 2021;18(18):9781. doi: 10.3390/ijerph18189781.
- Sargin MA, Tug N, Ayas S, Yassa M. Is interstitial pregnancy clinically different from horn pregnancy? *J Clin Diagn Res.* 2015;9(4):5-6. doi: 10.7860/JCDR/2015/12198.5836.
- Dhanju G, Gouburan A, Zimolag L, Chartrand R, Matthew F, Breddam A. Distinguishing between cornual, angular and interstitial ectopic pregnancy: A case report and a brief literature review. *Radiol Case Rep.* 2023;18(7):2531-44. doi: 10.1016/j.radcr.2023.04.028.
- Kampioni M, Chmaj-Wierchowska K, Wszolek K, Wilczak M. Interstitial Ectopic Pregnancy-Case Reports and Medical Management. *Medicina (Kaunas).* 2023;59(2):233. doi: 10.3390/medicina59020233.
- Ilea C, Ilie OD, Marcu OA, Stoian I, Doroftei B. The Very First Romanian Unruptured 13-Weeks Gestation Tubal Ectopic Pregnancy. *Medicina (Kaunas).* 2022;58(9):1160. doi: 10.3390/medicina58091160.
- Bahall V, Cozier W, Latchman P, Elias SA, Sankar S. Interstitial ectopic pregnancy rupture at 17 weeks of gestation: A case report and literature review. *Case Rep Womens Health.* 2022;36:e00464. doi: 10.1016/j.crwh.2022.e00464.
- Dubbewar A, Srivastava A, Hiremath RN, Ghodke S, Chourey N, Sreenivas A. A rare case of spontaneous heterotopic pregnancy with intrauterine gestational trophoblastic neoplasia and tubal ectopic pregnancy at a remote secondary care hospital. *J Family Med Prim Care.* 2022;11(7):3996-8. doi: 10.4103/jfmpc.jfmpc.2448.21.
- Lin X, Lo L, Dai X, Chen X. Mol Cell. Fallopian tube infertility: the result of Chlamydia trachomatis-induced fibrosis of the fallopian tubes. *J Mol Cell Biochem.* 2022;477(1):205-12. doi: 10.1007/s11010-021-04270-7.
- Akdaş RY, Akay A, Özkan M, Yılmaz ES, Özkan S, Kınay T, et al. Non-tubal ectopic pregnancy treatment experiences of a tertiary care center. *Arch Gynecol Obstet.* 2024. doi: 10.1007/s00404-023-07338-5.
- Muller V, Makhmalaliev M, Kogan I, Fedorova I, Lesik E, Komarova E, et al. Ectopic pregnancy following in vitro fertilization: meta-analysis and single-center experience during 6 years. *Gynecol Endocrinol.* 2016;32(2):69-74. doi: 10.1080/09513590.2016.1232550.
- Zhao Y, Xu A, Liu D, Liu N, Li Y, Yao Z, et al. An endometrium of type C along with an endometrial thickness of < 8 mm are risk factors for ectopic pregnancy after stimulated cycles with fresh embryo transfer. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2023;23(1):713. doi: 10.1186/s12884-023-05920-y.
- Cirillo F, Grilli L, Ronchetti C, Paladino I, Morengi E, Busnelli A, et al. Retrospective comparison of pregnancy outcomes of fresh and frozen-warmed single blastocyst transfer: a 5-year single-center experience. *J Assist Reprod Genet.* 2022;39(1):201-09. doi: 10.1007/s10815-021-02362-3.
- Irani M, Robles A, Gunnala V, Spandorfer SD. Unilateral Salpingectomy and Methotrexate Are Associated with a Similar Recurrence Rate of Ectopic Pregnancy in Patients Undergoing In Vitro Fertilization. *J Minim Invasive Gynecol.* 2017;24(5):777-82. doi: 10.1016/j.jmig.2017.03.002.
- Li Q, Deng X, Liu A, Shen H, Zhang X. Establishment of a prediction model for the impact of endometrial thickness on the day of embryo transfer on ectopic pregnancy in frozen-thawed embryo transfer cycle. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2023;14:1259608. doi: 10.3389/fendo.2023.1259608.
- Sun X, Cai J, Liu L, Chen H, Jiang X, Ren J. Uterine factors modify the association between embryo transfer depth and clinical pregnancy. *Sci Rep.* 2022;12(1):14269. doi: 10.1038/s41598-022-18636-4.
- Ramaiah SD, Ray KA, Reindollar RH. Simulation training for embryo transfer: findings from the American Society for Reproductive Medicine Embryo Transfer Certificate Course. *Fertil Steril.* 2021;115(4):852-9. doi: 10.1016/j.fertnstert.2020.10.056.
- Ahmadi F, Pahlavan F, Ramezani F, Akhbari F. Interstitial ectopic pregnancy diagnosis by three-dimensional ultrasound and its laparoscopic management: A case report. *Int J Reprod Biomed.* 2019;17(12):945-50. doi: 10.18502/ijrm.v17i12.5801.
- Stone BS, Muruganandan KM, Tonelli MM, Dugas JN, Verriet IE, Pare JR. Impact of point-of-care ultrasound on treatment time for ectopic pregnancy. *Am J Emerg Med.* 2021;49:226-32. doi: 10.1016/j.ajem.2021.05.071.
- Murugan VA, Murphy BO, Dupuis C, Goldstein A, Kim YH. Role of ultrasound in the evaluation of first-trimester pregnancies in the acute setting. *Ultrasonography.* 2020;39(2):178-89. doi: 10.14366/usg.19043.
- Hughes LM, Schuler A, Sharmuk M, Schauer JM, Pavone ME, Bernardi LA. Early β -hCG levels predict live birth after single embryo transfer. *J Assist Reprod Genet.* 2022;39(10):2355-64. doi: 10.1007/s10815-022-02606-w.
- Bobdiwala S, Kyriacou C, Christodoulos E, et al. Evaluation of cut-off levels of progesterone, β -human chorionic gonadotropin, and β -human chorionic gonadotropin ratio to exclude pregnancy viability in women with pregnancies of unknown location: a prospective multicenter cohort study. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 2022;101(1):46-55. doi: 10.1111/aogs.14295.
- Link CA, Maissiat J, Mol BW, Barnhart KT, Savaris RF. Diagnosing ectopic pregnancy using Bayes theorem: a retrospective cohort study. *Fertil Steril.* 2023;119(1):78-86. doi: 10.1016/j.fertnstert.2022.09.016.
- Flanagan HC, Duncan WC, Lin CJ, Spears N, Horne AW. Recent advances in the understanding of tubal ectopic pregnancy. *Fac Rev.* 2023;12:26. doi: 10.12703/r/12-26.

Стаття надійшла до редакції 22.12.2023. – Дата першого рішення 27.12.2023. – Стаття подана до друку 02.02.2024

Застосування епідуральної аналгезії в акушерських стаціонарах України та її альтернатива

Н. Я. Жилка¹, О. М. Ковальова², О. С. Щербінська¹, С. В. Дудник², А. П. Прищепка¹, А. О. Щедров³

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

²Національна служба здоров'я України, м. Київ

³Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна

Епідуральна аналгезія (ЕА) забезпечує найбільш ефективне знеболювання пологів, проте вона значно впливає на процес пологів, тому з'ясування справжньої частоти несприятливих наслідків у разі проведення ЕА під час вагінальних пологів є актуальним.

Мета дослідження: встановлення частоти використання ЕА у родопомічних закладах охорони здоров'я України, визначення зв'язку між розвитком несприятливих перинатальних наслідків у жінок з вагінальними пологами та застосуванням у них ЕА і впровадження альтернативних методів знеболювання вагінальних пологів.

Матеріали та методи. Частоту несприятливих наслідків проаналізовано у групі жінок, у яких відбулись вагінальні пологи та яким не застосовували ЕА (n=27 503), і у групі жінок із вагінальними пологами, яким проведено ЕА (n=22 214). Досліджували частоту застосування ЕА при вагінальних пологах у 2023 р. – під час передчасних пологів у терміні 22–25 тиж вагітності, 26–32 тиж та 32–37 тиж, при преєклампсії, цукровому діабеті, сідничному передлежанні плода, за наявності рубця на матці.

Інформаційною базою слугували дані медичних записів електронної системи охорони здоров'я жінок, які мали вагінальні пологи упродовж 2023 р. Застосовано бібліосемантичний, аналітичний, епідеміологічний, статистичний та концептуальний методи дослідження.

Результати. Використання ЕА є доволі поширеним методом знеболювання пологів в Україні. ЕА під час пологів достовірно збільшує шанси жінки мати затяжні пологи (відношення шансів (ВШ) 4,71; p<0,001), слабкість пологової діяльності (ВШ 3,52; p<0,001), стимуляцію пологів (ВШ 2,36; p<0,001), інструментальні вагінальні пологи (ВШ 2,76; p<0,001), розрив промежини II ст. (ВШ 1,24; p<0,001), розрив шийки матки (ВШ 1,15; p=0,011), розрив піхви (ВШ 1,17; p<0,001), епісіотомія (ВШ 1,71; p<0,001), затримку відокремлення плаценти (ВШ 1,32; p<0,001) та дистрес плода (ВШ 1,8; p<0,001).

Альтернативою ЕА можуть бути ефективні немедикаментозні методи знеболювання (НММЗ), які мають численні переваги щодо відсутності ускладнень. Ефективне впровадження НММЗ на практиці потребує розроблення комплексного підходу, включаючи покращення просвітніх заходів і підтримки жінок, доступності ресурсів та сприяння поширенню знань щодо НММЗ серед постачальників медичних послуг.

Висновки. У дослідженні отримані достовірні результати щодо більш високої частоти несприятливих наслідків у жінок, яким була застосована ЕА, порівняно з жінками, яким не застосовували ЕА, а саме: затяжні пологи, слабкість пологової діяльності, стимуляція пологів, інструментальні вагінальні пологи, розрив промежини II ст., розрив шийки матки, розрив піхви, епісіотомія, затримка відокремлення плаценти та дистрес плода.

Зазначені результати свідчать про необхідність зваженого підходу до застосування ЕА, ґрунтуючись на перевагах і ризиках для жінки та плода. Використання НММЗ є багатообіцяючою альтернативою, що потенційно поліпшує досвід пологів, зменшує побічні ефекти та покращує результати як для матерів, так і для новонароджених.

Ці методи використовують природні механізми боротьби з болем та сприяють розслабленню, комфорту, зменшенню тривожності та підвищенню задоволеності пологами. Крім того, за їхнього застосування спостерігається мінімальне число побічних ефектів і ризиків, що робить їх привабливим варіантом для більшості жінок.

Ключові слова: вагінальні пологи, епідуральна аналгезія, перинатальні ускладнення, стан плода, ускладнення пологів, медикаментозні методи знеболювання, немедикаментозні методи знеболювання.

Application of epidural analgesia in obstetric hospitals of Ukraine and its alternative

N. Ya. Zhyłka, O. M. Kovalova, O. S. Shcherbinska, S. V. Dudnyk, A. P. Prishchepa, A. O. Shchedrov

Epidural analgesia (EA) provides the most effective labor analgesia, however, it significantly affects the process of childbirth, so finding out the true frequency of adverse outcomes in the case of EA during vaginal birth is relevant.

The objective: to establish the frequency of use of EA in maternity healthcare institutions of Ukraine, to determine the relationship between the development of adverse perinatal outcomes in women with vaginal births and use of EA, and the introduction of alternative methods of analgesia for vaginal births.

Materials and methods. The frequency of adverse outcomes was analyzed in the group of women who had a vaginal birth and who did not use EA (n=27 503) and in the group of women who had a vaginal birth with EA (n=22 214). The frequency of EA use in vaginal births in 2023 was studied during premature births at 22–25 weeks of pregnancy, 26–32 weeks and 32–37 weeks, pregnancies with preeclampsia, diabetes, breech presentation of the fetus, and the presence of a uterine scar.

The data of the medical records of the electronic health care system of women who had vaginal births during 2023 served as the information base. Bibliosemantic, analytical, epidemiological, statistical and conceptual research methods were used.

Results. The use of EA is a common method of analgesia for childbirth in Ukraine. EA during childbirth significantly increases the chances of a woman having a prolonged labor (odds ratio (OR) 4.71; $p < 0.001$), weakness of labor (OR 3.52; $p < 0.001$), stimulation of labor (OR 2.36; $p < 0.001$), instrumental vaginal births (OR 2.76; $p < 0.001$), rupture of the perineum of the 2nd degree (OR 1.24; $p < 0.001$), cervical rupture (OR 1.15; $p = 0.011$), vaginal rupture (OR 1.17; $p < 0.001$), episiotomy (OR 1.71; $p < 0.001$), delayed separation of the placenta (OR 1.32; $p < 0.001$) and fetal distress (OR 1.8; $p < 0.001$).

An alternative to EA can be effective non-pharmacological pain management (NPPM), which has numerous advantages in terms of the absence of complications. Effective implementation of NPPM in practice requires the development of a comprehensive approach, including improved education and support for women, availability of resources, and promotion of dissemination of knowledge about NPPM among health care providers.

Conclusions. In the study, reliable results were obtained regarding a higher frequency of adverse outcomes in women who received EA compared to women who did not receive EA, namely: prolonged labor, weakness of labor, stimulation of labor, instrumental vaginal delivery, second-degree perineal rupture, cervical rupture, vaginal rupture, episiotomy, delayed separation of the placenta, and fetal distress.

These results indicate the need for a balanced approach to the use of EA, based on the benefits and risks for the woman and the fetus. The use of NPPM is a promising alternative that potentially improves the birth experience, reduces adverse effects, and improves outcomes for both mothers and newborns.

These methods use the natural pain-relief mechanisms of the organism and promote relaxation, comfort, reduced anxiety, and increased labor satisfaction. In addition, their use has a minimal number of side effects and risks, which makes them an attractive option for most women.

Keywords: *vaginal delivery, epidural analgesia, perinatal complications, fetal condition, complications of childbirth, pharmacological pain management, non-pharmacological pain management.*

Епідуральна аналгезія (ЕА) забезпечує найбільш ефективне знеболювання пологів, проте вона значно впливає на процес пологів, тому з'ясування справжньої частоти несприятливих наслідків у разі проведення ЕА під час вагінальних пологів є актуальним.

Мета дослідження: встановлення частоти використання ЕА у родопомічних закладах охорони здоров'я України, визначення зв'язку між розвитком несприятливих перинатальних наслідків у жінок з вагінальними пологами та застосуванням у них ЕА і впровадження альтернативних методів знеболювання вагінальних пологів.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Частоту несприятливих наслідків проаналізовано у групі жінок з вагінальними пологами, яким не застосовували ЕА ($n = 27\ 503$) і у групі жінок з вагінальними пологами, яким проведено ЕА ($n = 22\ 214$).

Інформаційною базою дослідження стали дані медичних записів електронної системи охорони здоров'я жінок, які мали вагінальні пологи упродовж 2023 р. Застосовано бібліосемантичний, аналітичний, епідеміологічний, статистичний та концептуальний методи дослідження.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

ЕА у сучасному акушерстві стає одним із поширених методів знеболювання для підвищення комфорту роділлі.

ЕА – один з методів локальної анестезії, за якої лікарські препарати вводять в епідуральний простір хребта через катетер. Ін'єкція приводить до втрати больової чутливості (аналгезія), втрати загальної чутливості (анестезія) або до розслаблення м'язів (міорелаксація) [1]. Тобто ЕА є ефективним серйозним медикаментозним методом знеболювання під час пологів.

Численні наукові дослідження останніх років свідчать про особливість процедури ЕА, а також про медикаментозний вплив як на роділлю, так і на новонародже-

ного. Тому вирішено дослідити частоту застосування та вплив ЕА на стан здоров'я роділлі, породіллі і дитини.

The Council of Science Editors (некомерційна організація США, яка підтримує редакційну практику серед науковців) визначає, що ЕА забезпечує найбільш ефективне знеболювання пологів. Однак задоволення від купірування болю не слід порівнювати із загальним задоволенням від пологів [2], оскільки ЕА значно впливає на процес розродження. ЕА може впливати на задоволеність жінки своїми пологами, але водночас поставити під загрозу безпеку матері та плода і новонародженого.

ЕА є одним із методів вибору для знеболювання пологів, але її негативний вплив на матір і дитину доводять численні вчені [3]. Було виявлено, що у жінок із застосуванням ЕА підвищується ризик стимульованих пологів, знижується відсоток спонтанних пологів, підвищується ризик інструментальних пологів через зупинення пологів або погіршення стану плода, а також збільшується відсоток епісіотомій.

Як вважають вчені, ЕА значно змінює гормональний баланс, властивий для фізіологічних пологів, і цим можна пояснити її негативний вплив на процес розродження [2]. У коментарях Всесвітньої організації охорони здоров'я визначається, що «епідуральна анестезія є одним із найяскравіших прикладів медикалізації нормальних пологів, що перетворює фізіологічну подію у медичну процедуру». Наприклад, ЕА знижує продукування окситоцину в організмі жінки або зупиняє підвищення його концентрації протягом пологів, а він відіграє під час пологів роль утеротоніка.

Крім того, при ЕА не спостерігається піка вмісту окситоцину, що має відбуватись для виникнення потужних фінальних скорочень матки при народженні дитини. Окрім цього, знижується під час застосування ЕА концентрація гормону-утеротоніка простагландину $F_2\text{-}\alpha$.

ЕА може спричинити гіпотензію у вагітної та зміни частоти серцевих скорочень (ЧСС) у плода [4]. У когортному дослідженні з участю всіх жінок, які

пройшли ЕА під час пологів, за період з 1 жовтня 2020 р. по 31 грудня 2020 р. перевіряли їхні життєві показники та ЧСС плода за 1 год до та через 1 год після ЕА. Виникнення у вагітної гіпотензії, визначеної як безперервна змінна та поділеної на зниження систолічного артеріального тиску до <90 мм рт.ст., змінює ЧСС плода. Значні побічні реакції внаслідок ЕА виникли у 41,9% випадків і включали тяжку гіпотензію у жінки (36,2%) та погіршення серцебиття у плода (11,4%) [4].

Порівняно з групою без аналгезії тривалість першого та другого періодів пологів у групі аналгезії була значно довшою [5]. Подібним чином у групі аналгезії була вищою частота ін'єкцій окситоцину, відстеження ЧСС плода категорій II і III і розвиток лихоманки під час пологів.

Крім того, потреба в епізіотомії та допоміжних вагінальних пологах була вищою у групі аналгезії, ніж у групі без аналгезії. Що стосується неонатальних результатів, то частота госпіталізації новонароджених і рівень рН пуповинної крові < 7,2 були вищими у групі аналгезії, ніж у групі без аналгезії.

У 7 дослідженнях із низьким ризиком упередженості за участю 891 породіллі з ЕА для включення у систематичний огляд встановлено підвищений ризик інструментальних вагінальних пологів у групі (співвідношення ризиків (RR – relative risk) – 1,66 (95% ДІ (довірчий інтервал) 1,08–2,56; р (достовірність різниці) = 0,02); RR для кесарева розтину становив 0,83 (95% ДІ: 0,61–1,13); другий період пологів був подовженим (зважена середня різниця 12,3 хвилини, 95% ДІ: 5,1–19,5 хвилини; р=0,0008) [6].

У сучасному систематичному огляді, до якого включено 6 наукових баз даних (статей), опублікованих до 2023 р., за допомогою конкретних пов'язаних ключових слів і визначених критеріїв включення та виключення вивчено сучасні знання щодо застосування немедикаментозних методів знеболювання (НММЗ) під час пологів, оцінено ефективність, переваги, обмеження та потенційні несприятливі ефекти з особливим акцентом на індивідуальні вимоги жінки, щоб посилити знання акушерів для керування прийняттям рішень жінками під час пологів [7].

Систематичний огляд продемонстрував, що медикаментозні методи знеболювання (ММЗ) пов'язані з різними побічними ефектами та ризиками, незважаючи на їхню ефективність. Наприклад, ЕА може призвести до зниження артеріального тиску, лихоманки та підвищеної потреби у допоміжних пологах [8]. Крім того, вони подовжують тривалість пологів. Опіюїди зумовлюють нудоту та впливають на новонародженого (дихання та серцебиття), якщо їх вжити занадто рано [9].

Біль – норма для пологів; зменшення болю за допомогою ліків змушує роділь втрачати важливий зворотний зв'язок, що потенційно може призвести до більш тривалих пологів або значного втручання. Деякі форми ММЗ зменшують моторику жінки або здатність приймати різні позиції для зменшення дискомфорту; ця відсутність контролю над болем призводить до страждання жінок [10].

Протягом останніх кількох десятиліть зростає інтерес до перегляду НММЗ для зменшення болю при пологах [11,12]. Цей зсув зумовлений сукупністю факторів, у тому числі дедалі більшою кількістю доказів побічних ефектів і ризиків фармакологічних втручань, що привело фахівців до підвищеної зацікавленості щодо НММЗ, які полегшують біль і дають жінкам можливість активно брати участь у пологах.

НММЗ продемонстрували обнадійливі результати щодо зменшення інтенсивності болю та підвищення задоволеності, вони зазвичай вважаються безпечними з мінімальними побічними ефектами порівняно з фармакологічними втручаннями. У світлі значного вдосконалення та різноманітності НММЗ поточний огляд мав на меті дослідити сучасне розуміння та застосування НММЗ, особливо зосереджуючись на індивідуальних потребах жінок щодо їхньої ефективності.

Характер болю, який відчувається під час пологів, зазнає змін у міру прогресування пологового процесу. Під час першої стадії пологів основним джерелом болю є вісцеральний біль, що походить переважно з шийки матки, матки та придатків. Цей біль опосередковується симпатичними волокнами, які передають сигнали до гангліїв задніх нервових корінців, розташованих на спинальних рівнях T10–L1 [13].

Під час пізньої першої стадії та початку другої стадії пологів біль виникає внаслідок розширення або «розтягування» органів малого таза. Пудендальний нерв відповідає за передачу сигналів болю до гангліїв задніх нервових корінців, розташованих на рівнях S2–S4 хребта.

Під час другої стадії пологів відчуття болю з'являється через розтягування структур промежини, коли плід опускається [11, 13]. Розуміння складності пологового болю виходить за межі фізіологічних аспектів; це потребує розуміння психологічних і соціокультурних елементів. Для кращого оцінювання НММЗ дуже важливо зрозуміти багатогранну природу пологового болю. З фізіологічного погляду, скорочення матки та розширення шийки матки є основними причинами пологового болю, оскільки вони активують больові рецептори (ноцицептори) і посилюють сигнали у мозок [11].

Інтенсивність пологового болю може значно відрізнятися у жінок, між різними пологами в однієї жінки, і на це впливають різні фактори, такі, як положення дитини, розмір і швидкість пологів [12]. На психологічному рівні на біль під час пологів впливають емоції, очікування та попередній досвід жінки [14,15]. Страх і тривожність можуть посилити відчуття болю, збільшуючи напруження та опір. Оскільки впевненість, розслабленість, відчуття контролю над пологами та безперервна підтримка менш імовірно призведуть до сильного болю, жінки, швидше за все, впоруються з пологами та матимуть позитивний досвід пологів [16–19]. Психологічна підготовка до пологів може зменшити потребу у знеболюванні та збільшити задоволення від нього [20, 21].

Соціально-культурні фактори, культурні переконання та ставлення суспільства до пологів можуть впливати на очікування жінки та стратегії подолання. У деяких культурах біль під час пологів розглядається як їхня природна частина, тоді як в інших вважають, що його слід

уникати [21, 22]. Крім того, під час пологів важлива соціальна підтримка. Наявність супутника, який підтримує, може значно зменшити відчуття болю у жінки та її потребу у фармакологічному знеболюванні [23, 24, 26]

Інструментальне розродження збільшує ризик короточасних ускладнень для дитини: синці, травми обличчя, зміщення кісток черепа, кефалогематоми (скупчення крові під шкірою голови). За даними деяких досліджень, у дітей, народжених із застосуванням акушерських щипців, у 4 рази підвищується ризик крововиливу у мозок; однак інші дослідження не виявляли суттєвої різниці між дітьми віком 5 років, народженими природно або із застосуванням щипців [2].

У разі накладання акушерських щипців лікаріві потрібно застосувати вдвічі більшу силу, щоб допомогти дитині народитися, якщо під час пологів була використана епідуральна анестезія, порівняно з безмедикаментозними пологами. Застосування ЕА збільшує потребу у введенні додаткової дози окситоцину для посилення пологової діяльності у зв'язку з тим, що анестетик знижує вироблення власного гормону у жінки. Поєднання втручань призводить до дистресу плода, пов'язаного з оперативними методами розродження, і травм новонародженого [2].

Для вивчення частоти використання ЕА у родопомічних закладах охорони здоров'я України усі медичні установи України, які у 2023 р. були законтраковані на пакет «Медична допомога при пологах», розподілено на 8 груп залежно від кількості облікованих пологів за рік за даними ЕСОЗ (табл. 1). У подальшому для вивчення частоти розвитку несприятливих перинатальних наслідків у жінок залежно від застосування або незастосування ЕА було сформовано дві групи.

До першої групи включено жінок з епідуральним методом знеболювання (ЕМЗ) (n=27 503), у яких в основному діагнозі стояв один з кодів діагнозів за Національним класифікатором (НК) «Класифікатор хвороб та споріднених проблем охорони здоров'я»: зокрема О80, О81, О83, О84.0, О84.1, О84.4. До другої групи увійшли жінки з ЕМЗ, у яких поряд з вище зазначеним основним діагнозом в інтервенціях був закодований щонайменше один код за НК 026_21 «Національний класифікатор. Класифікатор медичних інтервенцій» з таких рубрик: 92507 «Нейроаксіальна блокада під час пологів та розродження», або 92508 «Нейроаксіальна блокада», або 92516-00 «Проведення нейроаксіальної блокади».

У дослідження включено тільки тих жінок, які народили у родопомічних закладах, де відсоткова кількість застосування ЕА при вагінальних пологах становила більше 20%. Це дало змогу зменшити вплив дії чинників, що залежать від професійних характеристик лікарів, які використовують даний метод анальгезії.

Досліджували частоту розвитку перинатальних наслідків, які найбільше впливають на стан плода та новонародженого:

- преєклампсію (код О11 або О14),
- цукровий діабет під час вагітності (код О24),
- первинну слабкість пологів (код О62.0),
- вторинну слабкість пологів (код О62.1) та інші види слабкості пологів (код О62.2),

- затяжні пологи (код О63),
- пологи, ускладнені кровотечею (код О67);
- стимуляцію пологів: медикаментозна індукція пологів, окситоцин (код за НК 026_21 – 90465-00), медикаментозна індукція пологів, простагландин (код за НК 026_21 – 90465-01), інша медикаментозна індукція пологів (код за НК 026_21 – 90465-02), хірургічна індукція пологів (код за НК 026_21 – 90465-04), медикаментозна й хірургічна індукція пологів (код за НК 026_21 – 90465-05);
- розродження з накладанням акушерських щипців (код за НК 026_21 – 90468);
- розродження за допомогою вакуум-екстракції плода (код за НК 026_21 – 90469);
- пологи, утруднені внаслідок дистостії плечиків (код О66.0)
- пологи, ускладнені дистресом плода [стресом] (код О68).

Порівняння відносних, або виражених у відсотках, величин виконували за допомогою критерію χ^2 (хі-квадрат). Для ідентифікації факторів ризику, що достовірно асоціюються з розвитком певних станів, було виконано простий логістичний регресійний аналіз, за яким розраховували відношення шансів (ВШ) та 95% ДІ. Аналіз проведено за допомогою пакета прикладних програм STATA 14.0.

Дані вчених міжнародного рівня співпадають з отриманими результатами цього дослідження, завданням якого було проаналізувати рівень закладу охорони здоров'я (ЗОЗ) за кількістю пологів на рік (2023 р.) та ускладненнями, що виникли у групі жінок, яким була застосована ЕА, порівняно з групою жінок, яким ЕА не застосовували.

Усього у 2023 р. ЕА була використана у 20,43% випадків вагінальних пологів, або у 25 137 жінок, що, урахувавши доведені ризики ускладнень, становить значну кількість жінок, які піддавались цим ризикам спільно зі своїми народженими дітьми (див. табл. 1).

Таблиця 1

Використання епідуральної анальгезії при вагінальних пологах в акушерських стаціонарах залежно від кількості пологів на рік (2023 р.), абс. число (%)

Кількість пологів в акушерському стаціонарі на рік	Кількість вагінальних пологів без ЕА	Кількість вагінальних пологів з ЕА
0–100 пологів	629 (99,06)	6 (0,94)
101–150 пологів	2844 (98,96)	30 (1,04)
151–300 пологів	17 791 (98,38)	293 (1,62)
301–500 пологів	14 190 (97,38)	382 (2,62)
501–1000 пологів	18 935 (88,95)	2353 (11,05)
1001–2000 пологів	29 997 (71,61)	11 894 (28,39)
2001–3000 пологів	10 139 (65,79)	5272 (34,21)
Більше 3000 пологів	3402 (40,94)	4907 (59,06)
Усього	97 927 (79,57)	25 137 (20,43)

Частота застосування ЕА під час вагінальних пологів при певних ускладненнях (2023 р.), абс. число (%)

Ускладнення	Перша група, n=27 503	Друга група, n=22 214	p
Передчасні пологи у 22–25 тиж	82 (0,30)	28 (0,13)	<0,001
Передчасні пологи у 26–32 тиж	381 (1,39)	144 (0,65)	<0,001
Передчасні пологи у 32–37 тиж	1980 (2,81)	50 (1,71)	<0,001
Прееклампсія	453 (1,65)	617 (2,78)	<0,001
Цукровий діабет	737 (2,68)	744 (3,5)	<0,001
Рубець на матці	208 (0,76)	169 (0,76)	0,954
Сідничне передлежання плода	275 (1,00)	81 (0,36)	<0,001
Усього випадків	7810 (33,10)	15 786 (66,90)	

В акушерських стаціонарах з недостатньою кількістю пологів (0–300 пологів відповідно до Наказів МОЗ України від 19.10.2018 р. № 1881, від 31.10.2011 р. № 726 та від 06.02.2015 р. № 51) констатовано застосування ЕА при вагінальних пологах. Так, в акушерських стаціонарах з кількістю пологів 0–100 на рік метод ЕА для знеболювання пологів був застосований у 0,94%, в акушерських стаціонарах з кількістю пологів на рік 101–150 – в 1,04%, в акушерських стаціонарах з кількістю пологів 151–300 – в 1,62% випадків.

Тобто, в акушерських стаціонарах, у яких пологи не мали відбуватись за унормованими вітчизняними положеннями, доволі ризикований метод ЕА був застосований у 329 роділь, що становить високий ризик розвитку перинатальних несприятливих наслідків для матері та новонародженого без достатніх умов, у тому числі кадрового потенціалу, для забезпечення кваліфікованої медичної допомоги у разі виникнення ускладнень.

Зі збільшенням кількості пологів на рік у закладі збільшувалась й частка пологів з використанням ЕА. Не був проведений аналіз щодо необхідності застосування ЕА відповідно до визначення в Уніфікованому клінічному протоколі первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Фізіологічні пологи», затвердженого Наказом МОЗ України від 26.01.2022 р. № 170, стосовно зменшення больових відчуттів, яке може бути досягнуто застосуванням простих НММЗ, із детальним описом методик, а ЕА можна використовувати за бажанням вагітної з обов'язковим інформуванням її про те, що ЕА може бути пов'язана з більш тривалим другим періодом пологів та підвищеною ймовірністю вагінальних інструментальних пологів.

Проте можна припустити, що унормований підхід до пріоритетного НММЗ спеціалістами був застосований недостатньо, зокрема у 59,06% пологів в акушерських стаціонарах з кількістю пологів більше 3000. Наші дані підтверджують доведені результати досліджень вчених міжнародного рівня [11–26].

Патологічні чинники, зазначені у табл. 2, негативно впливають як на стан роділлі, так і на стан плода. Незважаючи на це, ЕА, що має додаткові ризики, застосована у 66,90% таких випадків (15 786 жінок), що не відповідає ні міжнародним, ні вітчизняним стандартам

медичної допомоги. Жодне із зазначених у табл. 2 ускладнень не є показанням до проведення ЕА.

Загальновідомо, що при передчасних пологах плід є незрілим, а тому більш уразливим до гіпоксичних станів або травм при затяжних пологах, які виникають внаслідок ЕА. Тобто штучне сприяння подовженню тривалості передчасних пологів значно підвищує ризик ускладнень у недоношеного новонародженого. Тим більше, що за передчасних пологів у зв'язку із малими розмірами плода больові відчуття мають значно нижчу інтенсивність, що також не спонукає до застосування ЕА [8, 9, 13]. Усупереч зазначеним даним в Україні спеціалістами застосована ЕА при передчасних пологах (див. табл. 2).

Прееклампсія є тяжким ускладненням пологів і вимагає активізації зусиль спеціалістів для розродження, тому що вичікувальна тактика щодо жінок з прееклампсією при доношеній вагітності пов'язана зі значними ризиками подальших ускладнень у матері та плода і з відсутністю для них якихось значних переваг [27]. Зважаючи на те, що ЕА впливає на подовження тривалості пологів та виникнення ризиків ускладнень у матері і плода при прееклампсії, застосування цього методу під час пологів не є пріоритетним. Виявлено, що 617 (2,78%) жінкам з прееклампсією застосовували ЕА, а 453 (1,65%) – не застосовували; $p < 0,001$.

Відсоток жінок з цукровим діабетом, яким застосували метод ЕА (3,5%), в 1,3 раза перевищує відсоток жінок з цукровим діабетом, яким не застосовували метод ЕА при вагінальних пологах (2,68%). Це свідчить про ставлення спеціалістів до методу ЕА як такому без урахування негативного впливу цукрового діабету на стан плода та додаткового доведеного негативного впливу ЕА на стан новонародженого.

Відсоток жінок з рубцем на матці у групі застосування ЕА дорівнює відсотку жінок з рубцем на матці у групі, де не застосовували ЕА (0,76%). За численними даними, використання ЕА у жінок з рубцем на матці є виправданим з огляду на її вплив на розслаблення м'язів, що знижує ризик загрози розриву матки.

Частота застосування методу ЕА у роділь із сідничним передлежанням плода нижча (0,36%) порівняно з показником групи жінок з сідничним передлежанням плода, яким цей метод не застосовували (1,0%), а саме

Частота несприятливих перинатальних наслідків при вагінальних пологах залежно від застосування або незастосування ЕА (2023 р.), абс. число (%)

Несприятливі наслідки	Перша група	Друга група	ВШ (95% ДІ)	p
Затяжні пологи	42 (0,15)	159 (0,72)	4,71 (3,35-6,62)	<0,001
Слабкість пологової діяльності	853 (3,10)	2250 (10,13)	3,52 (3,24-3,81)	<0,001
Стимуляція пологів	1234 (4,49)	2215 (9,97)	2,36 (2,19-2,53)	<0,001
Акушерські щипці + вакуум-екстракція плода	642 (2,33)	1377 (6,20)	2,76 (2,51-3,04)	<0,001
Вакуум-екстракція плода	22 (0,08)	23 (0,10)	1,29 (0,72-2,32)	0,385
Акушерські щипці	611 (2,22)	1329 (5,98)	2,80 (2,54-3,08)	<0,001
Розрив промежини II ст.	4436 (16,13)	4279 (19,26)	1,24 (1,18-1,29)	<0,001
Розрив промежини III–IV ст.	14 (0,05)	19 (0,09)	1,68 (0,84-3,35)	0,136
Розрив шийки матки	687 (2,5)	637 (2,87)	1,15 (1,03-1,28)	0,011
Розрив піхви	1433 (5,21)	1346 (6,06)	1,17 (1,08-1,26)	<0,001
Епізіотомія	2370 (8,62)	3080 (13,87)	1,71 (1,61-1,81)	<0,001
Затримка відокремлення плаценти	980 (3,56)	1036 (4,66)	1,32 (1,21-1,44)	<0,001
Післяпологова кровотеча	329 (1,20)	272 (1,22)	0,99 (0,84-1,15)	0,775
Дистоція плечиків	68 (0,25)	80 (0,36)	1,45 (1,05-2,02)	0,022
Дистрес плода	903 (3,28)	1289 (5,80)	1,81 (1,66-1,97)	<0,001

– на 64%. Біомеханізм вагінальних пологів з сідничним передлежанням плода потребує активного скоординування пологової діяльності, тому застосування ЕА із впливом на гальмування другого періоду пологів не є виправданим і потребує альтернативних методів знеболювання пологів, наприклад НММЗ.

Порівняльний аналіз частоти виникнення ускладнень при вагінальних пологах, під час яких використовували метод ЕА, наведено у табл. 3.

Найчастіше виникали такі види ускладнень: затяжні пологи – на 79,2%, слабкість пологової діяльності – на 69,4%, дистоція шийки матки – на 30,6%, акушерські щипці + вакуум-екстракція плода – на 62,4%, вакуум-екстракція плода – на 20%, акушерські щипці – на 62,9%, дистрес плода – на 43,4%, розрив промежини II ст. – на 16,3%, розрив промежини III–IV ст. – на 44,4%, розрив шийки матки – на 12,9%, розрив піхви – на 14,0%, індукція пологів – на 49,8%, стимуляція пологів – на 55,0%, затримка відокремлення плаценти – на 23,6%, епізіотомія – на 37,9%, екстрений кесарів розтин – на 95,8%.

Як свідчать результати досліджень, представлених у табл. 3, застосування ЕА достовірно збільшує шанси жінки щодо виникнення таких несприятливих наслідків під час вагінальних пологів: затяжні пологи (ВШ 4,71), слабкість пологової діяльності (ВШ 3,52), стимуляція пологів (ВШ 2,36), інструментальні вагінальні пологи (ВШ 2,76), розрив промежини II ст. (ВШ 1,24), розрив шийки матки (ВШ 1,15), розрив піхви (ВШ 1,17), епізіотомія (ВШ 1,71), затримка відокремлення плаценти (ВШ 1,32). Кількість жінок, які мали післяпологову кровотечу, у досліджуваних групах була майже однаковою.

Отримані дані підтверджують результати рандомізованих досліджень [2–27], що ЕА є ризиком для пологів і негативно впливає на стан плода. Необхідно відзначити, що дистрес плода майже у 2 рази частіше

виникає під час пологів із застосуванням ЕА. Надзвичайно підвищується рівень оперативних втручань: акушерські щипці, вакуум-екстракція, екстрений кесарів розтин і пов'язаний з цим пологовий травматизм. А у 1377 випадках із застосуванням ЕА було проведено розродження з використанням одночасно акушерських щипців і вакуум-екстракції плода, що свідчить про неправильне ведення пологів.

Тому упродовж останнього десятиліття зростає увага науковців до досліджень, що вивчають роль додаткових та альтернативних підходів (ДАП) щодо послаблення болю під час пологів [28]. ДАП має більш значну поширеність серед жінок репродуктивного віку [29]. Використання цього втручання під час пологів досить поширене, як свідчить опитування, проведене в Австралії, з повідомленим рівнем 75%. Додаткова та альтернативна медицина – це термін, який використовується Національним центром додаткової та інтегративної медицини США для позначення низки практик, які можна застосовувати разом із традиційною та усталеною медичною допомогою (додаткова) або як заміна їй (альтернативна) [30–43], а саме – ефективні НММЗ для зменшення болю під час пологів.

Немедикаментозні підходи до усунення болю мають багато переваг для породіль. Вибір методів знеболювання повинен бути орієнтований на пацієнта. Кожна жінка має свої потреби та вподобання, і це слід враховувати у процесі прийняття рішень. Однак ефективність НММЗ відрізняється серед жінок через індивідуальні переваги, освітній статус, рівність, культуру та клінічні умови [44–46].

Зростаюча кількість досліджень продемонструвала, що безперервна підтримка під час пологів суттєво зменшує число медичних втручань, потребу у РРМ та оперативних пологах [19]. Для розроблення ефективних стратегій подолання та отримання необхідних

знань і навичок щодо застосування цих методів необхідно здійснити підготовку кадрів та членів родини [47, 48].

У мета-аналізі [49] оцінювали ефективність різних НММЗ: його результати продемонстрували, що точковий масаж, ароматерапія та масаж мали найвищу ефективність у зменшенні лабораторного болю порівняно зі стандартним лікуванням. Рангові ймовірнісні тести щодо зменшення інтенсивності болю під час пологів підтвердили, що ароматерапія, точковий масаж і транскутантна електрична стимуляція мають найвищий рейтинг з імовірністю 35, 31 і 15% відповідно [49].

Доведено [50], що благотворний вплив аромату виходить за межі пологового болю, в іншому дослідженні [51] встановлено, що аромат ефективно зменшує інтенсивність болю під час пологів і демонструє тенденцію до скорочення їхньої загальної тривалості. Йога посіла перше місце у скороченні тривалості першого періоду пологів. У той час як точковий масаж, масаж і йога зменшили тривалість другого періоду пологів.

У систематичному огляді [52] досліджено сильні сторони багатьох НММЗ у зменшенні пологового болю на першому етапі та порівняння їхніх ефектів. Його результати підтверджують, що масаж, пологовий м'яч, точковий масаж і відволікання значно впливали ($p=0,001$) на зменшення інтенсивності болю під час пологів. Багато з цих методів ефективно мінімізують інтенсивність пологового болю.

Зростає кількість доказів щодо плюсів застосування НММЗ під час пологів, що має значні переваги на практиці [53].

НММЗ має кращий профіль безпеки, ніж ММЗ. Однією з головних переваг нефармакологічних методів є зменшення потенційних побічних ефектів, пов'язаних із медикаментозними втручаннями [54]. Відомо, що такі стратегії, як включення контрольованих рухів і підтримання вертикальної пози, сприяють комфортному положенню плода та підвищують ефективність скорочень матки, тим самим сприяючи швидкому перебігу пологів [55].

Техніки НММЗ, такі, як дихальні вправи, масаж, занурення у воду та методи релаксації, створюють спокійну та розслаблену обстановку, таким чином зменшуючи стрес і пов'язані з ним наслідки у роділлі та плода. Крім того, вони, як правило, зменшують кількість термінових та оперативних втручань та спонукають жінок надавати перевагу природним пологам [56,57].

Занурення у воду значно зменшувало крововтрату під час пологів; ефект був опосередкований покращенням кровообігу та підтриманням стабільності серцево-судинної системи [58]. Доведено, що такі фізичні прийоми, як масаж, зміна позиції та контрольовані рухи, знижують ризик розривів піхви. Це сприяє швидкому та ефективному післяпологовому відновленню [59].

Ще однією перевагою є підвищене задоволення від пологів; дослідження демонструють, що жінки, які використовують НММЗ, повідомляють про біль-

шу задоволеність досвідом пологів [60]. НММЗ мають першочергове значення для запобігання та зменшення вираженості післяпологової депресії. Сприяючи розслабленню та покращуючи емоційне благополуччя протягом усього процесу пологів, ці втручання мають потенціал позитивно впливати на психічне здоров'я жінки у післяпологовий період. Музична терапія може сприяти позитивному досвіду пологів, тим самим потенційно знижуючи частоту депресії [61].

Недостатні знання та розуміння серед медичних працівників, неадекватна підготовка та обмежені ресурси разом перешкоджають включенню НММЗ до методів акушерської допомоги. Крім того, переважаюча тенденція пріоритетності фармакологічних втручань ще більше зумовлює неналежне впровадження НММЗ. Багато жінок можуть не мати достатніх знань щодо НММЗ [62, 63].

Деякі культури можуть вважати використання ліків під час пологів необхідним, що ускладнює жінкам вибір альтернативних методів [23]. Це підкреслює необхідність фундаментальної зміни парадигм охорони здоров'я, визначення пріоритетів та повну інтеграцію НЗМ з метою покращення досвіду пологів для жінки. Підтримка та заохочення з боку медичного персоналу мають вирішальне значення для здатності жінки успішно використовувати НММЗ [64].

Підводячи підсумок, можна констатувати, що немедикаментозні знеболювальні втручання мають численні переваги за наявності пологових ускладнень. Ефективне впровадження їх у практику потребує розроблення комплексного підходу, включаючи покращення освіти та підтримки жінок, доступності ресурсів та сприяння поширенню знань щодо НММЗ серед постачальників медичних послуг.

ВИСНОВКИ

Застосування епідуральної аналгезії (ЕА) достовірно збільшує шанси жінки мати затяжні пологи (ВШ 4,71; $p<0,001$), слабкість пологової діяльності (ВШ 3,52; $p<0,001$), стимуляцію пологів (ВШ 2,36; $p<0,001$), інструментальні вагінальні пологи (ВШ 2,76; $p<0,001$), розрив промежини II ст. (ВШ 1,24; $p<0,001$), розрив шийки матки (ВШ 1,15; $p=0,011$), розрив піхви (ВШ 1,17; $p<0,001$), епізіотомію (ВШ 1,71; $p<0,001$), затримку відокремлення плаценти (ВШ 1,32; $p<0,001$) та дистрес плода (ВШ 1,8; $p<0,001$).

Отримані результати свідчать про необхідність зваженого підходу до застосування ЕА, ґрунтуючись на перевагах і ризиках для жінки та плода. Застосування немедикаментозних методів знеболювання (НММЗ) має багатообіцяючу альтернативу, потенційно поліпшуючи досвід пологів, зменшуючи побічні ефекти та покращуючи результати як для матерів, так і для дітей. Ці методи використовують природні механізми боротьби з болем та сприяють розслабленню, комфорту, зменшенню тривожності та підвищенню задоволеності пологами. Крім того, вони забезпечують додаткову перевагу щодо мінімальних побічних ефектів і ризиків, що робить їх привабливим варіантом для більшості жінок.

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: zhyłka.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

Ковальова Олена Михайлівна – д-р мед. наук, проф., головний спеціаліст, Департамент стратегії універсального охоплення населення медичними послугами, Національна служба здоров'я України, м. Київ; тел.: (050) 578-64-36. *E-mail: kovalova.olena@gmail.com*
ORCID: 0000-0002-4007-1749

Дудник Світлана Валеріївна – д-р мед. наук, директорка, Департамент стратегії універсального охоплення населення медичними послугами, Національна служба здоров'я України, м. Київ; тел.: (095) 528-82-73. *E-mail: sv.dudnik@ukr.net*
ORCID: 0000-0002-7012-424X

Прищепя Андрій Петрович – канд. мед. наук, докторант, кафедра акушерства, гінекології та перинатології, Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ; тел.: (050) 562-88-80. *E-mail: prandrew123@yahoo.com*
ORCID: 0009-0008-0246-581X

Щедров Андрій Олександрович – канд. мед. наук, доц., кафедра акушерства, гінекології, онкогінекології та ендоскопії, Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна; тел.: (050) 580-09-76. *E-mail: retuash@email.ua*
ORCID: 0000-0002-4979-5890

Information about the authors

Zhyłka 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: zhyłka.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

Kovalova Olena M. – MD, PhD, DSc, Professor, Chief Specialist, Department of Universal Health Coverage Strategy, National Health Service of Ukraine, Kyiv; tel.: (050) 578-64-36. *E-mail: kovalova.olena@gmail.com*
ORCID: 0000-0002-4007-1749

Dudnyk Svitlana V. – MD, PhD, DSc, Director of the Department of Universal Health Coverage Strategy, National Health Service of Ukraine, Kyiv; tel.: (095) 528-82-73. *E-mail: sv.dudnik@ukr.net*
ORCID: 0000-0002-7012-424X

Prishchepa Andrii P. – MD, PhD, Doctoral Student, Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv; tel.: (050) 562-88-80. *E-mail: prandrew123@yahoo.com*
ORCID: 0009-0008-0246-581X

Shchedrov Andrii O. – MD, PhD, Associate Professor, Department of Obstetrics, Gynecology, Oncogynecology and Endoscopy, V. N. Karazin Kharkiv National University, tel.: (050) 580-09-76. *E-mail: retuash@email.ua*
ORCID: 0000-0002-4979-5890

ПОСИЛАННЯ

- Lisniy II, Zakalska KA, Bielka KY. Assessment of effectiveness of epidural anesthesia and analgesia with dexmedetomidine in colorectal surgery in patients with cancer [Internet]. *PMJUA*. 2016;1(1). Available from: <https://painmedicine.org.ua/index.php/pnmdcn/article/view/7>.
- Doula.link. Epidural anesthesia: risks for mother and baby. "The hidden risks of epidurals" [Internet]. 2018. Available from: <https://doula.link/2018/05/23/epidural/>.
- G Herrera-Gómez A, De Luna-Bertos E, Ramos-Torrecillas J, Ocaña-Peinado FM, Ruiz C, García-Martínez O. Risk Assessments of Epidural Analgesia During Labor and Delivery. *Clin Nurs Res*. 2018;27(7):841-52. doi: 10.1177/1054773817722689.
- Ghidini A, Vanasche K, Cacace A, Cacace M, Fumagalli S, Locatelli A. Side effects from epidural analgesia in laboring women and risk of cesarean delivery. *AJOG Glob Rep*. 2023;4(1):100297. doi: 10.1016/j.xagr.2023.100297.
- Zeng H, Guo F, Lin B, Liu L, Wei W, He P, et al. The effects of epidural analgesia using low-concentration local anesthetic during the entire labor on maternal and neonatal outcomes: a prospective group study. *Arch Gynecol Obstet*. 2020;301(5):1153-8. doi: 10.1007/s00404-020-05511-8.
- Heesen M, Böhmer J, Klöhr S, Hofmann T, Rossaint R, Straube S. The effect of adding a background infusion to patient-controlled epidural labor analgesia on labor, maternal, and neonatal outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Anesth Analg*. 2015;121(1):149-58. doi: 10.1213/ANE.0000000000000743.
- Nori W, Kassim MAK, Helmi ZR, Pantazi AC, Brezeanu D, Brezeanu AM, et al. Non-Pharmacological Pain Management in Labor: A Systematic Review. *J Clin Med*. 2023;12(23):7203. doi: 10.3390/jcm12237203.
- Callahan EC, Lee W, Aleshi P, George RB. Modern labor epidural analgesia: implications for labor outcomes and maternal-fetal health. *Am J Obstet Gynecol*. 2023;228(5S):1260-9. doi: 10.1016/j.ajog.2022.06.017.
- Zipursky JS, Gomes T, Everett K, Calzavara A, Paterson JM, Austin PC, et al. Maternal opioid treatment after delivery and risk of adverse infant outcomes: population based cohort study. *BMJ*. 2023;380:e074005. doi: 10.1136/bmj-2022-074005.
- Halliday L, Nelson SM, Kearns RJ. Epidural analgesia in labor: A narrative review. *Int J Gynaecol Obstet*. 2022;159(2):356-64. doi: 10.1002/ijgo.14175.
- Zuarez-Easton S, Erez O, Zafran N, Carmeli J, Garmi G, Salim R. Pharmacologic and nonpharmacologic options for pain relief during labor: an expert review. *Am J Obstet Gynecol*. 2023;228(5S):1246-59. doi: 10.1016/j.ajog.2023.03.003.
- Siyoun M, Mekonnen S. Labor pain control and associated factors among women who gave birth at Leku primary hospital, southern Ethiopia. *BMC Res Notes*. 2019;12(1):619. doi: 10.1186/s13104-019-4645-x.
- Boselli E, Hopkins P, Lamperti M, Estèbe JP, Fuzier R, Biasucci DG, et al. European Society of Anaesthesiology and Intensive Care Guidelines on Peri-Operative Use of Ultrasound for Regional Anaesthesia (PERSEUS Regional Anaesthesia): Peripheral Nerves Blocks and Neuraxial Anaesthesia. *Eur J Anaesthesiol*. 2021;38:219-50. doi: 10.1097/EJA.0000000000001383.
- Beigi SM, Valiani M, Alavi M, Mo-hamadiri S. The relationship between attitude toward labor pain and length of the first, second, and third stages in primigravida women. *J Educ Health Promot*. 2019;8:130. doi: 10.4103/jehp.jehp_4_19.
- Komariah N, Wahyuni S. The Relation Between Labor Pain with Maternal Anxiety. In: *Proceedings of the First International Conference on Health, Social Sciences and Technology (ICoHSST 2020)*. Volume 521. 2020 Oct 20-21; Palembang. Palembang; 2020. p. 201-06. doi: 10.2991/assehr.k.210415.043.
- Smith CA, Levett KM, Collins CT, Armour M, Dahlen HG, Suganuma M. Relaxation techniques for pain management in labour. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;3(3):CD009514. doi: 10.1002/14651858.CD009514.pub2.
- Cook K, Loomis C. The Impact of Choice and Control on Women's Childbirth Experiences. *J Perinat Educ*. 2012;21(3):158-68. doi: 10.1891/1058-1243.21.3.158.
- Lunda P, Minnie CS, Benadé P. Women's experiences of continuous support

- during childbirth: a meta-synthesis. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2018;18(1):167. doi: 10.1186/s12884-018-1755-8.
19. Stjernholm YV, Charvalou PDS, Bergdahl O, Vlastic T, Petersson M. Continuous Support Promotes Obstetric Labor Progress and Vaginal Delivery in Primiparous Women - A Randomized Controlled Study. *Front Psychol*. 2021;12:582823. doi: 10.3389/fpsyg.2021.582823.
20. Makvandi S, Mirzaijabadi K, Tehrani N, Esmily H, Mirteimoori M. The Effect of Normal Physiologic Childbirth on Labor Pain Relief: an Interventional Study in Mother-Friendly Hospitals. *Maedica (Bucur)*. 2018;13(4):286-93. doi: 10.26574/maedica.2018.13.4.286.
21. Hoffmann L, Hilger N, Barse R. The Mindset of Birth Predicts Birth Outcomes: Evidence from a Prospective Longitudinal Study. *Eur J Soc Psychol*. 2023;53:857-71. doi: 10.1002/ejsp.2940.
22. Whitburn LY, Jones LE, Davey MA, McDonald S. The nature of labour pain: An updated review of the literature. *Women Birth*. 2019;32(1):28-38. doi: 10.1016/j.wombi.2018.03.004.
23. Navarro-Prado S, Sánchez-Ojeda MA, Marmolejo-Martín J, Kapravelou G, Fernández-Gómez E, Martín-Salvador A. Cultural influence on the expression of labour-associated pain. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2022;22(1):836. doi: 10.1186/s12884-022-05173-1.
24. Yaya BF, Kabore CP, Barro S, Zerbo R, Tiendrebeogo S, Hanson C, et al. Women's and health providers' perceptions of companionship during labor and childbirth: a formative study for the implementation of WHO companionship model in Burkina Faso. *Reprod Health*. 2023;20(1):46. doi: 10.1186/s12978-023-01597-w.
25. World Health Organization. Companion of Choice during Labour and Childbirth for Improved Quality of Care; No. 4 [Internet]. Geneva: WHO; 2020. 7 p. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-SRH-20-13>.
26. Halliday L, Nelson SM, Kearns RJ. Epidural analgesia in labor: A narrative review. *Int J Gynaecol Obstet*. 2022;159(2):356-64. doi: 10.1002/ijgo.14175.
27. World Health Organization. WHO recommendations for prevention and treatment of pre-eclampsia and eclampsia. ISBN 978 92 4 454833 2 (NLM classification: WQ 215) [Internet]. Geneva: WHO; 2014. 48 p. Available from: 9789244548332_rus.pdf;jsessionid=B8F539023819D6D794CD8FBD18BC2F93 (who.int).
28. Smith CA, Shewamene Z, Galbally M, Schmiech V, Dahlen H. The effect of complementary medicines and therapies on maternal anxiety and depression in pregnancy: A systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord*. 2019;245:428-39. doi: 10.1016/j.jad.2018.11.054.
29. Hossenli SF, Pilevarzadeh M, Vazirinasab H. Non-Pharmacological Strategies on Pain Relief During Labor. *Biosci Biotechnol Res Asia*. 2016;13:701-06. <http://dx.doi.org/10.13005/bbra/2087>.
30. Fjær EL, Landet ER, McNamara CL, Ekemo TA. The use of complementary and alternative medicine (CAM) in Europe. *BMC Complement Med Ther*. 2020;20(1):108. doi: 10.1186/s12906-020-02903-w.
31. Madden K, Middleton P, Cyna AM, Matthewson M, Jones L. Hypnosis for pain management during labour and childbirth. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;2016(5):CD009356. doi: 10.1002/14651858.CD009356.pub3.
32. Downe S, Finlayson K, Melvin C, Spiway H, Ali S, Diggle P, et al. Self-hypnosis for intrapartum pain management in pregnant nulliparous women: a randomised controlled trial of clinical effectiveness. *BJOG*. 2015;122(9):1226-34. doi: 10.1111/1471-0528.13433.
33. McLaren H, Patmisari E, Hamiduzzaman M, Jones M, Taylor R. Respect for Religiosity: Review of Faith Integration in Health and Wellbeing Interventions with Muslim Minorities. *Religions*. 2021;12:692. doi: 10.3390/rel12090692.
34. Desmawati, Kongsuwan W, Chatchawet W. Effect of Nursing Intervention Integrating an Islamic Praying Program on Labor Pain and Pain Behaviors in Primiparous Muslim Women. *Iran J Nurs Midwifery Res*. 2019;24(3):220-26. doi: 10.4103/ijnmr.ijnmr.36.18.
35. Kocak MY, Göçen NN, Akin B. The Effect of Listening to the Recitation of the Surah Al-Inshirah on Labor Pain, Anxiety and Comfort for Muslim Women: A Randomized Controlled Study. *J Relig Health*. 2022;61(4):2945-59. doi: 10.1007/s10943-021-01356-w.
36. Abdollahian S, Ghavi F, Abdollahifard S, Sheikhan F. Effect of dance labor on the management of active phase labor pain & clients' satisfaction: a randomized controlled trial study. *Glob J Health Sci*. 2014;6(3):219-26. doi: 10.5539/gjhs.v6n3p219.
37. Akin B, Saydam BK. The effect of labor dance on perceived labor pain, birth satisfaction, and neonatal outcomes. *Explore (NY)*. 2020;16(5):310-7. doi: 10.1016/j.explore.2020.05.017.
38. Tabatabaeichehr M, Mortazavi H. The Effectiveness of Aromatherapy in the Management of Labor Pain and Anxiety: A Systematic Review. *Ethiop J Health Sci*. 2020;30(3):449-58. doi: 10.4314/ejhs.v30i3.16.
39. Tanvisut R, Traisrisilp K, Tongsong T. Efficacy of aromatherapy for reducing pain during labor: a randomized controlled trial. *Arch Gynecol Obstet*. 2018;297(5):1145-50. doi: 10.1007/s00404-018-4700-1.
40. Hamdamin S, Nazarpour S, Simbar M, Hajian S, Mojab F, Talebi A. Effects of aromatherapy with *Rosa damascena* on nulliparous women's pain and anxiety of labor during first stage of labor. *J Integr Med*. 2018;16(2):120-5. doi: 10.1016/j.joim.2018.02.005.
41. Traverzim MA, Sobral APT, Fernandes KPS, de Fátima Teixeira Silva D, Pavani C, et al. The Effect of Photobiomodulation on Analgesia During Childbirth: A Controlled and Randomized Clinical Trial. *Photobiomodul Photomed Laser Surg*. 2021;39(4):265-71. doi: 10.1089/photob.2020.4976.
42. Traverzim MADS, Makabe S, Silva DFT, Pavani C, Bussadori SK, Fernandes KSP, et al. Effect of led photobiomodulation on analgesia during labor: Study protocol for a randomized clinical trial. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(25):e11120. doi: 10.1097/MD.00000000000011120.
43. Akbaş P, Özkan Şat S, Yaman Sözbir Ş. The Effect of Holistic Birth Support Strategies on Coping With Labor Pain, Birth Satisfaction, and Fear of Childbirth: A Randomized, Triple-Blind, Controlled Trial. *Clin Nurs Res*. 2022;31(7):1352-61. doi: 10.1177/10547738221103329.
44. Bohren MA, Hofmeyr GJ, Sakala C, Fukuza RK, Cuthbert A. Continuous support for women during childbirth. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;7(7):CD003766. doi: 10.1002/14651858.CD003766.pub6.
45. Parthasarathy S, Ravishankar M, Hemanthkumar VR. Reported Pain During Labour - A Qualitative Study of Influencing Factors among Parturient During Confinement in Private or Government Hospital. *J Clin Diagn Res*. 2016;10(3):UC01-3. doi: 10.7860/JCDR/2016/16754.7343.
46. Smith CA, Levett KM, Collins CT, Dahlen HG, Ee CC, Suganuma M. Massage, reflexology and other manual methods for pain management in labour. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;3(3):CD009290. doi: 10.1002/14651858.CD009290.pub3.
47. Parthasarathy S, Ravishankar M, Hemanthkumar VR. Reported Pain During Labour - A Qualitative Study of Influencing Factors among Parturient During Confinement in Private or Government Hospital. *J Clin Diagn Res*. 2016;10(3):UC01-3. doi: 10.7860/JCDR/2016/16754.7343.
48. Gourounti K, Sarantaki A, Dafnou ME, Hadjigeorgiou E, Lykeridou A, Middleton N. A qualitative study of assessing learning needs and digital health literacy in pregnancy: Baby Buddy Forward Greek findings. *Eur J Midwifery*. 2022;6:55. doi: 10.18332/ejm/150770.
49. Hu Y, Lu H, Huang J, Zang Y. Efficacy and safety of non-pharmacological interventions for labour pain management: A systematic review and Bayesian network meta-analysis. *J Clin Nurs*. 2021;30(23-24):3398-414. doi: 10.1111/jocn.15865.
50. Li Lira LCS, Amorim MM, Delgado A, de Oliveira Menezes M, Takemoto MLS. Concerning the article 'aromatherapy intervention on anxiety and pain during first stage labour in nulliparous women: a systematic review and meta-analysis'. *J Obstet Gynaecol*. 2021;41(7):1180. doi: 10.1080/01443615.2020.1837758.
51. Chen SF, Wang CH, Chan PT, Chiang HW, Hu TM, Tam KW, et al. Labour pain control by aromatherapy: A meta-analysis of randomised controlled trials. *Women Birth*. 2019;32(4):327-35. doi: 10.1016/j.wombi.2018.09.010.
52. Melillo A, Maiorano P, Rachedi S, Caggianese G, Gragnano E, Gallo L, et al. Labor Analgesia: A Systematic Review and Meta-Analysis of Non-Pharmacological Complementary and Alternative Approaches to Pain during First Stage of Labor. *Crit Rev Eukaryot Gene Expr*. 2022;32(2):61-89. doi: 10.1615/CritRevEukaryotGeneExpr.2021039986.
53. Thomson G, Feeley C, Moran VH, Downe S, Oladapo OT. Women's experiences of pharmacological and non-pharmacological pain relief methods for labour and childbirth: a qualitative systematic review. *Reprod Health*. 2019;16(1):71. doi: 10.1186/s12978-019-0735-4.
54. Chang CY, Gau ML, Huang CJ, Cheng HM. Effects of non-pharmacological coping strategies for reducing labor pain: A systematic review and network meta-analysis. *PLoS One*. 2022;17(1):e0261493. doi: 10.1371/journal.pone.0261493.
55. Biana CB, Cecagno D, Porto AR, Cecagno S, Marques VA, Soares MC. Non-pharmacological therapies applied in pregnancy and labor: an integrative review. *Revista da Escola de Enfermagem da U S P*. 2021;55:e03681. doi: 10.1590/s1980-220x2019019703681.
56. Leutenegger V, Grylka-Baesclin S, Wieber F, Daly D, Pehlke-Milde J. The effectiveness of skilled breathing and relaxation techniques during antenatal education on maternal and neonatal outcomes: a systematic review. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2022;22(1):856. doi: 10.1186/s12884-022-05178-w.
57. Hassan WNM, Shallal F, Roomi AB. Prediction of Successful Induction of Labor Using Ultrasonic Fetal Parameters. *Cur Women Health Res*. 2021;18:134-9. doi: 10.2174/1573404817666210105151803.
58. Carter HH, Spence AL, Pugh CJ, Ainslie P, Naylor LH, Green DJ. Cardiovascular responses to water immersion in humans: impact on cerebral perfusion. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2014;306(9):R636-40. doi: 10.1152/ajp-regu.00516.2013.
59. Ugwu EO, Iferikigwe ES, Obi SN, Eleje GU, Ozumba BC. Effectiveness of antenatal perineal massage in reducing perineal trauma and post-partum morbidities: A randomized controlled trial. *J Obstet Gynaecol Res*. 2018;44(7):1252-8. doi: 10.1111/jog.13640.
60. Heim MA, Makuch MY. Pregnant women's knowledge of non-pharmacological techniques for pain relief during childbirth. *Eur J Midwifery*. 2022;6:5. doi: 10.18332/ejm/145235.
61. Shang J, Dolikun N, Tao X, Zhang P, Woodward M, Hackett ML, et al. The effectiveness of postpartum interventions aimed at improving women's mental health after medical complications of pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2022;22(1):809. doi: 10.1186/s12884-022-05084-1.
62. Boateng EA, Kumi LO, Diji AK. Nurses and midwives' experiences of using non-pharmacological interventions for labour pain management: a qualitative study in Ghana. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2019;19(1):168. doi: 10.1186/s12884-019-2311-x.
63. Pietrzak J, Mędrzycka-Dąbrowska W, Wróbel A, Grzybowska ME. Women's Knowledge about Pharmacological and Non-Pharmacological Methods of Pain Relief in Labour. *Healthcare (Basel)*. 2023;11(13):1882. doi: 10.3390/healthcare11131882.
64. Maillefer F, de Labrusse C, Cardia-Vonèche L, Hohlfeld P, Stoll B. Women and healthcare providers' perceptions of a midwife-led unit in a Swiss university hospital: a qualitative study. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2015;15:56. doi: 10.1186/s12884-015-0477-4. Quiaie.

Стаття надійшла до редакції 01.02.2024. – Дата першого рішення 06.02.2024. – Стаття подана до друку 14.03.2024

Оцінка хронометричних показників швидкості початку терапевтичного ефекту та профілактика рецидивів комплексною фітотерапією пацієнтів з гострим неускладненим циститом

О. Д. Нікітін, В. С. Грицай, Я. М. Клименко, П. О. Самчук, Г. Д. Резніков, М. О. Ясинецький, О. Ю. Красюк

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

Інфекції сечових шляхів (ІСШ) – значна проблема громадського здоров'я. З кожним роком ситуація ускладнюється через високий рівень рецидивів та зростання резистентності серед населення.

Результати досліджень свідчать, що від бактеріального ураження сечового тракту щороку страждає близько 150 млн людей, у США щороку реєструють близько 6 млн звернень до лікаря з приводу ІСШ, з яких понад 2 млн пов'язані з циститом. В Україні ІСШ посідають перше місце серед усіх урологічних захворювань, щорічно вперше реєструють понад 170 тис. хворих на цистит. У 20% дівчат віком до 20 років виникає принаймні один епізод гострого циститу, у 25–40% жінок після епізоду гострого циститу протягом року відбувається рецидив. Лікування циститу залежить від впливу багатьох факторів, до яких належать: вік, стать, стан імунної системи, наявність рецидивів, урологічних патологій, тяжкість захворювання та ризик розвитку множинної лікарської стійкості. З метою запобігання розвитку антибіотикорезистентності для тривалої профілактики епізодів рецидивного циститу рекомендується застосовувати комбіновані фітопрепарати.

Мета дослідження: оцінювання ефективності використання запропонованого препарату рослинного походження у комплексному лікуванні і профілактиці рецидивів у пацієнтів з гострим неускладненим циститом та хронометрією початку дії препарату при монотерапії.

Матеріали та методи. Дослідження проведено у пацієнтів з гострим неускладненим циститом. До основної групи увійшли 40 пацієнтів, яким призначали антибактеріальну терапію у формі однократного вживання 3 г фосфоміцину трометамолу per os або сульфаметоксазолу/триметоприму 400 мг/80 мг по 2 таблетки двічі на день протягом 5 днів у комбінації з фітопрепаратом (комбінація лікарських рослинних компонентів трави золототисячника, кореня любистка лікарського та листя розмарину) по 1 таблетці 3 рази на день протягом 3 міс. Пацієнти групи порівняння (40 осіб) отримували тільки антибактеріальну терапію.

Ефективність лікування та побічну дію оцінювали через 10 днів після його початку. Визначення наявності та частоти виникнення рецидивів захворювання проводили через 3 та 6 міс після його початку. На другому етапі дослідження оцінювали ефективність застосування фітопрепарату для профілактики рецидиву циститу і купірування перших його ознак.

За появи перших ознак рецидиву захворювання у термін до 6 міс після завершення первинного курсу пацієнтам обох груп було рекомендовано одразу розпочати вживання фітопрепарату по 1 таблетці тричі на день. Для визначення швидкості початку фармацевтичної дії препарату кожному пацієнту для заповнення було запропоновано анкету щодо хронометрії зменшення або зникнення симптомів.

Результати. Після завершення лікування позитивний ефект відзначали у 38 (95,0%) хворих основної групи та 37 (92,5%) – групи порівняння, лейкоцитурія припинилась у 39 (97,5%) і 38 (95,0%) пацієнтів відповідно, дизурія – у 37 (92,5%) і 38 (95,0%) відповідно. Дія запропонованого препарату рослинного походження максимально проявилась стосовно зниження частоти рецидивування циститу, що має вагомое клінічне значення.

Цілково зрозуміло, що за виникнення спорадичного епізоду гострого циститу своєчасна і ефективна антибіотикотерапія є самодостатньою і відповідно маскує ефект фітотерапії. Вживання запропонованого препарату рослинного походження протягом 3 міс забезпечує тривалу санацію нижніх сечових шляхів за рахунок акваретичної та протимікробної дії фітопрепарату і запобігає рецидиву захворювання.

Висновки. Використання запропонованого препарату рослинного походження у складі комбінованої терапії у пацієнтів з гострим неускладненим циститом продемонстрував свою ефективність у 95,0% хворих. Призначення запропонованого препарату рослинного походження унеможливило виникнення рецидивів у 97,5% хворих, що дозволяє рекомендувати його до застосування з метою профілактики рецидивів захворювання.

Використання запропонованого препарату рослинного походження сприяє зменшенню відчуття неповного спорожнення сечового міхура, починаючи з $62,9 \pm 17,0$ хв, та зникненню полакіурії – на $179,7 \pm 23,0$ хв, що дозволяє швидко оцінити ефективність фітотерапії і, у разі потреби, своєчасно її посилити.

Ключові слова: гострий неускладнений цистит, інфекції сечових шляхів, фітотерапія.

Assessment of chronometric indicators of the speed of the onset therapeutic effect and prevention of recurrences by using complex phytotherapy in patients with acute uncomplicated cystitis**O. D. Nikitin, V. S. Hrytsai, Ya. M. Klymenko, P. O. Samchuk, H. D. Reznikov, M. O. Yasynetskyi, O. Yu. Krasiuk**

Urinary tract infections (UTIs) are a significant public health problem. Every year the situation becomes more complicated due to the high rate of recurrence and the growth of resistance among the population.

Research results show that about 150 million people suffer from bacterial infections of the urinary tract every year, and about 6 million visits to the doctor about UTIs are registered in the US every year, of which more than 2 million are related to cystitis. In Ukraine, UTIs rank first among all urological diseases, more than 170,000 cystitis patients are registered annually for the first time. 20% of girls till 20 years old have at least one episode of acute cystitis, and 25–40% of women experience a recurrent episode within a year after an episode of acute cystitis.

Treatment of cystitis depends on the influence of many factors, which include: age, gender, state of the immune system, recurrences, urological pathologies, severity of the disease and the risk of developing multiple drug resistance. For the prevention of the antibiotic resistance development, it is recommended to use combined herbal preparations for long-term prevention of episodes of recurrent cystitis.

The objective: to evaluate the effectiveness of the use of the proposed herbal preparation in the complex treatment and prevention of recurrence in patients with acute uncomplicated cystitis and the chronometry of the onset of action of the drug in monotherapy.

Materials and methods. The study was included the patients with acute uncomplicated cystitis. The main group involved 40 persons who were prescribed antibacterial therapy in the form of a single use of fosfomycin trometamol 3 g per os or sulfamethoxazole/trimethoprim 400 mg/80 mg 2 tablets twice a day for 5 days in combination with a herbal preparation (a combination of medicinal plant components of centaury herb, lovage root and rosemary leaves) 1 tablet 3 times a day for 3 months. Patients of the comparison group (40 subjects) received only antibacterial therapy.

Treatment effectiveness and side effects were evaluated 10 days after its initiation. Determination of the presence and frequency of recurrence of the disease was carried out 3 and 6 months after its onset. At the second stage of the study, the effectiveness of the use of the herbal preparation was evaluated as a prevention of recurrence of cystitis and relief of its first signs.

At the appearance of the first signs of recurrence of the disease within 6 months after the end of the primary course, patients of both groups were recommended to immediately start using the herbal preparation, 1 tablet three times a day. To determine the speed of the onset of the pharmaceutical action of the drug, each patient was asked to fill out a questionnaire regarding the chronometry of the reduction or disappearance of symptoms.

Results. After completion of treatment, a positive effect was observed in 38 (95.0%) patients of the main group and 37 (92.5%) of the comparison group, leukocyturia stopped in 39 (97.5%) and 38 (95.0%) patients, respectively, dysuria – in 37 (92.5%) and 38 (95.0%), respectively. The effect of the proposed herbal preparation was maximally manifested in reducing the rate of recurrence of cystitis, which has important clinical significance.

It is quite clear that for the occurrence of a sporadic episode of acute cystitis, timely and effective antibiotic therapy is self-sufficient and accordingly hides the effect of phytotherapy. Use of the proposed herbal preparation for 3 months provides long-term rehabilitation of the lower urinary tract due to the aquaretic and antimicrobial effect of the herbal preparation and prevents the recurrence of the disease.

Conclusions. The use of the proposed herbal preparation as part of combined therapy in patients with acute uncomplicated cystitis demonstrated its effectiveness in 95.0% of patients. The appointment of the proposed drug of plant origin prevents the occurrence of recurrence in 97.5% of patients, which allows us to recommend it for use in order to prevent relapses of the disease. The use of the proposed preparation of herbal origin helps to reduce the feeling of incomplete emptying of the bladder, starting from 62.9±17.0 min and the disappearance of pollakiuria – by 179.7±23.0 min, which allows to make quick assess of phytotherapy effectiveness and, if necessary to strengthen it in time.

Keywords: acute uncomplicated cystitis, urinary tract infections, phytotherapy.

Неускладнений цистит визначається як гострий, спорадичний або рецидивний, що виникає у невагітних жінок без анатомічних та функціональних порушень сечових шляхів або супутніх захворювань [1, 2].

Інфекції сечових шляхів (ІСШ) значно поширені у всьому світі. Від бактеріального ураження сечового тракту щороку страждає близько 150 млн людей [2, 3]. Результати досліджень свідчать, що до 18–20 років принаймні один епізод гострого циститу розвивається у 20% дівчат, у 25–40% жінок після епізоду гострого циститу протягом року розвивається рецидив, причому у 50% – понад 3 разів на рік [4, 5].

Діагноз неускладненого циститу можна з високою ймовірністю встановити на підставі зібраного анамнезу симптомів порушення функції нижніх сечових шляхів (дизурія) та відсутності виділень з піхви [1, 6, 7]. У жінок літнього віку сечостатевої симптоми не обов'язково пов'язані з циститом [7, 8].

Для уточнення діагнозу використовують загальний аналіз сечі, в ідеалі – аналіз сечі за допомогою тест-смужок [1, 9]. Призначення лікування гострого циститу також можливе лише на підставі скарг пацієнтки (так звана емпірична терапія), без отримання результатів аналізу сечі [10]. Збір сечі на посів (бактеріологічне дослідження) не обов'язкове у пацієнток при неускладненому циститі. Посів сечі необхідний тільки у низці випадків, таких, як: наявність вагітності, підозра на гострий пієлонефрит, затяжний перебіг циститу (понад 2 тиж), атиповий перебіг захворювання. За наявності у посіві сечі бактерій більше ніж 10^3 можна мікробіологічно підтвердити діагноз гострого циститу [8, 9, 11].

Доведено, що у 90% жінок після початку антибактеріальної терапії симптоми гострого циститу виникають протягом 72 год [1, 10, 12, 13]. Препаратами першої лінії при гострому циститі є засоби, що створюють високу концентрацію активної речовини у сечі та

низьку – у крові, тобто препарати, що діють переважно у сечових шляхах [1, 10, 14].

Відповідно до цих принципів і наявних моделей чутливості у Європі, пероральне лікування фосфоміцином трометамолом одноразово у дозі 3 г, півмецилінамом по 400 мг три рази на день протягом трьох – п'яти днів і нітрофурантоїном (наприклад, моногідрат/макрокристали нітрофурантоїну на день протягом п'яти днів) слід розглядати як терапію першої лінії, якщо вона доступна [1, 15–18].

Альтернативні протимікробні препарати включають триметоприм окремо або у поєднанні з сульфонамідом. Ко-тримоксазол (160/800 мг двічі на день протягом трьох днів) або триметоприм (200 мг двічі на день протягом п'яти днів) слід розглядати як препарати першого вибору тільки у регіонах з відомим рівнем резистентності до *E. coli* < 20% [1, 7].

Амінопеніциліни більше не підходять для емпіричної терапії через високу резистентність *E. coli* у всьому світі [1, 19]. Амінопеніциліни у поєднанні з інгібіторами бета-лактамаз, такими, як ампіцилін/сульбактам або амоксицилін/клавуланова кислота, і пероральними цефалоспоринами не рекомендуються для емпіричної терапії через супутні екологічні збитки.

У сучасних посібниках є обмежені дані щодо використання неантибактеріальних методів лікування. Водночас на сьогодні накопичено великий досвід їхнього застосування. Основне завдання, яке стоїть перед лікарем, що стикається з рецидивною ІСШ – максимально збільшити безрецидивний період [20]. Дотягнути цього можна впливом на ключові етапи патогенезу, такі, як перешкода проникненню уропатогенів, порушення їхньої адгезії та розмноження, стимуляція імунної відповіді макроорганізму.

Якщо пацієнтка з якихось причин демонструє небажання пити антибіотики, допускається призначення протизапальних препаратів та аналгетиків для зменшення вираженості дизурії та дискомфорту у нижніх відділах живота, препаратів рослинного походження [21, 22]. Одне із завдань фітотерапії полягає у поліпшенні механізму самоочищення сечових шляхів через стимуляцію діурезу. Сам акт сечовипускання є природним механізмом захисту від інвазії збудників сечової інфекції, тому збільшення діурезу є обов'язковим заходом для її успішного лікування.

Рослинні диуретики більше впливають на водний діурез (акварез), ніж на діурез як такий, за рахунок збільшення ниркового кровотоку або участі в осмотичних процесах. Чинні речовини, відповідальні за акваретичний ефект рослинних препаратів – це зазвичай ефірні масла, флавоноїди, сапоніни, похідні ксантини і глікозиди.

Лікарські препарати рослинного походження можна застосовувати для запобігання розвитку антибіотикорезистентності, зокрема за тривалої профілактики епізодів рецидивного циститу. Найкращі результати демонструють комбіновані фітопрепарати. Дані щодо використання комбінованої фітотерапії були проаналізовані в огляді Cochrane, що включає сім рандомізованих клінічних досліджень (542 жінки). Дослідження, у яких порівнюють використання фітопрепаратів з профілактикою антибіотиками, встановили, що у гру-

пі фітотерапії кількість рецидивів ІСШ була меншою (ОР 0,28; 95% ДІ: 0,09–0,82) [23].

Одним з ключових природних механізмів захисту від ІСШ є захисний мукополісахаридний шар уротелію та нормальна мікробіота у вагінальній і периуретральній ділянках. Порушення цих механізмів відбувається при генітоуринарному синдромі, що призводить до неефективності антибактеріальної терапії і частих рецидивів захворювання [24, 25].

Одним із сучасних та ефективних препаратів рослинного походження для лікування та профілактики рецидивних епізодів гострого циститу є Ренохелс. Це фіксована комбінація лікарських рослинних компонентів (трави золототисячника, кореня любистка лікарського та листя розмарину), що діють проти інфекції та запалення у сечових шляхах.

Компоненти, що входять до складу Ренохелсу, демонструють комплексну активність, яка полягає у протизапальній дії і усуненні спазму сечових шляхів, сечогінний та антимікробний ефекти.

Мета дослідження: оцінювання ефективності використання Ренохелсу у комплексному лікуванні та профілактиці рецидивів у пацієнток з гострим неускладненим циститом та хронометрією початку дії препарату при монотерапії.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Прийом хворих і їхнє обстеження проводили на базі Консультативно-діагностичного центру Солом'янського району м. Києва. Середній вік хворих основної групи (ОГ) коливався від 18 до 45 років (у середньому – 31,2±0,7 року), групи порівняння (ГП) – від 19 до 47 років (у середньому – 33,2±0,8 року).

Критерії включення до дослідження:

- підтверджений діагноз гострого неускладненого циститу;
- відсутність протипоказань до призначення запропонованих препаратів.

Діагноз гострого неускладненого циститу встановлювали на підставі зібраного анамнезу симптомів порушення функції нижніх сечових шляхів та виявленої лейкоцитурії (EAU, 2023) [1].

Пацієнткам ОГ (n=40) призначали антибактеріальну терапію у вигляді однократного вживання 3 г фосфоміцину трометамолу per os або сульфаметоксазолу/триметоприму по 2 таблетки двічі на день протягом 5 днів у комбінації з Ренохелсом по 1 таблетці 3 рази на день протягом 3 міс.

Пацієнтки ГП (n=40) отримували лише антибактеріальну терапію.

Оцінювання ефективності лікування та побічних дій проводили через 10 днів після його початку.

Об'єм обстеження:

- аналіз скарг та оцінювання анамнезу;
- загальний аналіз сечі;
- ультразвукове обстеження органів сечостатевої системи;
- фіксація випадків рецидиву захворювання протягом 6 міс спостереження;
- хронометрія початку дії Ренохелсу шляхом анкетування пацієнток.

Таблиця 1

Клінічна картина захворювання у пацієнок з гострим неускладненим циститом основної групи та групи порівняння

Симптом	ОГ, n=40		ГП, n=40	
	n	%	n	%
Дизурія	39	97,5	38	95,0
Лейкоцитурія	40	100	40	100
Гематурія	17	42,5	15	37,5

Усі результати виражали в абсолютному значенні і, за необхідності, у відсотковому відношенні. Статистичні порівняння проводили із застосуванням t-критерію Стьюдента з двостороннім 95% довірчим інтервалом (95% ДІ); $p < 0,05$.

Ефект лікування вважали позитивним при зменшенні або припиненні дизурії, больового відчуття над лоном та у промежині, лейкоцитурії та гематурії.

Вираженість побічних ефектів методів знеболювання та лікарських засобів оцінювали у балах за такою шкалою: 0 – немає побічних ефектів, 1 – побічні ефекти слабо виражені, 2 – помірно виражені, 3 – сильно виражені. Також враховували суб'єктивну оцінку ефективності лікування пацієнтками.

Оцінювання наявності та частоти виникнення рецидивів проводили через 3 та 6 міс після початку захворювання. На другому етапі дослідження оцінювали ефективність застосування Ренохелсу для профілактики рецидиву циститу і купірування перших його ознак. За появи перших ознак рецидиву захворювання у термін до 6 міс після завершення первинного курсу пацієнткам обох груп було рекомендовано одразу розпочати вживання Ренохелсу по 1 таблетці тричі на день.

Для оцінювання швидкості початку фармацевтичної дії препарату до заповнення кожній пацієнтці було запропоновано анкету для хронометрії зменшення або зникнення симптомів. Протягом 4 год після першого вживання Ренохелсу приймали рішення щодо необхідності застосування антибіотика або уроантисептика. З обох груп, які брали участь у первинному дослідженні, було відібрано 29 пацієнок для подальшого виконання хронометричного оцінювання.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Частота основних симптомів циститу (біль у сечовому міхурі, печіння та гострий біль під час сечовипускання, невідкладні позиви до сечовипускання, прискорене сечовипускання маленькими порціями) загалом не відрізнялась в обох групах, що підтверджує коректність їхнього порівняння.

До початку лікування пацієнтки скаржились на часте болісне сечовипускання – 39 (97,5%) хворих ОГ та 38 (95,0%) – ГП. У всіх пацієнок ОГ та ГП відзначали лейкоцитурію. Термінальна гематурія спостерігалась у 17 (42,5%) хворих ОГ та 15 (37,5%) – ГП (табл. 1). Відповідно до рекомендацій Європейської асоціації урологів бактеріологічне дослідження сечі не проводили.

Повний курс лікування завершили усі хворі ОГ. Двом (5,0%) пацієнткам у зв'язку з неефективністю терапії було додатково призначено антибіотик (цефіксим 400 мг 1 раз на добу, курс – 5 днів). Одній хворій довелось відмінити антибіотикотерапію через 2 дні лікування у зв'язку з побічною реакцією. Але потреби у призначенні антибіотика не виникло, у подальшому лікування продовжували лише Ренохелсом.

У ГП програму дослідження також було завершено у всіх хворих. Одній пацієнтці у зв'язку з неефективністю терапії було додатково призначено цефіксим 400 мг 1 раз на добу протягом 5 днів.

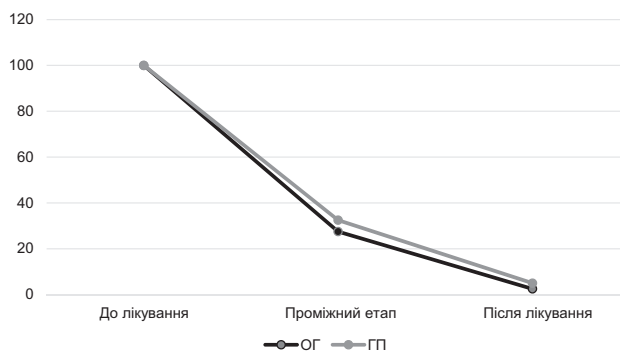


Рис. 1. Динаміка відносної кількості пацієнок основної групи та групи порівняння з лейкоцитурією у процесі лікування, %

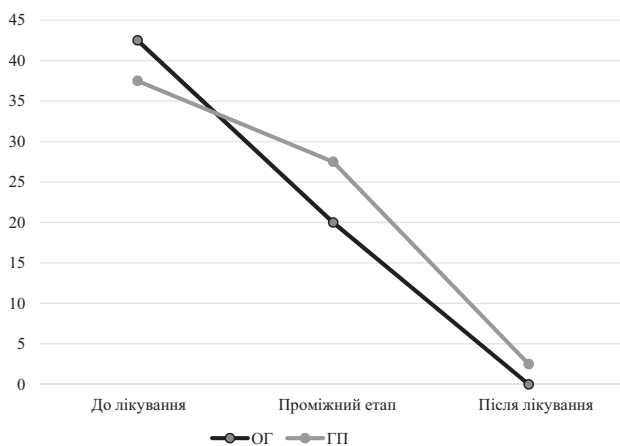


Рис. 2. Динаміка відносної кількості пацієнок основної групи та групи порівняння з гематурією у процесі лікування, %

Отже, заплановане дослідження було завершено у всіх пацієнок обох груп.

На проміжному етапі (5-й день від початку лікування) дизурія зберігалась у 7 (17,5%) пацієнок ОГ і в 11 (27,5%) – ГП, лейкоцитурія – в 11 (27,5%) хворих ОГ і у 13 (32,5%) – ГП, термінальна гематурія – у 8 (20,0%) жінок ОГ та у 9 (22,5%) – ГП.

Після завершення лікування позитивний ефект відзначали у 38 (95,0%) хворих ОГ і 37 (92,5%) – ГП, лейкоцитурія припинилась у 39 (97,5%) хворих ОГ і у 38 (95,0%) – ГП, дизурія – у 37 (92,5%) хворих ОГ

Таблиця 2

Суб'єктивне оцінювання якості терапії протягом перших 3 днів від початку лікування пацієнтками з гострим неускладненим циститом основної групи та групи порівняння

Оцінка якості терапії	ОГ, n=40		ГП, n=40	
	n	%	n	%
Відмінно	17	42,5	15	37,5
Добре	20	50,0	21	52,5
Задовільно	3	7,5	3	7,5
Незадовільно	0	0	1	2,5



Рис. 3. Динаміка відносної кількості пацієнок основної групи та групи порівняння з дизурією у процесі лікування, %

і у 38 (95,0%) – ГП (рис. 1–3). Три пацієнтки з ГП, у яких залишились лейкоцитурія і дизурія, продовжили антибактеріальну терапію до повного одужання.

Вираженість побічних ефектів в ОГ хворих становила $0,8 \pm 0,04$ бала, у ГП – $0,7 \pm 0,04$ бала ($p > 0,05$) на 1-й день лікування; $0,7 \pm 0,02$ в ОГ та $0,5 \pm 0,04$ у ГП – на 5-у добу, $0,6 \pm 0,02$ в ОГ та $0,5 \pm 0,04$ у ГП – на 10-у добу.

Під час дослідження результатів суб'єктивного оцінювання якості проведеного лікування в ОГ 22 (55,0%) хворі оцінили його як «добре», 13 (32,5%) – «відмінно», 5 (12,5%) – «задовільно», 0 – «незадовільно»; у ГП 23 (57,5%) хворі відзначили оцінкою «добре», 7 (17,5%) – «задовільно». На 2-у добу: 15 (37,5%) пацієнок ОГ відзначили оцінкою «відмінно» і 20 (50,0%) – «добре»; у ГП: 24 (60,0%) – «добре», 15 (42,5%) – «задовільно». На 3-ю добу якість лікування в ОГ на «відмінно» оцінили 17 (42,5%) хворих, «добре» – 20 (50,0%); у ГП: 15 (37,5%) – «відмінно», 21 (52,5%) – «добре», 1 (2,5%) – «незадовільно» (табл. 2).

Отже, результати проведеного лікування в обох групах такі: після завершення дослідження позитивний результат отримано у 38 (95,0%) пацієнок ОГ та у 37 (92,5%) – ГП ($p > 0,05$).

На етапі первинного курсу лікування спорадичного епізоду гострого неускладненого циститу його результат в обох групах був однаковим і зумовленим, насамперед, ефектом антибіотикотерапії. Застосування фітопрепарату було лише елементом комплексної терапії і тривало 3 міс.

При проведенні протирецидивної терапії антибіотик або уроантисептик у новоствореній досліджуваній групі не призначали, тобто була можливість проведення оцінювання ефективності Ренохелсу безпосередньо.

Що цікаво: у досліджувану стосовно хронометрії початку дії Ренохелсу групу увійшли 28 пацієнок з групи порівняння, які не вживали Ренохелс протягом 3 міс з метою профілактики рецидивів, і лише одна пацієнтка з основної групи. Тобто, проведення протирецидивної профілактики Ренохелсом виявилось ефективним у 97,5% пацієнок основної групи, які вживали

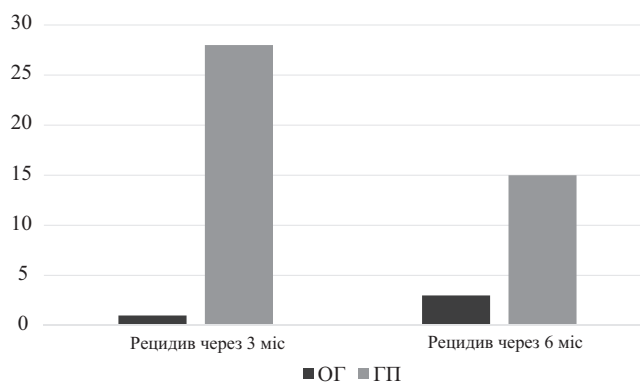


Рис. 4. Кількість пацієнок груп дослідження з ознаками рецидиву циститу через 3 та 6 міс

Ренохелс протягом 3 міс після первинного епізоду. Разом з цим у групі порівняння рецидив захворювання виник у 28 (70%) хворих ($p < 0,05$). З огляду на наведене вище, вважаємо доцільним проводити безперервну профілактику рецидивів вживанням Ренохелсу протягом 3 міс (рис. 4).

Інформація щодо динаміки симптомів захворювання залежно від часу, що пройшов після вживання Ренохелсу, представлена у табл. 3.

Таблиця 3

Характеристика хронографічних показників фармацевтичної дії Ренохелсу з позицій суб'єктивного оцінювання пацієнтками ознак рецидиву циститу після вживання препарату, хв

Симптом	Зменшення вираженості симптомів	Зникнення симптомів
Часті поклики до сечовипускання	$72,7 \pm 8,0$	$179,7 \pm 23,0$
Печіння у сечівнику під час сечовипускання	$82,1 \pm 12,0$	$146,7 \pm 11,0$
Дискомфорт або більове відчуття над лоном	$79,3 \pm 11,0$	$171,7 \pm 15,0$
Дискомфорт або більове відчуття у промежині	$92,7 \pm 10,0$	$152,7 \pm 16,0$
Відчуття неповного спорожнення сечового міхура	$62,9 \pm 17,0$	$122,4 \pm 12,0$

Як видно з табл. 3, початок дії Ренохелсу з погляду зменшення дизурії або больового відчуття відбувався у середньому через годину-півтори, а саме: часті поклики до сечовипускання – через $72,7 \pm 8,0$ хв, печіння у сечівнику під час сечовипускання – через $82,1 \pm 12,0$ хв, дискомфорт або больове відчуття над лоном – через $79,3 \pm 11,0$ хв, дискомфорт або больове відчуття у промежині – через $92,7 \pm 10,0$ хв, відчуття неповного спорожнення сечового міхура – через $62,9 \pm 17,0$ хв. Зрозуміло, що у певного відсотка хворих спрацював так званий ефект плацебо.

У будь-якому разі для оцінювання дії Ренохелсу щодо зникнення симптомів на цей ефект розраховувати не приходилося. Що ми маємо: зникнення частих покликів до сечовипускання – через $179,7 \pm 23,0$ хв, печіння у сечівнику під час сечовипускання – через $146,7 \pm 11,0$ хв, дискомфорту або больового відчуття над лоном – через $171,7 \pm 15,0$ хв, дискомфорту або больового відчуття у промежині – через $152,7 \pm 16,0$ хв, відчуття неповного спорожнення сечового міхура – через $122,4 \pm 12,0$ хв.

На чому потрібно акцентувати увагу? Вживання Ренохелсу потрібно розпочинати якнайшвидше за появи перших ознак рецидивування і супроводжувати харчовими обмеженнями і вживанням великої кількості води (не менше 2 л на добу).

Як з'ясувалося, ефективність застосування Ренохелсу максимально проявилася щодо купірування рецидиву циститу, що має вагоме клінічне значення. Завдяки тому, що ефект фітотерапії проявляється досить швидко, пацієнт протягом короткого проміжку часу має можливість самостійно оцінити, ефективна фітотерапія чи ні. У будь-якому разі, пріоритетність неантибактеріального лікування рецидиву циститу в епоху антибіотикорезистентності не викликає сумніву.

Отже, доцільність застосування Ренохелсу максимально проявилася стосовно зниження частоти рецидивування циститу, що має вагоме клінічне значення. Цілком зрозуміло, що за виникнення спорадичного епізоду гострого циститу своєчасна й ефективна ан-

тибіотикотерапія є самодостатньою і відповідно маскує ефект фітотерапії. Вживання Ренохелсу протягом 3 міс забезпечує тривалу санацію нижніх сечових шляхів за рахунок акваретичної та протимікробної дії фітопрепарату і запобігає рецидиву захворювання.

ІСШ є одними з найбільш поширених інфекційних захворювань. Клінічні протоколи багатьох європейських країн з високим рівнем доказовості рекомендують застосовувати альтернативне лікування гострого неускладненого циститу (без використання антибіотиків), у тому числі – фітотерапію.

З доступних літературних джерел можна отримати інформацію про те, що монотерапія одним з відомих фітопрепаратів нічим не поступається антибіотикотерапії гострого циститу, а саме – використанню ципрофлоксацину або фосфоміцину трометамолу. На нашу думку, фітотерапія ефективно доповнює раціональну антибактеріальну терапію гострого циститу і є дієвим засобом боротьби з його рецидивами, а її використання у формі монотерапії є ризикованим і суперечить діючим гайдлайнам.

Натомість вживання Ренохелсу протягом 3 міс після спорадичного епізоду гострого циститу дозволяє запобігти або значно знизити частоту рецидивів. Крім того, за появи перших ознак рецидиву негайне вживання фітопрепарату досить швидко купірує повторний епізод захворювання.

ВИСНОВКИ

1. Використання Ренохелсу приводить до зменшення відчуття неповного спорожнення сечового міхура, починаючи з $62,9 \pm 17,0$ хв, та до зникнення полакіурії – на $179,7 \pm 23,0$ хв, що дозволяє швидко оцінити ефективність фітотерапії і, у разі потреби, своєчасно її посилити.

2. Призначення Ренохелсу унеможлиблює виникнення рецидивів протягом 3 міс у $97,5\%$ хворих, що свідчить про ефективність його застосування з метою профілактики рецидивів захворювання.

Відомості про авторів

Нікітін Олег Дмитрович – д-р мед. наук, проф., завідувач, кафедра урології, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ; тел.: (067) 209-42-22. E-mail: o.nikitin@i.ua

ORCID: 0000-0002-6563-7008

Грицай Віктор Сергійович – доц., кафедра урології, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ; тел.: (044) 234-92-76. E-mail: viktor.grytsai@gmail.com

ORCID: 0000-0003-3501-6136

Клименко Ярослав Миколайович – доц., кафедра урології, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ; тел.: (066) 713-69-99. E-mail: yaroslavklymenko@gmail.com

ORCID: 0000-0002-7719-5067

Самчук Павло Олександрович – асистент, кафедра урології, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ; тел.: (097) 951-86-75. E-mail: doctorspa@ukr.net

ORCID: 0000-0001-6164-8634

Резніков Геннадій Дмитрович – асистент, кафедра урології, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ; тел.: (050) 904-95-33. E-mail: hemadii.reznikov@gmail.com

ORCID: 0000-0001-8603-9851

Ясинський Микола Олександрович – асистент, кафедра урології, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ; тел.: (097) 606-69-97. E-mail: gae4ka95@gmail.com

ORCID: 0000-0002-4426-1769

Красюк Олексій Юрійович – студент, кафедра урології, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ; тел.: (063) 754-52-24. E-mail: krasjuk778@gmail.com

ORCID: 0009-0004-3737-2796




RENOHEALTH РЕНОХЕЛС®

ПО 1 ТАБЛЕТЦІ
3 РАЗИ НА ДОБУ



З метою сприятливого впливу на функціонування сечовидільної системи, особливо у осіб з порушенням функції нирок, сечового міхура, в тому числі у вагітних.


Екстракт трави
золототисячника


Екстракт кореня
любистку


Екстракт листя
розмарину

**З використанням
рослинних екстрактів,
замість сухої трави**

**З вищим від
традиційного дозуванням
– по 36 мг кожного
компоненту**

**Зручні форми
випуску на 10 та 30
днів прийому**

Дієтична добавка Ренохелс®. Не є лікарським засобом. Без ГМО. Інформація про дієтичну добавку Ренохелс® призначена виключно для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників. Для розповсюдження на спеціалізованих семінарах, конференціях та симпозиумах, присвячених медичній тематиці. Розповсюдження цієї інформації будь-якими способами, які надають до неї доступ невизначеному колу осіб – заборонено.

ТУ У 10.8-38639061-002:2015

БІЛЬШЕ ІНФО



Information about the authors

- Nikitin Oleg D.** – MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Urology, Bogomolets National Medical University, Kyiv; tel.: (067) 209-42-22. *E-mail: o.nikitin@i.ua*
ORCID: 0000-0002-6563-7008
- Grytsai Viktor S.** – MD, PhD, Associate Professor, Department of Urology Bogomolets National Medical University, Kyiv; tel.: (044) 234-92-76. *E-mail: viktor.grytsai@gmail.com*
ORCID: 0000-0003-3501-6136
- Klymenko Yaroslav M.** – MD, PhD, Associate Professor, Department of Urology, Bogomolets National Medical University, Kyiv; tel.: (066) 713-69-99. *E-mail: yaroslavklymenko@gmail.com*
ORCID: 0000-0002-7719-5067
- Samchuk Pavlo O.** – MD, PhD, Assistant of Professor, Department of Urology, Bogomolets National Medical University, Kyiv; tel.: (097) 951-86-75. *E-mail: doctorspa@ukr.net*
ORCID: 0000-0001-6164-8634
- Reznikov Hennadii D.** – MD, Assistant of Professor, Department of Urology, Bogomolets National Medical University, Kyiv; tel.: (050) 904-95-33. *E-mail: hennadii.reznikov@gmail.com*
ORCID: 0000-0001-8603-9851
- Yasynetskyi Mykola O.** – MD, Assistant of Professor, Department of Urology, Bogomolets National Medical University, Kyiv; tel.: (097) 606-69-97. *E-mail: gae4ka95@gmail.com*
ORCID: 0000-0002-4426-1769
- Krasiuk Oleksii Yu.** – Student, Department of Urology, Bogomolets National Medical University, Kyiv; tel.: (063) 754-52-24. *E-mail: krasjuk778@gmail.com*
ORCID: 0009-0004-3737-2796

ПОСИЛАННЯ

- Bonkat G, Bartoletti R, Bruyère F, Cai T, Geerlings SE, Köves B, et al. Meze EAU Guidelines on Urological infection. European Association of Urology; 2023, p. 267-91.
- Dickson K, Zhou J, Lehmann C. Lower Urinary Tract Inflammation and Infection: Key Microbiological and Immunological Aspects. *J Clin Med.* 2024;13(2):315. doi: 10.3390/jcm13020315.
- Aggarwal N, Leslie SW, Lotfollahzadeh S. Recurrent Urinary Tract Infections [Internet]. In: StatPearls Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557479/>.
- Yun Z, Powell D, Mulgirigama A, Miyazaki J. The emotional impact of uncomplicated urinary tract infections in women in China and Japan: a qualitative study. *BMC Womens Health.* 2024;24(1):94. doi: 10.1186/s12905-023-02675-8.
- Tariq TM. Frequency Of Uropathogens Showing Resistance To Nitrofurantoin. *J Pak Med Assoc.* 2023;73(7):1495-7. doi: 10.47391/JPMA.7616.
- Zhang X, Ma L, Li J, Zhang W, Xie Y, Wang Y. Mental health and lower urinary tract symptoms: Results from the NHANES and Mendelian randomization study. *J Psychosom Res.* 2024;178:111599. doi: 10.1016/j.jpsychores.2024.111599.
- Bono MJ, Leslie SW, Reygaert WC, Doerr C. Uncomplicated Urinary Tract Infections (Nursing) [Internet]. In: StatPearls Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK568701/>.
- Bono MJ, Leslie SW, Reygaert WC. Uncomplicated Urinary Tract Infections [Internet]. In: StatPearls Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470195/>.
- Lala V, Leslie SW, Minter DA. Acute Cystitis [Internet]. In: StatPearls Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459322/>.
- Schmiemann G, Greser A, Maun A, Bleidorn J, Schuster A, Miljukov O, et al. Effects of a multimodal intervention in primary care to reduce second line antibiotic prescriptions for urinary tract infections in women: parallel, cluster randomised, controlled trial. *BMJ.* 2023;383:e076305. doi: 10.1136/bmj-2023-076305.
- Wada K, Yokoyama T, Uno S, Araki M, Sadahira T, Maruyama Y, et al. Nationwide surveillance of bacterial pathogens isolated from patients with acute uncomplicated cystitis in 2018: Conducted by the Japanese Research Group for Urinary Tract Infections (JRGU). *J Infect Chemother.* 2021;27(8):1169-80. doi: 10.1016/j.jiac.2021.03.012.
- Bollestad M, Vik I, Grude N, Lindbæk M. Predictors of Symptom Duration and Bacteriuria in Uncomplicated Urinary Tract Infection. *Scand J Prim Health Care.* 2018;36(4):446-54. doi: 10.1080/02813432.2018.1499602.
- Moussa M, Issa H, Al Hassan J, Ghazal K. Diagnostic and treatment patterns in urinary and genital tract infections: insights from a referral clinic in Beirut, Lebanon. *World J Urol.* 2024;42(1):68. doi: 10.1007/s00345-024-04770-3.
- Curtis SJ, Kwong JC, Chaung YL, Mazza D, Walsh CJ, Chua KY, et al. Resistance to first-line antibiotic therapy among patients with uncomplicated acute cystitis in Melbourne, Australia: prevalence, predictors and clinical impact. *JAC Antimicrob Resist.* 2023;6(1):dlad145. doi: 10.1093/jacamr/dlad145.
- Romero PP. Fosfomycin: 50 Years of A Great Discovery (1969-2019). *Arch Esp Urol.* 2022;75(6):482-8. doi: 10.56434/j.arch.esp.urol.20227506.72.
- Marino A, Stracquadanio S, Bellanca CM, Augello E, Ceccarelli M, Cantarella G, et al. Oral Fosfomycin Formulation in Bacterial Prostatitis: New Role for an Old Molecule-Brief Literature Review and Clinical Considerations. *Infect Dis Rep.* 2022;14(4):621-34. doi: 10.3390/idr14040067.
- Ten Doesschate T, Kuiper S, van Nieuwkoop C, Hassing RJ, Ketels T, van Mens SP, et al. Fosfomycin Vs Ciprofloxacin as Oral Step-Down Treatment for Escherichia coli Febrile Urinary Tract Infections in Women: A Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind, Multicenter Trial. *Clin Infect Dis.* 2022;75(2):221-9. doi: 10.1093/cid/ciab934.
- Mattioni MV, Hrabak J, Bitar I. Fosfomycin resistance mechanisms in Enterobacteriales: an increasing threat. *Front Cell Infect Microbiol.* 2023;13:1178547. doi: 10.3389/fcimb.2023.1178547.
- Mareş C, Petca RC, Popescu RI, Petca A, Muşescu R, Bulai CA, et al. Update on Urinary Tract Infection Antibiotic Resistance-A Retrospective Study in Females in Conjunction with Clinical Data. *Life (Basel).* 2024;14(1):106. doi: 10.3390/life14010106.
- Jhang JF, Jiang YH, Lin TY, Kuo HC. The Tumor Necrosis Factor- α Level in Platelet-Rich Plasma Might Be Associated with Treatment Outcome in Patients with Interstitial Cystitis/Bladder Pain Syndrome or Recurrent Urinary Tract Infection. *Int J Mol Sci.* 2023;25(1):163. doi: 10.3390/ijms25010163.
- Kranz J, Lackner J, Künzel U, Wagenlehner F, Schmidt S. Original Article Phytotherapy in Adults With Recurrent Uncomplicated Cystitis. *Dtsch Arztebl Int.* 2022;119(20):353-60. doi: 10.3238/arztebl.m2022.0104.
- Barea BM, Veeratterapillay R, Harding C. Nonantibiotic treatments for urinary cystitis: an update. *Curr Opin Urol.* 2020;30(6):845-52. doi: 10.1097/MOU.0000000000000821.
- van Wietmarschen H, van Steenberg N, van der Werf E, Baars E. Effectiveness of herbal medicines to prevent and control symptoms of urinary tract infections and to reduce antibiotic use: A literature review. *Integr Med Res.* 2022;11(4):100892. doi: 10.1016/j.imr.2022.100892.
- Benyuk 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. doi: 10.30841/2708-8731.4.2021.238163.
- Proshchenko OM. Urogenital disorders in women of reproductive age who underwent radical surgery for uterine fibroids - optimization of the diagnostic algorithm. *Reprod Health Women.* 2020;5(5):29-32. doi: 10.30841/2708-8731.5.2021.224492.

Стаття надійшла до редакції 22.12.2023. – Дата першого рішення 27.12.2023. – Стаття подана до друку 09.02.2024

MRI verification of adnexal mass

M. M. Naif, D. M. Abdulrahman, D. A. Al-Jawadi

College of medicine, Ninevah University, Mosul, Iraq

Ovarian cancer accounts for 3.5% of all cancers among women worldwide, with 5% of women dying from cancer due to poor survival rates and delays in diagnosis and difficulty in care of cancer patients.

The objective: to evaluate the effectiveness of magnetic resonance imaging (MRI) in the diagnosis of ultrasonography indeterminate formations of the uterine appendages and of the detection of their malignancy.

Materials and methods. During one year – from May 2021 to May 2022, a cross-sectional study was conducted with the participation of 100 patients in whom, according to ultrasound examination of the pelvic organs, the origin of mass formations of the uterine appendages was not determined. All patients underwent MRI of the pelvic organs. The results of MRI were analyzed, the type of formations of the uterine appendages and their malignancy were determined.

The sensitivity and specificity of MRI diagnostics were statistically calculated. The final diagnosis was established according to the results of histological examination and clinical observation.

Results. The results showed that the sensitivity of the MRI method in the diagnosis of malignant neoplasms of the adnexa, the type of which was not determined by ultrasound examination, was 60%, its specificity was 74%, the overall accuracy was 73%, the positive predictive value was 15.78%, and the negative predictive value - 95.91%.

Conclusions. As it is known that ultrasound examination has a limited ability to determine the origin and nature of some adnexal masses, which could have different origins – cystic, hemorrhagic or malignant formations, etc., MRI turned out to be more accurate in their diagnosis and establishing the type of tumor and the nature of the content tissue damage. This is very helpful in avoiding unnecessary surgery and complications that may arise from surgery.

Keywords: adnexal masses, diagnosis, MRI, sensitivity, specificity, accuracy.

МРТ-діагностика об'ємних утворень придатків матки

М. М. Наїф, Д. М. Абдулрахман, Д. А. Аль-Джаваді

Захворюваність на рак яєчників становить 3,5% від усіх випадків раку серед жінок у всьому світі, причому 5% жінок помирають від раку через низький рівень виживаності та затримку діагностики і труднощі у спостереженні за хворими на рак.

Мета дослідження: оцінювання ефективності магнітно-резонансної томографії (МРТ) у діагностиці ультрасонографічно невизначених утворень придатків матки та у виявленні їх злоякісності.

Матеріали та методи. Протягом одного року – з травня 2021 р. до травня 2022 р. було проведено перехресне дослідження за участю 100 пацієнок, у яких, за даними ультразвукового дослідження органів малого таза, походження об'ємних утворень придатків матки не визначено. Усім пацієнткам проведено МРТ органів малого таза. Проаналізовано результати МРТ, визначено тип утворень придатків матки та їхню злоякісність.

Статистично обраховували чутливість, специфічність діагностики МРТ. Остаточний діагноз був встановлений відповідно до результатів гістологічного дослідження та клінічного спостереження.

Результати. Результати продемонстрували, що чутливість методу МРТ стосовно діагностики злоякісних новоутворень придатків матки, тип яких при ультразвуковому дослідженні не було визначено, становила 60%, його специфічність – 74%, загалом точність становила 73%, позитивне прогностичне значення – 15,78%, а негативне прогностичне значення – 95,91%.

Висновки. Оскільки відомо, що ультразвукове обстеження має обмежену здатність визначати походження та природу деяких об'ємних утворень придатків матки, які могли мати різне походження – кістозні, геморагічні або злоякісні та ін., МРТ виявилась більш точною у їхній діагностиці та встановленні типу пухлини і характеру вмісту тканини ураження. Це є дуже корисним для уникнення непотрібного хірургічного втручання та ускладнень, які можуть виникнути внаслідок операції.

Ключові слова: об'ємні утворення придатків матки, діагностика, МРТ, чутливість, специфічність, точність.

As the adnexal mass or lesions appear to be the most common gynaecological problem in women of all age groups and the benign or normal physiological lesions are the most common, especially in women of reproductive age groups. Ultrasound appears to have limited ability to precisely detect the nature of that adnexal lesion, in the other hand magnetic resonant imaging (MRI) is always superior to other imaging techniques in showing the origin, nature and tissue characteristics of that adnexal lesion, especially in the condition of malignant masses.

Early detection of the malignant lesion is very important in improving the survival rate and good outcome of management of those type of masses due to MRI provide

better and additional information on soft tissue composition of adnexal masses based on certain tissue relaxation times and let multiplanar imaging at large field of view to find the origin and extent of pelvic pathology.

For pregnant and premenopausal women who complain of vague appearance and complicated adnexal masses whose ultrasound does not clearly explain and show the nature of those lesions but whose cancer antigen 125 tumour marker levels are not elevated MRI appear to be very beneficial in those women, as the overlap in imaging appearance among different cell type malignancies appear to be difficult to predict the exact histology of it in other imaging technique. Benign or malignant different adnexal

masses such as (cystic teratoma, endometriomas, simple haemorrhagic cyst or fibroma) and even fallopian tube abnormalities can be diagnosed by the use of MRI [1].

Ultrasound (US), computed tomography (CT) and MRI are the only imaging methods used to evaluate the adnexal lesions, and sometimes those lesions appear to be challenging to determine whether those lesions are benign or malignant [2]. Still, the MRI appears to be the best one of other imaging techniques for determining the nature and the key signal characteristics of the mass [3].

The importance of discovering whether the indeterminate adnexal mass is benign or malignant is enormous as women diagnosed with ovarian cancer require radical surgery which is best to be done by a specialist surgeon in the gynaecological oncology unit, but on the other hand, benign adnexal masses only need either managed conservatively or simple resection by a general gynaecologist [4].

The usual strategy used for the management of women with ultrasound indeterminate adnexal masses is to wait and see by repeating the examination after 2 or more menstrual cycles to let the blood component of hemorrhagic cysts which look like malignant masses fade, but with the use of MRI which is more specifically detect the malignant mass, so don't need to wait for 2–3 months to precisely diagnose the mass and as the time, early detection and proper treatment of malignant mass, which is very important as it decreases the mortality rate by early detection of malignant mass, and on the other hand lower the cost for unnecessary investigation and inappropriate surgery [5]. MRI had a vital role in assessment that led to a problem-solving, tailored approach based on signal characteristics and morphology [6].

Define the nature of a sonographically indeterminate adnexal mass has very important clinical benefit, as the benign mass may only need conservative follow-up of the women and sometimes need simple resection of the mass according to the patient's symptom, on the other hand, malignant mass needs more aggressive and radical surgical operation done by a gynaecological oncologist and from the first attempt and to do staging of the mass and determine if need further adjuvant chemotherapy or not. It is

for these reasons, that MRI has a vital role in the investigation of the indeterminate adnexal mass, and there is a strong evidence base to support its use [7–10].

The suspicious adnexal mass which was not confirmed its diagnosis by the US constituted 18–31% of all adnexal masses. In the condition of suspicious adnexal mass inappropriate and unnecessary surgical intervention could affect on future fertility of the patient with comorbidity and percutaneous biopsy is not preferred because of the risk of wrong upstaging a confined early-stage ovarian cancer or because of the risk of error in the sampling, resulting in a missed cancer diagnosis, although the low rate of malignant adnexal masses found at US which was from 8%–20% [11–14].

Preoperative characterization and risk stratification of indeterminate adnexal masses are pivotal and clinically important as women with malignant masses could undergo primary, limited and non-oncological or insufficient cytoreductive surgery which is a bad outcome. So the need for a sensitive validating scoring system appears for standardized imaging reports to triage the patient to find whether they need surgery or not and the extent of those surgery which in the end decrease the unnecessary and aggressive surgical intervention [15].

The objective: is to highlight the remarkable ability of MRI (Magnetic Resonance Imaging) to identify the nature of sonographically indeterminate adnexal masses.

MATERIALS AND METHODS

A cross-sectional study was conducted in Samarkand's private radiological clinic in Mosul city. The screening period was from May 2021 to May 2022. A random sample size of 100 patients present with a history of previous US reports shows indeterminate adnexal abnormalities or masses. All the patients included in the study were in the reproductive age group (from 17 years till 48 years old) after excluding pregnancy and any contraindication to do an MRI and also patients refused to do an MRI or did not give informed written consent.

MRI characteristics of adnexal mass: On MRI, the uterus looks like an oval structure with intermediate signal intensity, with recognized myometrium & endometri-

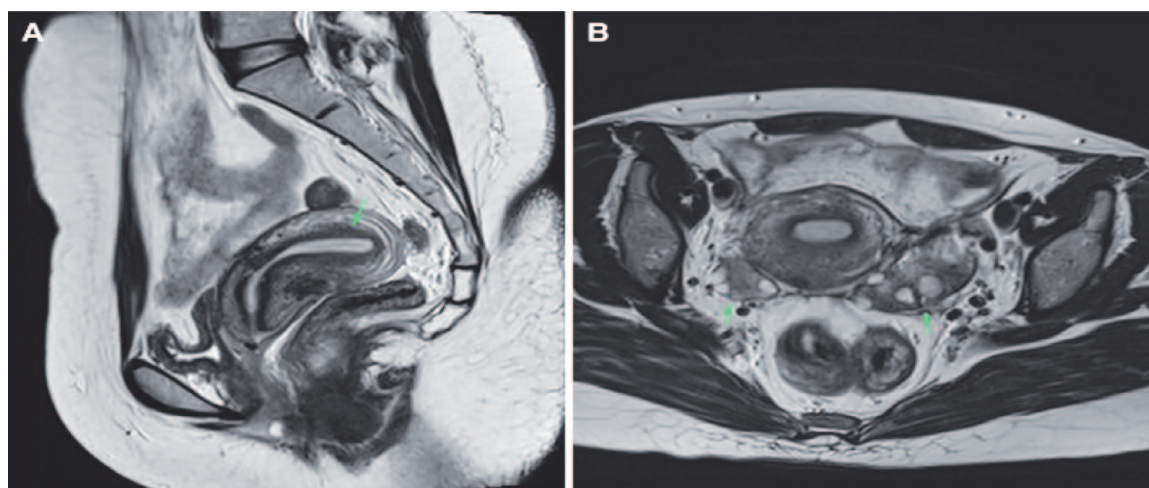


Figure 1. Normal anatomy: (A) Sag T2W showing normal uterine myometrium and normal hyperintense endometrium. The hypointense region in between represents the junctional zone (arrow). (B) Axial T2W shows the same above-mentioned structures with hyperintense follicles bilaterally representing ovaries [15]

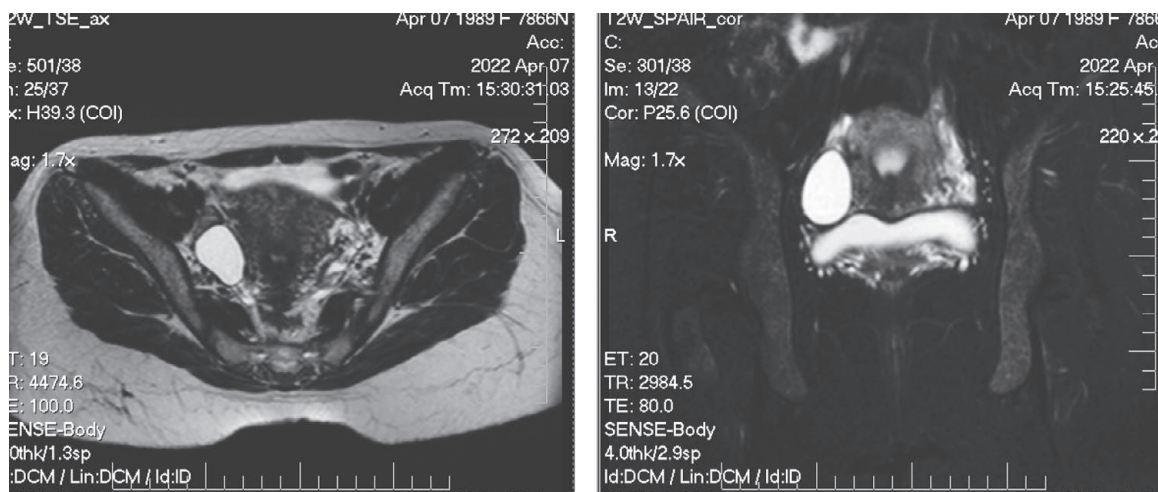


Figure 2. Axial T2W showing oval high SI (signal intensity) cystic lesion involving right adnexia. Coronal STIR (short tau inversion recovery) images show simple cystic lesions, no solid component, no septations, and no enhancement post-contrast. Picture denoting simple cyst [16]

um with a low signal junctional zone in between. Ovaries showed a round structure with multiple small round high-signal-intensity follicles on T2W (weighted image) (Figure 1). Fallopian tubes normally cannot be recognized on MRI unless enlarged or show pathology [16].

Ovarian Cysts: Usually cysts show common MRI features, but large ovarian cysts especially more than 7 cm need more attention & further workup. MRI features of ovarian cysts and serous cystadenomas are the same which are regular round or oval lesions with clear fluid content, but if shows a thin wall with multiple septations (multilocular), then it represents mucinous cystadenomas. Paraovarian cysts show the same MRI cysts features but are usually located adjacent to a normal-looking ovary (Figure 2).

Pedunculated or Subserous Uterine fibroids: These are fibroids that originate from the uterus subserosal or from broad ligaments which in some cases can simulate adnexal masses, in such cases, MRI is better than ultrasound for evaluation, MRI can visualize normal ovaries, in addition

to detection of pedicle or connection to the nearby uterus (Figure 3) [17,18].

Endometriosis: These lesions presented as small implants in many pelvic sites, showing high T1W SI, which differs from fatty contents of the dermoid cyst by that not suppressed on FAT SAT (fat saturated image) sequences, so MRI is much better than ultrasound in this pathology (Figure 4) [17, 18].

Dermoid: Dermoid cysts usually appear as hyperechoic cysts on ultrasound but in conditions where lesions can simulate hemorrhagic cysts or endometriosis, MRI can confirm diagnosis by detecting their fatty content (Figure 5).

Malignant Surface Epithelial Tumors: Cystadenocarcinomas of the ovary usually show complex solid & cystic components, post-contrast these tumours show heterogeneous enhancement, their characteristics and MRI features differentiate from other benign uterine or ovarian tumors [9, 17]. Of course, MRI is used for better cystadenocarcinoma evaluation; in addition, MRI highly detects their recurrence after resection operations [16].

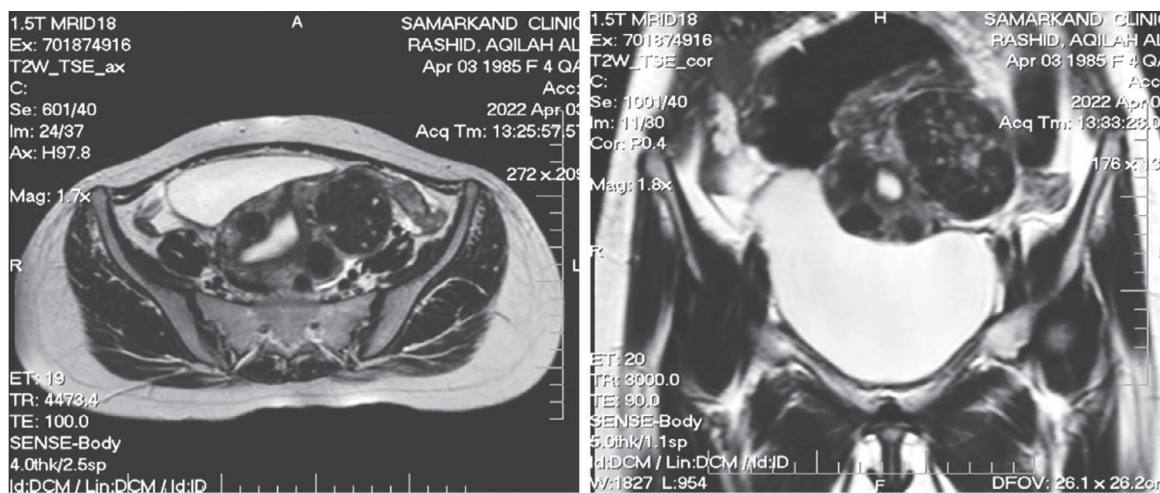


Figure 3. An axial and coronal T2W showing multiple variable size lesions, the largest one is an oval well-defined low-intermediate SI (signal intensity) mass involving the left lateral uterine wall, picture of subserosal fibroid [17]

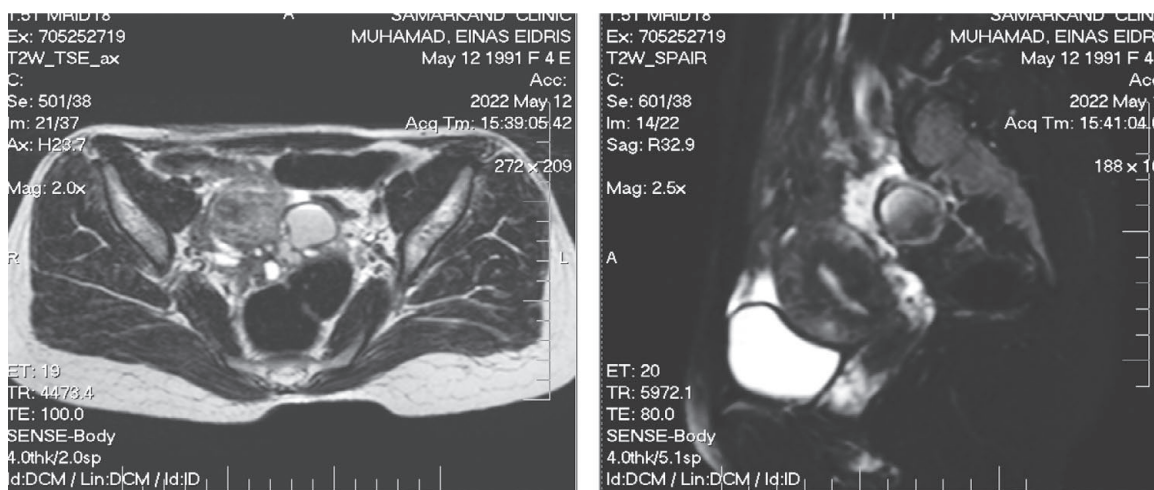


Figure 4. Endometrioma: (A) Axial T2W showing left ovarian high SI cystic lesion with shading features, which is partially suppressed on (B) STIR images [17]

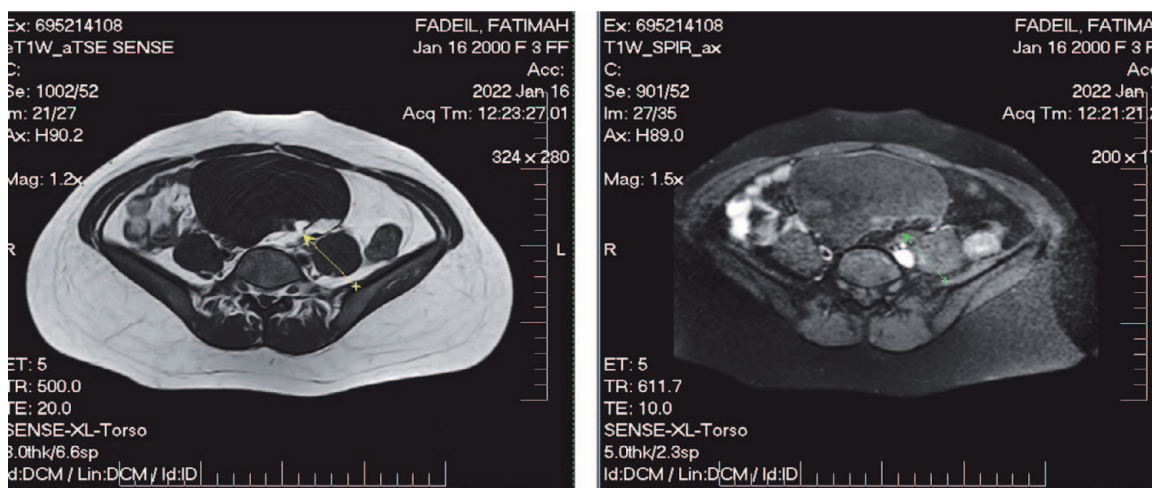


Figure 5. (A) Axial T1W image shows a right ovarian cystic lesion with cystic and high signal components. (B) Lesion showing cystic lesion with suppressed components noted peripherally on STIR images denoting fat, picture suggesting cystic teratoma (dermoid cyst)

Pelvic Inflammatory Disease: This disease can be appear as pelvic abscesses which shown on MRI as cystic lesions with thick enhancing walls, or can be chronic inflammation changes represented as free fluid detected in POD, or tubal and ovarian lesions.

MRI protocol: Examination of our cases is done using an MRI machine of 1.5 Tesla using Philips Achieva with 16 channel array, we use abdomen & pelvis coils, applying special parameters and field measurements used to image the pelvic region & organs. Many sequences were used as T1W, T2W & FAT SAT & in multiple planes, so axial, sagittal & coronal images were acquired. In addition, some cases were examined with added DWI sequences. In many cases, hyoscine butylbromide 20 mg is used to reduce bowel movement artefacts provided that these cases are not contraindicated. Contrast used in all cases in both T1W & fat suppressed sequenced. All cases were inspected & after US findings were analyzed, cases were evaluated depending on MRI findings & histopathological results performed.

Statistical analysis: Sensitivity, specificity, accuracy, positive predictive value and negative predictive values for all reviewers were calculated by using formulas with histopathology as the golden standard [16].

The results of histopathological reports or the imaging of the cases follow them up for at least one year as a standard of reference. The final results of the cases were done according to histopathological report results whether it is (normal ovary, borderline or malignant masses).

Classification of the histopathological results was done and put in tables in numbers and percentages were different statistical equations to describe either as median, interquartile range or mean and standard deviation, according to their distribution. *T*-test and chi-squared or Fisher's test for the data were used to compare MRI features between benign and malignant masses.

RESULTS AND DISCUSSIONS

In our study 100 patients with adnexal mass were enrolled, a percentage of them had a mean age of 45 years

Table 1
Socio-demographic and clinical characteristics of the study sample

Parameters	No. (n=100)
Age (17–48 years)	%
< 45	71
≥ 45	29
Marital state	
single	36
married	64
Parity	
0	36
1–4	51
≥ 5	13
Abortion	
0	86
1–2	13
> 2	1
Infertility	
present	13
absent	87

Table 2
Classification of clinical presentations among study subjects

Variable	No. (n=100)
Pain	88%
mass	25%
ascites	13%
menorrhagia	19%
Polymenorrhoea or oligomenorrhoea	2%
amenorrhoea	2%

(from 17 till 48 years old), and the majority 71% of patients were less than 45 years old. For socio-demographic and clinical characteristics, the majority (64%) of patients with adnexal mass were married and low parity of less than 5 constituted (51%), with a negative history of infertility (87%) as shown in Table 1.

Regarding clinical presentations among the study subjects, the majority 88% of them presented with pain (Table 2).

In consideration of MRI findings, cystic mass was more frequently 69% detected than solid mass 38% (Table 3).

Some patients enrolled on the recent study with a case of adnexal mass diagnosed as endometriosis or tubal lesion by MRI were found to be 11 and 13% respectively as shown in Table 4.

For the whole study sample, follow-up was done, some 32% of them needed medical treatment, while 68% of them needed surgical intervention. Benign histopathological findings were recorded in 76.47% (Table 5 and 6).

In the current study, the sensitivity of MRI was found to be 60%, specificity 74% and accuracy 73%, while the positive predictive value (PPV) was 15.78% and the negative predictive value (NPV) of 95.91%, which was calculated by specific equation. These results were obtained from the data shown in Table 7.

Table 3
Distribution of MRI findings of adnexal mass among study subjects

Variable	Non. (n=100)	%
Solid mass (n=38)	38	38%
benign	29	76.32%*
malignant	9	23.68%*
multiple mass	14	36.84%*
single mass	12	31.58%*
complicated	12	31.58%*
Cystic mass (n=69)	69	69%
benign	57	82.61%**
malignant	10	14.49%**
borderline	2	2.9%**
ectopic pregnancy	3	4.35%**
simple	21	30.43%**
complicated	45	65.22%**

Notes: * – the incidence from 38% (which include all solid masses), ** – the incidence from 69% (which include all cystic masses).

Table 4
MRI results and distribution of endometriosis and tubal lesion

Variable	No. (n=100)	%
Endometriosis (n=11)	11	11%
Tubal	1	9.09*
Ovarian	5	45.45*
Adenomyosis	4	36.36*
Pelvic wall	1	9.09*
Tubal lesion (n=13)	13	13%
Pyosalpinx (unilateral)	1	7.69**
Pyosalpinx (bilateral)	1	7.69**
Hydrosalpinx (unilateral)	6	46.15**
Hydrosalpinx (bilateral)	5	38.46**

Notes: * – the incidence from 11% (which are all cases of endometriosis), ** – the incidence from 13% (which are all cases of tubal lesions).

Table 5
Mode of treatment (medical or surgical) of the studied objects according to MRI results

Variable	No. (n=100)	%	Chi ² value
medical	32	32.00	12.95**
surgical resection	68	68.00	

Note. ** – Refer to the high significant difference between the mode of treatment (Medical and surgical) of the patients at 0.01.

Table 6
Histopathological results (benign or malignant) of resected mass among the study subjects

Variable	No. (n=68)	%	Chi ² value
benign	52	76.47	19.06**
malignant	16	23.53	

Note. ** – Refer to the high significant difference between the resected mass (benign and malignant) at 0.01.

Histopathological findings (benign or malignant) of the adnexal mass among the study subjects (sensitivity and specificity of MRI)

MRI results	Histopathological results				Total	Chi ² value
	Negative		Positive			
	No.	%	No.	%		
Benign	47	69.12	2	2.94	49 (72.06%)	45.16**
Malignant	3	4.41	16	23.53	19 (27.94%)	
Total	50	73.54	18	26.47		

Note. ** – Refer to the high significant difference between groups at 0.01.

In the study, 100 patients done to them US and MRI and found they had adnexal abnormalities. Analysis of the report results of MRI done to discover how much it is accurate and sensitive in the detection of any malignant abnormalities of those results and compare the MRI findings with the results of histopathology which is the main purpose of this study.

In a study done in 2019 by S. Shanmuga Jayanthan et al, they found the most common (the mean) age of patients present with adnexal mass in general was 35 years which is between 21 and 60 years, but the mean age for development malignant adnexal mass was 49 years, while for development of benign adnexal mass was 30 years, which was very nearly corresponded to the results of the present study [19].

Regarding the detection ability for the origin of adnexal masses US was able to detect in only 44% of cases, including 5.6% uterine origin, 36% ovarian and 2% was other than uterine or ovarian which shows that more than 55% of cases cannot detect their origin, on the other hand, the MRI was able to detect the origin of adnexal masses in all of the cases, that is why MRI was superior an excellent imaging technique in compare to other [19].

Different factors can affect the detection ability of US (as if the mass was large, the obesity of the patient, faeces and the fluid-filled bowel loops), but all these factors cannot affect on MRI ability for detection of the origin of adnexal mass. For accurate tissue characterization, the US was able to characterize 48% only of adnexal mass (14.4% solid, 33.3% cystic and 1.1% mixed), whereas MRI was able to characterize the component of all adnexal mass which was (21.1% solid, 66.7% cystic and 12.2% mixed). It was not necessarily the solid component of the cystic adnexal mass that indicated malignancy for example in cases with cystic teratoma where the solid component of the cystic mass was simply fat, this problem was solved by the use of unenhanced T1 and T2 – weighted MR imaging which was very important for specific tissue characterization and the lipid or blood component can simply detect and differentiated on T1-weighted MR imaging with and without fat suppression.

In our study, we followed up with 90 patients with adnexal mass their MRI reports showed that 66 patient (73%) was benign, and 24 of them 26 were detected as malignant lesions, histopathology examination was done for all of these cases and their results showed out of those 24 malignant cases only 21 was true malignant and the other 3 was benign masses [20].

Regarding the MRI results 66 of the cases were shown to be benign, while histopathological results revealed 63 were truly benign and the other 3 cases were identified as malignant cases, which means that the accuracy of MRI was 93%

in detection and identifying benign from malignant lesions. These results were very similar to results shown by a study conducted by Komatsu T et al which evaluated the accuracy of MRI in detecting adnexal masses (benign/ malignant) and correlating with histopathology results [21].

A study was done by Scoutt LM et al which showed results similar to our study about age and benign or malignant lesions correlation, which showed the age groups between 20–40 years are mostly complaint from benign lesions, and malignant lesions are most common among 40–60 years age patients [22].

A study done by Saroja Adusumilli et al recorded that there was a strong correlation between the mass size and malignancy possibility as the study results show the adnexal mass of more than 5 cm had a high suspicion of malignancy [9].

On the other hand, in a study done by Ruby Lin et al, the study included 338 women with adnexal mass and did MRI for evaluation of their masses. The study shows that the sensitivity of MRI to detect malignancy in adnexal mass was 16.7%, while had 96.2% specificity and the MRI (PPV) 28.5% on the other hand (NPV) was 92.7% [23].

Among other many studies done on the accuracy of MRI in detecting and differentiating benign from malignant adnexal abnormalities six studies in a U.S. community-based practice stated that the difference in accuracy results between study and other in some sort depends on reviewer bias [24]. So important of need the MRI report to be reviewed by more than one expert reader to identify cancer in a tertiary care setting to decrease the incidence of bias in results [8, 9, 25–27].

CONCLUSION

The many plans and soft tissue contrast of the MRI make it the most sensitive imaging technique for evaluation of any adnexal mass or abnormalities and it is the superior one in detecting the origin of this abnormality and their tissue character where it was (solid, haemorrhagic, fatty, and fibrous). As a result of the high specificity of MRI, the patient can avoid unnecessary or aggressive surgical intervention.

MRI can give a clear plan of what to do for the patient who complains of malignant mass for staging and the best surgical outcome and eventually good prognosis of the condition. The present study ascertained that MRI was highly specific (74%), sensitive (60%) and accurate (73%) in diagnosing benign and malignant masses which will aim to be beneficial in the future to help both patients and gynaecological oncologists in proper management of the malignant conditions.

Information about the authors

- Naif Mohamed M.** – PhD, Lecturer, Head of Radiology Division, Department of Surgery, Ninevah University, Mosul, Iraq; tel.: (00964)7719671203 E-mail: mohamed.naif@uoninevah.edu.iq
ORCID: 0000-0003-0134-2013
- Abdulrahman Dalya M.** – MD, PhD, Lecturer, Head of Department of Obstetrics and Gynecology, Ninevah University, Mosul, Iraq; tel.: (00964)7740854868. E-mail: dr.dalyaabdulrahman@gmail.com
ORCID: 0000-0002-0439-7266
- Al-Jawadi Dhukaa Ahmed M.** – PhD, Assistant Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Ninevah University, Mosul, Iraq; tel.: (00964) 7716902683. E-mail: dhukaahmad@uoninevah.edu.iq

Відомості про авторів

- Наїф Мохамед М.** – д-р філософії, лектор, керівник, відділ радіології, кафедра хірургії, Університет Ніневія, Мосул, Ірак; тел.: (00964) 7719671203. E-mail: mohamed.naif@uoninevah.edu.iq
ORCID: 0000-0003-0134-2013
- Абдулрахман Даля М.** – д-р філософії, лектор, завідувач, кафедра акушерства та гінекології, Університет Ніневія, Мосул, Ірак; тел.: (00964)7740854868. E-mail: dr.dalyaabdulrahman@gmail.com
ORCID: 0000-0002-0439-7266
- Аль-Джавади Дукаа Ахмед М.** – д-р філософії, асистент, кафедра акушерства та гінекології, Університет Ніневія, Мосул, Ірак; тел.: (00964) 7716902683. E-mail: dhukaahmad@uoninevah.edu.iq

REFERENCES

- Rajkoti K, Veeramani M, Macura KJ. Magnetic resonance imaging of adnexal masses. Topics in Magnetic Resonance Imaging. 2006;17(6):379-97. doi: 10.1097/RMR.0b013e3180417d8e.
- Pierce N, Narayanan P, Sahdev A, Reznik R, Rockall A. Ovarian lesions pose diagnostic dilemmas. Diagnostic Imaging Europe. 2008;24(3):14-8.
- Spencer JA, Forstner R, Cunha TM, Kinkel K, ESUR Female Imaging Sub-Committee. ESUR guidelines for MR imaging of the sonographically indeterminate adnexal mass: an algorithmic approach. Eur Radiol. 2010;20:25-35. doi: 10.1007/s00330-009-1584-2.
- Forstner R, Thomassin-Naggara I, Cunha TM, Kinkel K, Masselli G, Kubik-Huch R, et al. ESUR recommendations for MR imaging of the sonographically indeterminate adnexal mass: an update. Eur Radiol. 2017;27:2248-57. doi: 10.1007/s00330-016-4600-3.
- National Institute for Health and Care Excellence. Referral guidelines for suspected cancer NICE guideline [NG12] [Internet]. London, England: Stationery Office; 2015. 95 p. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng12>.
- Spencer JA, Ghattamaneni S. MR imaging of the sonographically indeterminate adnexal mass. Radiol. 2010;256(3):677-94. doi: 10.1148/radiol.10090397.
- Kurtz AB, Tsimikas JV, Tempary CM, Hamper UM, Arger PH, Bree RL, et al. Diagnosis and staging of ovarian cancer: comparative values of Doppler and conventional US, CT, and MR imaging correlated with surgery and histopathologic analysis - report of the Radiology Diagnostic Oncology Group. Radiol. 1999;212(1):19-27. doi: 10.1148/radiology.212.1.r99j3619.
- Sohaib SA, Mills TD, Sahdev A, Webb JA, Vantrappen PO, Jacobs IJ, et al. The role of magnetic resonance imaging and ultrasound in patients with adnexal masses. Clin Radiol. 2005;60(3):340-8. doi: 10.1016/j.crad.2004.09.007.
- Adusumilli S, Hussain HK, Caoili EM, Weadock WJ, Murray JP, Johnson TD, et al. MRI of sonographically indeterminate adnexal masses. AJR Am J Roentgenol. 2006;187(3):732-40. doi: 10.2214/AJR.05.0905.
- Kinkel K, Lu Y, Mehdizade A, Pelte MF, Hricak H. Indeterminate ovarian mass at US: incremental value of second imaging test for characterization—meta-analysis and Bayesian analysis. Radiol. 2005;236(1):85-94. doi: 10.1148/radiol.2361041618.
- Alcázar JL, Pascual MA, Graupera B, Aubá M, Errasti T, Olarteocochea B, et al. External validation of IOTA simple descriptors and simple rules for classifying adnexal masses. Ultrasound Obstet Gynecol. 2016;48(3):397-402. doi: 10.1002/uog.15854.
- Menon U, Gentry-Maharaj A, Halleit R, Ryan A, Burnell M, Sharma A, et al. Sensitivity and specificity of multimodal and ultrasound screening for ovarian cancer, and stage distribution of detected cancers: results of the prevalence screen of the UK Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening (UKCTOCS). Lancet Oncol. 2009;10(4):327-40. doi: 10.1016/S1470-2045(09)70026-9.
- Buys SS, Partridge E, Black A, Johnson CC, Lamerato L, Isaacs C, et al. Effect of screening on ovarian cancer mortality: the Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian (PLCO) cancer screening randomized controlled trial. Jama. 2011;305(22):2295-303. doi: 10.1001/jama.2011.766.
- Jacobs IJ, Menon U, Ryan A, Gentry-Maharaj A, Burnell M, Kalsi JK, et al. Ovarian cancer screening and mortality in the UK Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening (UKCTOCS): a randomised controlled trial. Lancet. 2016;387(10022):945-56. doi: 10.1016/S0140-6736(15)01224-6.
- Thomassin-Naggara I, Poncelet E, Jalaguier-Coudray A, Guerra A, Fournier LS, Stojanovic S, et al. Ovarian-Adnexal Reporting Data System Magnetic Resonance Imaging (O-RADS MRI) score for risk stratification of sonographically indeterminate adnexal masses. JAMA Network Open. 2020;3(1):e1919896. doi: 10.1001/jama.network.open.2019.19896.
- Karnik A, Tembey RA, Mani S. Value of MRI in Characterizing Adnexal Masses. J Obstet Gynaecol India. 2015;65(4):259-66. doi: 10.1007/s13224-015-0730-9.
- Iyer VR, Lee SI. MRI, CT, and PET/CT for ovarian cancer detection and adnexal lesion characterization. AJR Am J Roentgenol. 2010;194(2):311-21. doi: 10.2214/AJR.09.3522.
- Wilde S, Scott-Barrett S. Radiological appearances of uterine fibroids. Indian J Radiol Imaging. 2009;19(3):222-31. doi: 10.4103/0971-3026.54887.
- Valentin L, Hagen B, Tingulstad S, Eik-Nes S. Comparison of 'pattern recognition' and logistic regression models for discrimination between benign and malignant pelvic masses: a prospective cross validation. Ultrasound Obstet Gynecol. 2001;18(4):357-65. doi: 10.1046/j.0960-7692.2001.00500.x.
- Mol BW, Boll D, De Kanter M, Heintz AP, Sijmons EA, Oei SG, et al. Distinguishing the benign and malignant adnexal mass: an external validation of prognostic models. Gynecol Oncol. 2001;80(2):162-7. doi: 10.1006/gyno.2000.6052.
- Komatsu T, Konishi I, Mandai M, Togashi K, Kawakami S, Konishi J, et al. Adnexal masses: transvaginal US and gadolinium-enhanced MR imaging assessment of intratumoral structure. Radiol. 1996;198(1):109-15. doi: 10.1148/radiology.198.1.8539360.
- Scoutt LM, McCarthy SM, Lange R, Bourque A, Schwartz PE. MR evaluation of clinically suspected adnexal masses. J Comput Assist Tomogr. 1994;18(4):609-18. doi: 10.1097/00004728-199407000-00019.
- Lin R, Hung YY, Cheng J, Suh-Burgmann E. Accuracy of Magnetic Resonance Imaging for Identifying Ovarian Cancer in a Community-Based Setting. Womens Health Rep (New Rochelle). 2022;3(1):43-8. doi: 10.1089/whr.2021.0106.
- Anthoulakis C, Nikoloudis N. Pelvic MRI as the "gold standard" in the subsequent evaluation of ultrasound-indeterminate adnexal lesions: a systematic review. Gynecol Oncol. 2014;132(3):661-8. doi: 10.1016/j.ygyno.2013.10.022.
- Fenchel S, Grab D, Nuessle K, Kotzerke J, Rieber A, Kreienberg R, et al. Asymptomatic adnexal masses: correlation of FDG PET and histopathologic findings. Radiol. 2002;223(3):780-8. doi: 10.1148/radiol.2233001850.
- Kawahara K, Yoshida Y, Kurokawa T, Suzuki Y, Nagahara K, Tsuchida T, et al. Evaluation of positron emission tomography with tracer 18-fluorodeoxyglucose in addition to magnetic resonance imaging in the diagnosis of ovarian cancer in selected women after ultrasonography. J Comput Assist Tomogr. 2004;28(4):505-16. doi: 10.1097/00004728-200407000-00011.
- Sohaib SA, Sahdev A, Van Trappen P, Jacobs IJ, Reznik RH. Characterization of adnexal mass lesions on MR imaging. AJR Am J Roentgenol. 2003;180(5):1297-304. doi: 10.2214/ajr.180.5.1801297.

Стаття надійшла до редакції 09.01.2024. – Дата першого рішення 16.01.2024. – Стаття подана до друку 06.03.2024

Comparative characteristics of the influence of autoerotic practice on the development of psychoemotional disorders among young people on the example of medical students of the National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya

O. N. Kucherenko, H. V. Chaika, D. G. Konkov, L. V. Yaremchuk, O. I. Masik
Vinnytsya National Pirogov Memorial Medical University

Autoerotism is the practice of sexual stimulation. The most common autoerotic practice is masturbation, and these two terms are often used interchangeably, although masturbation can also occur with a partner. Recent data from the European Study on Aging Men have shown that masturbation is an independent indicator in the overall global assessment of sexual health.

Masturbation has long been ostracized and considered a moral sin by several religions such as Judaism, Islam, and Christianity. Traditionally, such sexual behavior has been associated with many diseases, such as madness, seizures, blindness and even impotence. Today, masturbation is no longer considered a harmful habit, as it can even help to protect people from the risk of sexually transmitted diseases.

The objective: to study the relationship between the influence of malakia and the development of psychoemotional disorders in young people using the example of medical students of the 4th–5th years of the National Pirogov Memorial Medical University.

Materials and methods. A clinical and psychological examination of 1118 medical students was carried out using the screening scales “Patient Health Questionnaire” (PHQ-9) and the questionnaire “General Anxiety Disorder-7” (GAD-7).

Domestic and foreign students were divided into two groups based on their attitude to masturbation and its application in everyday life. Namely: on those who have a positive attitude to this type of self-pleasure, and on those who consider it absolutely unacceptable. The levels of anxiety and depressive disorders in both groups of respondents were determined and then compared.

Results. It was established that 19.3% of domestic students and 31.2% of foreign respondents do not have anxiety disorders. Among domestic sexually active students, a mild degree of anxiety prevails (44.4%), a moderate degree is found in 26%, and a severe degree – in 10.4%. Among virgin domestic students, a mild degree of anxiety prevails, which is found in 46.6% of respondents, a medium degree in 20%, and a severe degree in 13.4%.

Among sexually active foreign students, mild anxiety disorder was most common in 34.7% of cases, moderate in 15.4% of cases, and severe in 13.8%. Among virgin foreign students, 34.5% have a mild degree of anxiety, 21.4% have a medium degree, and 17.8% have a severe degree of anxiety.

No influence of masturbation on the development of depressive disorders in medical students was found ($X^2=1.41$; $p \geq 0.05$), but it was found that autoerotic practice affects their anxiety level ($X^2=6.37$; $p < 0.05$).

Conclusions. Autoerotic practice does not have a significant impact on the development of depressive disorders. Instead, malakia was found to significantly reduce anxiety disorders in both sexually active and inactive young adults.

Keywords: autoerotic practice, masturbation, onanism, emotional disorders, medical students.

Порівняльна характеристика впливу аутоеротичної практики на розвиток психоемоційних розладів у молоді на прикладі студентів-медиків Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова

O. M. Kucherenko, G. V. Chaika, D. G. Konkov, L. V. Yaremchuk, O. I. Masik

Аутоеротизм – це практика сексуальної стимуляції. Найбільш поширеною аутоеротичною практикою є мастурбація, і ці два терміни часто використовують як синоніми, хоча мастурбація також може відбуватися з партнером. Останні дані Європейського дослідження старіння людини засвідчили, що мастурбація є незалежним показником у загальному глобальному оцінюванні сексуального здоров'я.

Мастурбація протягом тривалого часу була піддана остракізму та сприймалася як моральний гріх кількома релігіями, такими, як іудаїзм, іслам та християнство. Традиційно з такою сексуальною поведінкою пов'язують безліч хвороб, таких, як божевілля, напади, сліпота і навіть імпотенція. Сьогодні мастурбація більше не вважається негативною звичкою, оскільки вона може навіть допомогти захистити людей від ризику захворювань, що передаються статевим шляхом.

Мета дослідження: вивчення взаємозв'язку впливу малакії та розвитку психоемоційних розладів у молоді на прикладі студентів-медиків 4–5-го курсів Вінницького національного медичного університету.

Матеріали та методи. Проведено клініко-психологічне обстеження 1118 студентів-медиків за допомогою скринінгових шкал «Patient Health Questionnaire» (PHQ-9) та опитувальника «General Anxiety Disorder-7» (GAD-7).

Вітчизняних та іноземних студентів було розподілено на дві групи по ставленню до мастурбації та її застосуванню у повсякденному житті. А саме: на тих, хто позитивно ставиться до даного виду самозадоволення, та на тих, хто вважає це абсолютно неприйнятним. Були визначені рівні тривожності та депресивних розладів в обох групах респондентів з подальшим їх порівнянням.

Результати. Установлено, що 19,3% вітчизняних студентів і 31,2% іноземних респондентів не мають проявів тривожних розладів. Серед вітчизняних сексуально активних студентів переважає легкий ступінь тривожності (44,4%), помірний ступінь виявлено у 26%, тяжкий ступінь – у 10,4%. Серед незайманих вітчизняних студентів також переважає легкий ступінь тривожності, який встановлений у 46,6% респондентів, середній ступінь – у 20%, тяжкий ступінь – у 13,4%. Серед сексуально активних іноземних студентів найпоширенішим був легкий ступінь тривожного розладу – у 34,7%, середній ступінь – у 15,4% випадків і тяжкий ступінь – у 13,8%. Серед незайманих іноземних студентів легкий ступінь тривожності встановлений у 34,5% осіб, середній ступінь – у 21,4%, тяжкий ступінь – у 17,8%.

Не встановлено впливу мастурбації на розвиток депресивних розладів у студентів-медиків ($X^2=1,41$; $p \geq 0,05$), але виявлено, що аутоеротична практика впливає на рівень тривожності у них ($X^2=6,37$; $p < 0,05$).

Висновки. Аутоеротична практика не має значного впливу на розвиток депресивних розладів. Натомість було встановлено, що малакія значно зменшує тривожні розлади як серед сексуально активних, так і серед неактивних молодих людей.

Ключові слова: аутоеротична практика, мастурбація, онанізм, емоційні розлади, студенти-медики.

Over the past decade, views on sex education have become even more contradictory. Everyone agrees on the need to develop in children the right attitude toward sexual matters, but everyone has their own opinion about what should be trained, where, and who should do it [1]. Children are born sexually motivated, and their parents constantly give them sex education lessons, knowingly or unknowingly.

The core issue of sex education is how parents perceive their child's innate sexuality and to what extent they turn it around. The attitude of parents toward this problem is much more important for the formation of a child's sexual behavior than all the information or misinformation they can provide on this matter [2–4]. C. G. Ehrenberg (1988) also described four main types of parents' attitudes toward gender issues that manifest themselves in family life, calling them respectively repressive, avoidant, obsessive, and expressive [5–7].

The repressive type of attitude covers cases when parents strictly teach children that sex is evil and obscene. Usually, in such a family, it is forbidden to pronounce obscene words, make double-meaning jokes, or walk around the house in your underwear. Sexual parenting comes down to a few phrases: «This is indecent», «This is dangerous», and «Wait until you get married». With the avoidant type, parents show a more reasonable and tolerant attitude towards sexuality. Such parents do not discuss this topic with their children.

Without knowing it, they emasculate the ideas of warmth, humanity, and love, which are integral to the concept of sexuality. With an obsessive type of attitude towards sexuality, parents look at sex as a useful and healthy phenomenon, but they go too far and put sex at the center of the whole family's life. They flaunt their sex lives, which hurts their own children. Excessive attention to sexual matters can irritate children or make them feel depressed [8, 9].

Excessive attention to sexual matters can irritate children or make them feel depressed [10]. A. Kinsey, in 1953, tried to explain that sexuality is a healthy phenomenon, but without sublimation, he established pronounced dif-

ferences in the frequency of masturbation in adolescent boys and girls. According to them, 82% of boys engage in masturbation ending in orgasm; among girls, it is 20%. Sorenson S. in 1973 showed that 39% of girls and 58% of boys are engaged in masturbation in adolescence; among 20-year-old boys and girls, these figures are increasing up to 85 and 60%, respectively. Consequently, over the past decades, there has been a trend towards an increase in the frequency of masturbation among women [11–13].

Since the end of the 20th century, sex education lessons have been conducted in the USA and Europe by such scientists as G. Cvetkovitch, R. Grote (1983), G. Dempsey (1988), G. Sandoval (1988), and D. A. Kirby et al. (1989). Unfortunately, there is no such formation on the territory of our state [14–16].

The importance of sexual education is vividly described by many authors around the world, especially at the beginning of the 21st century. However, young people do not receive adequate information. In particular, we would like to draw attention to the importance and necessity of autoerotic practice among teenagers. After studying the topic of masturbation in more detail, we drew attention to the struggle of parents against masturbation [17–20].

Today, there is a special device: an anti-masturbation cross. The Anti-Masturbation Cross is a satirical furniture product designed to restrain a child on a crucifix-shaped board to prevent masturbation. According to the instructions of the Anti-Masturbation Cross, it safely trains children to keep their hands off their sin zones. A child after 5 years is fixed on this device for the whole night due to the ability to move and turn in different directions. The manufacturer claims the high efficiency of this device in the fight against masturbation in childhood [21].

Unfortunately, anti-masturbation crosses are in demand all over the world. Many parents buy this device so that the child does not touch his genitals, does not explore them, and does not get any sensations in general. Proponents of this method explain it through religious preferences, proper upbringing, and abstinence from sexual life until marriage. As we know, the study of the genitals in childhood is a banal curiosity that needs clarification for



The Anti-Masturbation Cross (www.stopmasturbationnow.org)

Figure notes: A wooden cross is a unique tool used to limit a child's mobility as they sleep by forcing their arms and legs into an uncomfortable posture. As a result of this, the child is unable to turn on his side, move, or touch his genitalia.

the child. With pronounced masturbation, parents should ask for the help of a child psychologist.

Parents need to explain the importance of this issue; there is no need to torture their child. Attitudes toward sexual life, masturbation, and life in general are formed in childhood. Masturbation is very useful for teenagers, as it develops the sensitivity of the genitals. This is especially relevant for teenage girls since petting in adolescence ensures the development of sensitive receptors in the external genitalia and body training to get pleasure. This is an important period in the life of every girl. Owing to its omission, problems arise in the girl's adult life related to her sexual life.

Regarding adolescent boys, masturbation also plays a big role in the formation of sexuality but not in the development of sensitivity. Because boys touch their genitals daily during urination and automatically develop penile sensitivity. Girls do not touch their genitals often, so the development of sensitivity in them occurs through masturbation, petting, and caresses in adolescence (Figure).

Global approaches to the protection of children from sexual violence are enshrined in the Geneva Declaration of the Rights of the Child 1924 year, the Universal Declaration of Human Rights 1948 year, the Declaration of the Rights of the Child 1959 year, the International Covenant on Civil and Political Rights of 1966 year, the International Covenant on Economic, Social and cultural rights of 1966 year, the Convention on the Rights of the Child of 1989 year, the Council of Europe Convention on the Protection of Children from Sexual Exploitation and Sexual Violence of 2007 year. In particular, the provisions of the Council of Europe Convention on the Protection of Children from Sexual Exploitation and Sexual Violence identify the latter with harassment child for sexual purposes.

The objective: to study the relationship between the influence of malakia and the development of psychoemotional disorders in young people using the example of medical students of the 4th–5th years of the National Pirogov Memorial Medical University.

MATERIALS AND METHODS

The National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya, introduced the discipline «Fundamentals of Sexology and Sexopathology» as an elective on the basis of the Department of Obstetrics and Gynecology №1 for the first time from October 2021 until the present time. It serves as a foundation for discussion of the primary sexology themes.

Participants were chosen from the fourth and fifth courses of the National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya. After they signed the consent form, they received the questionnaire. A total of 16 students (1.33% of the initial sample, n=1201) declined to participate; 11 (0.92%) questionnaires had insufficient information; 32 (2.66%) students identified as non-heterosexual; and 24 (1.9%) students did not identify themselves as bisexual. These people were not included in the final sample.

Thus, 1118 respondents from lower-middle-income countries like Ukraine, Angola, Syria, Egypt, Nigeria, India, Vietnam, Yemen, Uganda, Botswana, Zimbabwe, Zambia, Ghana, Kenya, Namibia, Swaziland, Somalia, Central African Republic, Mongolia, Pakistan, Cameroon, Morocco, Palestine, Kenya, New Guinea, Tunisia, and Sudan form the general final sample. In the first class, students were required to respond anonymously to a survey that consisted of 25 questions about various areas of their sexual lives. A questionnaire with 25 questions was used to interview young people about various elements of their sexual lives including attitude toward masturbation and acceptability of masturbation; and practice of onanism.

So, a comprehensive clinical and psychological examination was conducted on 1118 students using pathopsychological methods for self-assessment of depression (Patient Health Questionnaire-9) and the test for detecting General Anxiety Disorder-7 (GAD-7).

The Depressive Disorders Identification Scale (PHQ-9) is a nine-question questionnaire that reflects the level of depression. Nine items were scored for depression; for each item, the person was asked to rate the emotional severity level experienced over the past several weeks. Responses were recorded on a 4-point scale ranging from 0 (i.e., «Not at all») to 3 (i.e., «Extremely»). A total score was obtained for the scale by adding up the individual scores. The results were evaluated as follows: indicators from 1 to 9 were considered minimal depressive disorders (dysthymia); 10–14 points indicated mild depressive disorders; 15–19 points indicated depressive disorders of moderate severity; and 20 and more indicated severe depression. The essence of the assessment was that the students independently determined their condition according to a number of signs on a multilevel scale. The questionnaire for identifying signs of anxiety (GAD-7) consisted of 7 questions.

This is calculated by assigning scores of 0, 1, 2, and 3 to the response categories, respectively, of «not at all», «several days», «more than half the days», and «nearly every day». The GAD-7 total score for the seven items ranges from 0 to 21. The sum of points less than 4 is minimal anxiety; 5–9 is mild anxiety; 10–14 is moderate anxiety; and 15–21 is severe anxiety [22, 23]. The statistical processing of the obtained results of the study was carried out on the basis of the computer program «Statistica for Windows 11.0», using nonparametric methods for evaluating the results obtained.

Table 1

Division among medical students over attitudes toward the autoerotic practice, n (P±m%)

Attitude of students	Domestic students, n=503		Foreign students, n=615	
	Sexually active, n=423	Virgin, n=80	Sexually active, n=311	Virgin, n=304
Positive	357 (84.61±4.21%)	64 (80.02±4.59%)	228 (73.32±3.51%)	169 (55.60±5.16%)
Negative	66 (15.60±4.10%)	16 (20.03±4.59%)	83 (26.74±4.55%)	135 (44.43±5.15%)

Table 2

Acceptance of autoerotic practice among medical students, n (P±m%)

Acceptance	Domestic students, n=503		Foreign students, n=615	
	Sexually active, n=423	Virgin, n=80	Sexually active, n=311	Virgin, n=304
Acceptable	377 (89.11±3.59%)	64 (80.02±4.59%)	202 (64.91±3.51%)	135 (44.41±5.16%)
Unacceptable	46 (10.91±4.10%)	16 (20.02±4.59%)	109 (35.13±4.55%)	169 (55.63±5.15%)

Table 3

The degree of anxiety among virgin and sexually active medical students, n (P±m%)

Anxiety	Domestic students, n=503		Foreign students, n=615	
	Sexually active, n=423	Virgin, n=80	Sexually active, n=311	Virgin, n=304
Minimal/Absent	81 (19.20±3.59%)	16 (20.03±3.65%)	112 (36.10±3.79%)	80 (26.30±3.47%)
Mild	188 (44.40±4.54%)	37 (46.62±4.56%)	108 (34.70±3.74%)	105 (34.51±3.74%)
Moderate	110 (26.08±3.99%)	16 (20.56±3.65%)	48 (15.43±3.95%)	65 (21.42±3.22%)
Severe	44 (10.42±2.80%)	11 (13.43±3.07%)	43 (13.83±2.74%)	54 (17.82±3.03%)

Descriptive statistical methods such as numerical, percentage, mean and standard deviation (P) were used to assess the data (m). To analyze the factors correlated with sexual life and PHQ-9 scores, a chi-square (X²) goodness of fit test was performed.

The participation in the study was completely voluntary and anonymity would be guaranteed.

The results presented in this article represent a hitherto unpublished part of a comprehensive study of the department.

RESULTS AND THEIR DISCUSSION

The final sample used for analysis was comprised of 1118 young people: 604 (54.03%) were young men and 514 (45.97%) were young women; domestic students between 20 and 23 years old; foreign students between 21 and 27 years old; 734 (65.65%) participants were sexually active, and 384 (34.35%) were sexually inactive [24–26]. We interviewed students about their attitudes toward autoerotic practice. The answer options were: positive, negative, acceptable, or not acceptable to the respondents. According to this, the results are as follows: among sexually active domestic students, a greater quantity has a positive attitude towards masturbation, compared to sexually active foreign students. A significantly lower amount of domestic virgin students have a negative attitude towards masturbation, compared to foreign virgin students (Table 1).

The issue of ananism is quite widespread but is rarely discussed due to a lack of propriety. Among sexually active domestic students, autoerotic practice is common in 89.11±3.59% of cases and unacceptable in 10.91±4.10% of cases. Among virgin domestic students, the obtained information is similar.

64.91±3.51% of sexually active foreign students practice onanism, but more than half of virgin foreign respon-

dents consider that autoerotic practice is unacceptable for them (Table 2).

There was an established prevalence of anxiety disorders among sexually active and virgin students. A mild degree of anxiety prevails among sexually active (44.40±4.54%) and virgin domestic students (46.62±4.56%) and sexually active foreign students (34.70±3.74%) and virgin (34.51±3.74%). It has been proven Value (p) statistically significant difference with a Confidence Level of 95.5% (Table 3).

There was an established prevalence of minimal depressive disorders among domestic students (45.72±14.24%) and absence of depressive disorders among foreign students (59.18±18.43%); p≥0.05 (Table 4).

According to the results of statistical processing a chi-square (X²) goodness of fit test, the influence of masturbation on the development of depressive disorders among medical students wasn't established (X²=1.41; p≥0.05), but we established the influence of autoerotic practice on the level of anxiety among medical students (X²=6.37; p<0.05).

Table 4

The degree of depressive disorders among virgin and sexually active medical students, n (P±m%)

Depressive disorders	Domestic students, n=503	Foreign students, n=615
Absence	29 (5.76±5.29%)	364 (59.18±18.43%)
Minimal	230 (45.72±14.24%)	177 (28.78±11.49%)
Mild	134 (28.62±9.08%)	3 (0.49±0.35%)
Moderate	69 (13.71±6.45%)	42 (6.83±5.49%)
Severe	41 (8.15±5.53%)	29 (4.71±3.20%)

Autoeroticism is the practice of stimulating oneself sexually. The term was popularized toward the end of the 19th century by British sexologist Havelock Ellis who defined autoeroticism as «the phenomena of spontaneous sexual emotion generated in the absence of an external stimulus proceeding, directly or indirectly, from another person» [5, 6, 16]. The most common autoerotic practice is masturbation, and the two terms are often used as synonyms, although masturbation can also occur with a partner. Recent data from the European Male Aging Study demonstrated that masturbation is an independent entity in the overall global assessment of sexual health [1, 2, 15].

Masturbation has been ostracized for a long time and perceived as a moral sin by several religions such as Judaism, Islam, and Christianity [10, 11]. Traditionally, a multitude of illnesses have been associated with this sexual behavior such as insanity, fits, blindness, and even impotence [9, 10]. Nowadays, masturbation is no longer seen as a negative habit because it might even help in protecting individuals from the risk of sexually transmitted diseases [12]. In addition, an Australian study indicated that frequent masturbation helps prevent the development of prostate cancer [14].

However, in contrast with this study, a recent report shows that masturbation activity in the early 20s and 30s is consistently associated with a high risk of incident prostate cancer, although it is protective in the highest age bands (50s) [13].

Alfred Kinsey's sexual behavior studies, in the middle of the last century, reported that 92% of men have masturbated during their lifespan [15, 21]. I. Nazareth et al. showed that, among 477 men attending London general practitioners, 63.3% declared autoeroticism in the previous 4 weeks; of those, 8% reported daily or more frequent masturbation. S. T. Lindau et al. [4, 16] in a large study involving 1,455 community-dwelling men aged 57–85 demonstrated an age-dependent reduction of the frequency of autoeroticism, with 63.4% of subjects between 57 and 64 years old reporting masturbation during the last 12 months in comparison with 27.9% of those aged 75–85 years.

A recent survey of the British general population aged 16–44 years indicated that 73% of men reported masturbation in the 4 weeks prior to the interview [15, 18, 23]. In this survey, the prevalence of male masturbation was most frequent among men reporting less than four occasions of

sex in the last 4 weeks [2, 3]. Interestingly, men reporting at least one sexual problem in the last year were more likely to report masturbation [1, 10].

A better level of education was positively associated with the frequency of masturbation in several national surveys, most probably because it may help in reducing fears and guilt. A feeling of guilt with masturbation was indeed reported by one-third of subjects attending an Indian Sex Therapy Clinic [18, 19].

In conclusion, the study addresses the gap in the literature regarding sexual activity and sexual health among young people with a positive attitude toward masturbation and the development of anxiety disorders. It highlights that young people with a positive attitude toward masturbation are likely to have less anxiety. Within mainstream universities, young people aren't receiving sex education, and this is preventing their engagement in safe sex. We also received feedback from students. This feedback is also good for the teachers.

This evaluation is a step that would precede introducing changes in the syllabus and activating other teaching resources designed to ensure the passage of the European Credit Transfer and Accumulation System at the university.

CONCLUSIONS

1. Mild forms of anxiety prevail among domestic youth and sexually inactive foreign students.
2. The presence of anxiety symptoms is either minor or nonexistent among sexually active international students.
3. It has been proven that among young people who are sexually active and virgins, masturbating lowers anxiety levels ($p \leq 0.05$). However, autoerotic practice has little impact on the development of depressive disorders ($p \geq 0.05$).

Financial support and sponsorship

The study was performed with no financial support.

Acknowledgments

We would like to thank students for participating.

Conflict of interest. We have no conflict of interest in relation to this paper or the published research results, including the financial aspects of conducting the research, obtaining and using its results, and any non-financial personal relationships.

Ethical approval. The bioethic committee of National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya, protocol №4 of 22.05.2023.

Information about the authors

Kucherenko Oksana M. – MD, PhD, Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology N1, Vinnytsya National Pirogov Memorial Medical University; tel.: (097) 932-09-77. *E-mail:* okucerenko1987@gmail.com
ORCID: 0000-0003-3598-7741

Chaika Hryhorii V. – MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology N1, Vinnytsya National Pirogov Memorial Medical University; tel.: (067) 380-29-54. *E-mail:* chaykag001@gmail.com
ORCID: 0000-0001-9560-8737

Konkov Dmytro G. – MD, PhD, DSc, Professor, Department of Obstetrics and Gynecology N1, Vinnytsya National Pirogov Memorial Medical University; tel.: (067) 935-12-12. *E-mail:* drdiokonkov@gmail.com
ORCID: 0000-0002-9375-7509

Yaremchuk Liliya V. – MD, PhD, Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology N1, Vinnytsya National Pirogov Memorial Medical University; tel.: (096) 300-23-01. *E-mail:* yarlili805@gmail.com
ORCID: 0000-0002-3847-4493

Masik Oleh I. – MD, PhD, Assistant of Professor, Department of Psychiatry, Narcology and Psychotherapy, Vinnytsya National Pirogov Memorial Medical University; tel.: (097) 763-74-19. *E-mail:* doctor20000@i.ua
ORCID: 0000-0002-3798-8898

Відомості про авторів

Кучеренко Оксана Миколаївна – канд. мед. наук, доц., кафедра акушерства і гінекології № 1, Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова; тел.: (097) 932-09-77. *E-mail: okucerenko1987@gmail.com*
ORCID: 0000-0003-3598-7741

Чайка Григорій Васильович – д-р мед. наук, проф., завідувач, кафедра акушерства і гінекології № 1, Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова; тел.: (067) 380-29-54. *E-mail: chaykag001@gmail.com*
ORCID: 0000-0001-9560-8737

Коньков Дмитро Геннадійович – д-р мед. наук, проф., кафедра акушерства і гінекології № 1, Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова; тел.: (067) 935-12-12. *E-mail: drdiokonkov@gmail.com*
ORCID: 0000-0002-9375-7509

Яремчук Лілія Вікторівна – канд. мед. наук, доц., кафедра акушерства і гінекології № 1, Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова; тел.: (096) 300-23-01. *E-mail: yarlili805@gmail.com*
ORCID: 0000-0002-3847-4493

Масік Олег Ігорович – канд. мед. наук, асистент, кафедра психіатрії, наркології та психотерапії, Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова; тел.: (097) 763-74-19. *E-mail: doctor20000@i.ua*
ORCID: 0000-0002-3798-8898

REFERENCES

- Ciocca G, Robilotta A, Fontanesi L, Sansone A, D'Antuono L, Limoncin E, et al. Sexological Aspects Related to Tinder Use: A Comprehensive Review of the Literature. *Sex Med Rev.* 2020;8(3):367-78. doi: 10.1016/j.sxmr.2019.12.004.
- Prema B, Lalitha K. Knowledge of Adolescence Regarding sexual Health. *Int J Psychiatric Nurs.* 2018;4(1):23. doi: 10.5958/2395-180x.2018.00004.x.
- Dean J, Mitchell M, Stewart D, Debbattista J. Sexual health knowledge and behaviour of young Sudanese Queenslanders: a cross-sectional study. *Sex Health.* 2017;14(3):254-60. doi: 10.1071/SH16171.
- Duncan DL. Sexual health: An overview of contraceptive methods for young people. *British J School Nursing.* 2019;14(6):271-76. doi: 10.12968/bjns.2019.14.6.271.
- Vovchenko O. The Influence of the Emotional Intelligence on Self-Regulation of Aggressive Behavior among Adolescents with Disorders of Mental Development. *Probl Mod Psychol.* 2020;(49):11-36. doi: 10.32626/2227-6246.2020-49.11-36.
- Uphoff E, Robertson L, Cabieses B, Villalón FJ, Purgato M, Churchill R, et al. An overview of systematic reviews on mental health promotion, prevention, and treatment of common mental disorders for refugees, asylum seekers, and internally displaced persons. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020;9(9):CD013458. doi: 10.1002/14651858.
- Houtrow A, Roland M. Sexual health and education guidelines for the care of people with spina bifida. *J Pediatr Rehabil Med.* 2020;13(4):611-9. doi: 10.3233/PRM-200743.
- Murray GE, Palfai TP, Kratzer MP, Maisto SA, Simons JS. Sexual alcohol expectancies moderate the relation between alcohol use and sexual behavior among men who have sex with men [Internet]. *Alcohol.* 2023. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.alcohol.2023.12.005>.
- O'Sullivan LF, Majerovich JA, Wuest J. From Promoting Healthy Sexual Functioning to Managing Biomedical Sexual Dysfunction: Health Professional Views of Youth Sexual Health. *SAGE Open Nurs.* 2019;5:2377960819832676. doi: 10.1177/2377960819832676.
- Warushahennadi J, Jayarathna UG, Ariyaratna LK. Death due to autoerotic asphyxia. *Sri Lanka J Forensic Med Sci Amp Law.* 2021;12(1):17. Available from: <https://doi.org/10.4038/sljfmsl.v12i1.7844>.
- Borst RA, Hoekstra T, Muhangi D, Jonker I, Kok MO. Reaching rural communities through 'Healthy Entrepreneurs': a cross-sectional exploration of community health entrepreneurship's role in sexual and reproductive health. *Health Policy Plan.* 2019;34(9):676-83. doi: 10.1093/heapol/czz091.
- Brkić-Jovanović N, Runjo V, Tamaš D, Slavković S, Milankov V. Persons with intellectual disability: Sexual behaviour, knowledge and assertiveness. *Slovenian J Public Health.* 2021;60(2):82-9. doi: 10.2478/sjph-2021-0013.
- Ja'afar SM, Awang H, Ab Rahman A. Level of Knowledge on Sexual and Reproductive Health Among Youths in Southern Region of Peninsular Malaysia. *Int J Hum Health Sci (IJHHS).* 2021;5(3):315. doi: 10.31344/ijhhs.v5i3.281.
- Soares RF, Leites GT, de Araujo TG, Pedreti GP, Cerentini TM, da Rosa PV. Masturbation, sexual function, and genital self-image of undergraduate women: a cross-sectional study. *J Sex Med.* 2024;21(3):211-6. doi: 10.1093/jsexmed/qdad173.
- Rizzi D, Ciuffo G, Sandoli G, Mangiagalli M, de Angelis P, Scavuzzo G, et al. Running Away from the War in Ukraine: The Impact on Mental Health of Internally Displaced Persons (IDPs) and Refugees in Transit in Poland. *Int J Environ Res Public Health.* 2022;19(24):16439. doi: 10.3390/ijerph192416439.
- Erten S, Akçam Yalçın İ. Sexual Health Knowledge of Teachers. *J Educ Sci Environ Health.* 2019;5(1):70-8. doi: 10.21891/jeseh.492581.
- Houtrow A, Roland M. Sexual health and education guidelines for the care of people with spina bifida. *J Pediatr Rehabil Med.* 2020;13(4):611-9. doi: 10.3233/PRM-200743.
- Pakarinen M, Kylmä J, Helminen M, Suominen T. Attitudes, knowledge and sexual behavior among Finnish adolescents before and after an intervention. *Health Promot Int.* 2019;35(4):821-30. doi: 10.1093/heapro/daz074.
- Mukhopadhyay S, Mishra SK. Knowledge and Practices About Sexual Health and Its Socioeconomic Correlates Among Adolescent Girls in Sikkim, India. *Orient Anthropologist.* 2021;21(1):49-66. doi: 10.1177/0972558x211001156.
- Lestari H, Sigiro AN. Women's and Health Officer's Knowledge on Access to Reproductive and Sexual Health Services Covered by the National Health Insurance: Surveys in 15 Districts-Cities in Indonesia. *Jurnal Perempuan.* 2019;24(3):259. doi: 10.34309/jp.v24i3.355
- Oliveira KR, dos Santos AAP, de Oliveira e Silva JM, Sanches METL, Albuquerque JM, de Moraes MM. Health behaviors in sexual experiences of women in prison. *Rev Bras Enferm.* 2019;72(3):88-95. doi: 10.1590/0034-7167-2018-0092.
- Antononov M Yu. Mathematical processing and analysis of medical and biological data. *Kyiv: Medinform;* 2018. 12 p.
- Golzari N, Farahmand Parsa A, Golizadeh Bibalan F, Fallah S. Role of Religious Health, Sexual Knowledge, and Sexual Attitude in Predicting the Sexual Function of Postmenopausal Women. *Health Spirituality and Medical Ethics.* 2020;7(1):16-24. doi: 10.29252/jhsme.7.1.16.
- Kucherenko O. Factors associated with academic performance among sexually active and inactive international students of National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya. *Veda Perspekt.* 2022;8(15):215-24. doi: 10.52058/2695-1592-2022-8(15)-215-224.
- Kucherenko O, Chaika H. Early and late sexual debut on the example of domestic and foreign students of National Pirogov Memorial Medical University [Internet]. *Vinnytsya: Prospective directions of scientific and practical activity: GS Publishing Services;* 2023. doi: 10.51587/9798-9866-95921-2023-011-135-143.

Стаття надійшла до редакції 09.01.2024. – Дата першого рішення 16.01.2024. – Стаття подана до друку 06.03.2024

Фітотерапія у менеджменті жінок репродуктивного віку з дисгормональною гінекологічною патологією та масталгією

В. І. Пирогова, С. О. Шурпяк, Ю. С. Прокопчук

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

Майже 70% жінок упродовж життя страждають від болю у грудних залозах. Масталгія знижує якість життя жінок, збільшує їхні побоювання щодо раку грудної залози та зумовлює погіршення психоемоційного стану жінок. Різні форми масталгії потребують різної лікарської тактики. На сьогодні не існує загально прийнятих схем лікування циклічної масталгії як за доброякісної дисплазії грудних залоз, так і за поєднаних дисгормональних гінекологічних захворювань.

Мета дослідження: вивчення впливу комбінованих рослинних засобів на тяжкість циклічної масталгії (первинний результат), менструальну функцію й побічні ефекти (вторинні результати) у жінок репродуктивного віку з дисгормональною поєднаною гінекологічною патологією.

Матеріали та методи. У дослідженні взяли участь 72 жінки віком від 25 до 39 років з масталгією, які були розподілені на групи залежно від призначеної терапії та поєднаної дисгормональної патології (доброякісна дисплазія грудних залоз (ДДГЗ), генітальний ендометріоз). Обстеження включало антропометричне дослідження, ультрасонографічне обстеження органів малого таза, грудних залоз, визначення рівнів ЛГ, ФСГ, ТТГ, пролактину та стероїдних гормонів яєчника.

Результати. У 95,8% жінок досліджуваної когорти рівень пролактину становив від 28,3 нг/мл до 37,6 нг/мл (у середньому – 33,7±5,4 нг/мл). Гормональний дисбаланс у пацієток як з поєднаною дисгормональною патологією, так і монотопічною циклічною масталгією характеризувався відсутністю вираженої гіперестрогенії у I фазу менструального циклу (МЦ), відносною гіперестрогенією у II фазу МЦ при збільшенні співвідношення E_2/P з 5,1±0,2 до 13,4±0,3 порівняно зі здоровими жінками. На обстеження прийшли 26,4% пацієток, коли біль за ВАШ становив у середньому 6,2±1,5 бала, 73,6% жінок страждали на масталгію від 1 до 5 років і звернулись по допомогу за інтенсивності більшого синдрому за ВАШ 9,2±0,7 бала.

Висновки. Результати досліджень засвідчили ефективність і безпечність застосування комбінованих фітопрепаратів для лікування масталгії. Використання першого комбінованого рослинного фітопрепарату було ефективним у 95% в усуненні та зменшенні тяжкості циклічної масталгії (первинний результат), другого фітопрепарату – у 100% випадків у жінок репродуктивного віку з дисгормональною патологією репродуктивних органів та ДДГЗ.

Високу ефективність застосування другого фітокомплексу для лікування масталгії у хворих із ДДГЗ і генітальним ендометріозом без додаткового використання гормональних препаратів можна пояснити впливом препарату на нормалізацію рівня пролактину і співвідношення E_2/P .

Ключові слова: масталгія, дисгормональна поєднана гінекологічна патологія, комбіновані рослинні препарати.

Phytotherapy in the management of women of reproductive age with dyshormonal gynecological pathology and mastalgia

V. I. Pyrohova, S. O. Shurpyak, Yu. S. Prokopchuk

Almost 70% of women suffer from breast pain during their life. Mastalgia reduces the quality of life of women, increases their fear of breast cancer and causes deterioration of the psycho-emotional state of women. Different forms of mastalgia require different medical tactics. To date, there are no generally accepted schemes for the treatment of cyclic mastalgia both in benign dysplasia of the mammary glands and in combined dyshormonal gynecological diseases.

The objective: to study the effect of combined herbal remedies on the severity of cyclic mastalgia (primary outcome), menstrual function and side effects (secondary outcomes) in women of reproductive age with dyshormonal combined gynecological pathology.

Materials and methods. 72 women from 25 to 39 years old with mastalgia participated in the study, they were divided into groups depending on the prescribed therapy and combined dyshormonal pathology (benign mammary dysplasia (BMD), genital endometriosis). The examination included an anthropometric study, ultrasonographic examination of the pelvic organs, mammary glands, determination of the levels of LH, FSH, TSH, prolactin and ovarian steroid hormones.

Results. In 95.8% of the women of the studied cohort, the prolactin level ranged from 28.3 ng/ml to 37.6 ng/ml (on average – 33.7±5.4 ng/ml). Hormonal imbalance in patients with both combined dyshormonal pathology and monotoxic cyclic mastalgia was characterized by the absence of pronounced hyperestrogenia in the I phase of the menstrual cycle (MC), relative hyperestrogenia in the II phase of the MC with an increase in the E_2/P ratio from 5.1±0.2 to 13.4±0.3 compared to healthy women. 26.4% of patients came to the examination when the pain according to VAS was an average of 6.2±1.5 points, 73.6% of

women suffered from mastalgia from 1 to 5 years and sought medical help due to the intensity of the pain syndrome according to VAS 9.2 ± 0.7 points.

Conclusions. The results of research proved the effectiveness and safety of the use of combined herbal preparations for the treatment of mastalgia. The use of the first combined herbal preparation was effective in 95% in eliminating and reducing the severity of cyclic mastalgia (primary result), the second herbal preparation – in 100% of cases in women of reproductive age with dyshormonal pathology of reproductive organs and BMD.

The high efficiency of the use of the second phytocomplex for the treatment of mastalgia in patients with BMD and genital endometriosis without the additional use of hormonal drugs can be explained by the effect of the drug on the normalization of the prolactin level and the E₂/P ratio.

Keywords: mastalgia, dyshormonal combined gynecological pathology, combined herbal preparations.

Репродуктивна система жінки є однією з найбільш складно організованих функціональних систем організму, яка чутливо реагує на несприятливі зовнішні та внутрішні чинники розвитком адаптаційних реакцій або патологічного процесу [15, 24, 33]. Доброякісні поєднані дисгормональні захворювання жіночої репродуктивної системи посідають чільне місце у структурі загальної гінекологічної захворюваності [39].

Актуальність проблеми пов'язана з високою поширеністю поєднаної патології у популяції жінок, значним омолодженням контингенту хворих, несприятливими безпосередніми і віддаленими наслідками, негативним впливом на якість життя пацієнток. Серед причин поширеності гормонозалежних захворювань репродуктивних органів дослідники виділяють особливості репродуктивної поведінки, стреси, обмінні порушення, генетичну схильність, дисфункцію цитоподібної залози, хронічні запальні захворювання статевих органів, порушення функції печінки, кишечника, фактори зовнішнього середовища та спосіб життя [35].

Дисгормональна поєднана патологія – міома матки, гіперплазія ендометрія, аденоміоз, ендометріоз, доброякісна дисплазія грудних залоз (ДДГЗ) – характеризується більш тяжкими клінічними проявами, викликає труднощі у діагностиці та виборі оптимальної лікувальної тактики [35].

Ключовими проблемами поєднаної дисгормональної патології, що потребують ефективного вирішення, є больовий синдром (масталгія, дисменорея, диспареунія, хронічний тазовий біль), маткові кровотечі, безпліддя, невиношування вагітності, ризик малігнізації [41].

В основі поєднаних дисгормональних захворювань жіночої статевої сфери лежить спільність етіології та ключових патогенетичних механізмів (гормональних, запальних, молекулярно-генетичних тощо), серед яких: відносна гіперестрогенія, дефіцит прогестерону, порушення секреції пролактину [10, 19, 33]. Зазначена тріада формує морфофункціональну перебудову залозистого та стромального компонентів репродуктивних органів з розвитком варіабельної клінічної картини.

На сьогодні доведено, що визначальним фактором, який стимулює клітини естрогензалежних органів і тканин до патологічного росту, є не абсолютна або відносна гіперестрогенія, а порушення балансу метаболітів естрогенів, а саме – гідроксипохідних естрогену, що мають різну здатність до активації клітинної проліферації [28, 33, 36]. Окиснення до гідроксипохідних є головним напрямком метаболізму ендогенних стероїдів. Основними продуктами гідроксилювання є 2-гідроксіестрон (2-ОНЕ1), 2-гідроксіестрадіол (2-ОНЕ2) і 16 α -гідроксіестрон (16 α -ОНЕ1).

Метаболізм естрогенів у печінці відбувається за участю цитохрому P450, у якому задіяні переважно три його ізоформи – CYP 1A2, CYP 1B1, CYP3A4. Перша ізоформа (CYP 1A2) каталізує приєднання гідроксилу у положення 2 вуглеця у молекулі естрадіолу (E1) і утворює 2-гідроксипохідне – 2-гідроксіестрон (2 ОНЕ1); друга ізоформа (CYP 1B1) каталізує приєднання гідроксилу у положення 4 і утворює 4-гідроксипохідне – 4-гідроксіестрон (4-ОНЕ1); третя ізоформа (CYP3A4) каталізує приєднання гідроксилу у положення 16 з утворенням 16 α -гідроксіестрону (16 α -ОНЕ1).

2-гідроксиметаболіти є сильними антиоксидантами, які не тільки захищають клітини від продуктів пероксидного окиснення ліпідів, пошкодження ДНК, але й індують апоптоз у ракових клітинах. Зв'язуючись з естрогеновими рецепторами, 2-ОНЕ1 може здійснювати блокувальну дію, що не дає більш потужним похідним естрогенів впливати на клітини.

2-гідроксіестрон виявляє слабкий естрогенний вплив (48% активності естрадіолу) і саме у зв'язку з цим не справляє проліферативного впливу, тоді як мітогенність 16 α -гідроксіестрону (16 α -ОНЕ1) у 8 разів вище мітогенності естрадіолу.

4-гідроксіестрон (4-ОНЕ1), як і 16 α -ОНЕ1, виявляє естрогенну активність (79% активності естрадіолу), при цьому його мітогенну дію пояснюють впливом токсичних хінолових метаболітів, індукцією утворення вільних супероксидних радикалів з пошкодженням ДНК клітин.

Отже, якісний дисбаланс метаболітів естрогенів розглядається як чинник ризику проліферації, неоангіогенезу та злоякісних перетворень [41].

Значну роль у формуванні відносної гіперестрогенії відіграє також пролактин, який сенсibiliзує тканини до естрогенів, а також підвищує експресію рецепторів – як власних, пролактинових, так і естрогенових [15, 28]. Навіть транзиторний надлишок пролактину справляє прямий стимулювальний вплив на проліферативні процеси у периферійних органах-мішенях статевої системи, що реалізується шляхом збільшення вмісту рецепторів до естрадіолу у тканинах грудної залози і підвищення чутливості клітин до дії останнього.

У нормі секрецію пролактину контролюють гіпоталамічні дофамінергічні нейрони, однак в умовах стресу «сторожова» секреція дофаміну відповідними ядрами гіпоталамуса знижується, провокуючи транзиторну гіперпролактинемію [28].

Фізіологічний антагонізм пролактину і прогестерону робить свій внесок у формування лютеїнової недостатності і відносної гіперестрогенії. У поєднанні з надлишковою експресією естрогенових рецепторів

гормончутливих тканин цей патогенетичний механізм бере участь у формуванні клінічних проявів дисгормональної патології репродуктивної системи, зокрема масталгії (мастодинії), яка є найчастішим клінічним проявом ДДГЗ [2].

«Масталгія», «мамологія» або «мастодинія» є однією з найбільш поширених скарг, які висловлюють пацієнтки з дисгормональними порушеннями [9, 10]. Фактично майже 70% жінок упродовж життя страждають від болю у грудних залозах [13]. Масталгія знижує якість життя жінок, посилює їхні побоювання щодо раку грудної залози та зумовлює погіршення психоемоційного стану жінок [3, 9].

Водночас низка авторів пов'язують масталгію з певними факторами способу життя, зокрема, ожирінням (ІМТ >30 кг/м²), палінням, надмірним споживанням продуктів, що містять метилксантин, таких, як чай, кава та шоколад, або розглядають як частину психосоматичного розладу [14, 17]. Інші дослідники вказують на роль надмірного збільшення маси тіла за останні п'ять років, раннє менархе [16, 29].

Сьогодні стрес розглядається як один з провідних факторів гормонального дисбалансу, оскільки при стресі, психоемоційних навантаженнях відбувається викид глюкокортикоїдів, які інгібують дофамін у гіпоталамусі, що впливає на збільшення продукування пролактину. Надлишок пролактину спричинює набряклість тканин, розвиток проліферативних процесів у грудних залозах. У пацієнток з інтенсивним болем у грудних залозах нерідко відзначають депресивний синдром, тривожний стан, канцерофобію [37].

Масталгія може мати циклічний та ациклічний характер [31]. Ациклічна масталгія у жінок з мастопатією може бути постійною, незалежною від фази менструального циклу (МЦ), тоді як циклічна масталгія, хоча і може бути різною за характером та ступенем інтенсивності, виникає у другій фазі МЦ та посилюється за кілька днів до початку менструації.

Разом із болочістю грудних залоз відзначають нагрубання, набряклість та збільшення їхнього обсягу – симптоми, характерні для передменструальної мастодинії. Тканини стають неоднорідними, болочими під час пальпації, формуються локальні ущільнення [13]. Морфологічним субстратом мастодинії є гіперплазія залозистих часточок, венозний застій і набряклість строми грудної залози [9].

Доброякісні захворювання грудної залози значною мірою пов'язані з масталгією, з іншого боку, хоча деякі публікації демонструють зв'язок масталгії з раком грудної залози, це питання все ще залишається дискусійним [30, 34].

Різні форми масталгії потребують різної лікарської тактики, зокрема, циклічна масталгія вимагає комплексного підходу до корекції наявних порушень. Провідна роль гормонального дисбалансу зумовлює поширеність гормональних методів лікування [19, 33]. Однак на сьогодні все ще не існує загальноприйнятих схем лікування циклічної масталгії як за наявності доброякісної дисплазії грудних залоз, так і поєднаних дисгормональних гінекологічних захворювань [18, 32].

Сучасний великий арсенал лікарських засобів, що використовуються при мастодинії як прояву дисгор-

мональних процесів репродуктивних органів, включає низку фармакологічних груп препаратів з різними механізмами дії, що не завжди забезпечує ефективність лікування [3, 17, 31]. Окрім цього, слід урахувати протипоказання до застосування гормональних препаратів, побічні ефекти, «гормонобоязнь» пацієнток, необхідність забезпечити максимальну безпеку і комфорт лікування для пацієнтки.

Систематичні огляди та мета-аналізи свідчать, що рекомендованими препаратами для лікування масталгії є даназол, бромокриптин, тамоксифен, застосування яких тимчасово зменшує вираженість симптомів, однак супроводжується значною частотою побічних ефектів (запаморочення, нудота, збільшення маси тіла, головний біль, шлунково-кишкові розлади) [28]; топічне застосування прогестагенів, ефективність якого оцінюється неоднозначно [30].

Зазначене вище пояснює схильність пацієнток до альтернативних терапевтичних підходів, а саме – використання фітотерапевтичних засобів, серед яких у літературних джерелах найбільш часто описують застосування *Vitex agnus*, олії вечірньої примули, ромашки, лляного насіння, звіробію продірявленого, чорнушки сійної тощо [20, 21, 32].

Широкий спектр фармакологічної дії рослинних засобів, зумовлений наявністю біологічно активних речовин, сприяє реалізації фармакотерапевтичної ефективності при лікуванні різних захворювань. За даними ВООЗ, питома вага лікарських засобів рослинного походження у терапії найближчі 10 років може сягнути 60% [1, 40]. Фітопрепарати поєднують у собі м'якість терапевтичної дії, можливість тривалого вживання, безпеку, застосування як для профілактики, так і лікування з ефективністю за різної патології від 40 до 87% [22, 38].

Серед рослинних засобів, які рекомендуються для застосування з метою покращення гормонального балансу, балансу процесів проліферації та апоптозу; зменшення оксидативних порушень; купірування дисменореї, масталгії, передменструального синдрому, нашу увагу привернули дієтичні добавки Циклофіт та Іксіндол. Фармакологічні ефекти (протизапальний, спазмолітичний, гормонорегулювальний, антипроліферативний) забезпечуються активними інгредієнтами з купажу рослинних екстрактів, які входять до складу Циклофіту (Behealth, UA): плодів прутняка звичайного, коренів дуднику китайського, коренів лабазнику шестипелюсткового, коренів петрушки кучерявої свіжих, коренів селери пахучої свіжих, трави підмареннику справжнього, квіток нагідок лікарських.

Серед рослин, які використовують у терапії захворювань грудних залоз, виділяється *Vitex agnus-castus* (прутняк звичайний), який рекомендується Експертною комісією з лікарських рослин (Німеччина) для лікування порушень МЦ, передменструального синдрому (ПМС) і мастодинії [15, 20, 23].

У низці експериментальних досліджень встановлено, що екстракти прутняка пригнічують секрецію пролактину як *in vitro*, так і *in vivo* [15]. У контрольованих дослідженнях встановлено, що дитерпени (активні речовини) прутняка взаємодіють з D2-дофаміновими рецепторами, виявляючи дофамінергічний ефект. Це

забезпечує пригнічення секреції пролактину до фізіологічної норми, стимулює продукування лютеїнізуючого гормону, що сприяє усуненню гіпопрогестеронемії та дисбалансу статевих стероїдів, купірує синдром передменструального напруження тощо [11].

Засоби, що містять фітоестрогени – ізофлавоноїди (геністеїн, даїдзєїн, апігенін, біоханін тощо), лігнани (ентеродіол, ентеролактон), куместани (кумєстрол, ведєлолактон, плікадін), використовують у терапії дисгормональних порушень репродуктивної системи завдяки їхній здатності до вибіркового зв'язування з естрогеновими рецепторами, а також зміни активності деяких ферментних систем, що беруть участь у синтезі і метаболізмі гормонів [22].

Під час вивчення механізмів впливу фітоестрогенів на клітини гормонозалежних органів, а також системних аспектів гормональної регуляції, найчастіше обговорюється селективна модуляція естрогенових рецепторів, зміна активності ароматази та інших ферментів стероїдогенезу, оптимізація печінкового та кишкового метаболізму гормонів [11, 22].

Рослинний індол 3,3'-дііндолілметан (3,3'-diindolylmethane – DIM) є речовиною з потенційною антиандроєнною та протипухлинною активністю, яка міститься в овочах хрестоцвітих (броколі, брюссельська капуста, цвітна капуста). Потенційний позитивний ефект 3,3'-дііндолілметану пов'язаний із впливом на процеси гідроксилування ендогенних естрогенів шляхом збільшення каталізації 2-гідроксиметаболітів і зменшення ефектів 16 α -гідроксіестроєну. Флавоноїди, ефірні олії, дитерпени та глікозиди екстракту плодів прутняку звичайного сприяють нормалізації рівня пролактину, поліфеноли й епігалокатехін-3-галлат з екстракту листя зеленого чаю справляють протизапальний та антиоксидантний вплив [5, 12].

Комплекс біологічно активних молекул, що міститься у купажі рослинних екстрактів Циклофіту (флавоноїди, терпеноїди, фітостероли, саліцилова кислота, каротин, апігенін, аскорбінова кислота, вітаміни В₁, В₂, К, РР, С, фолієва кислота), справляє низку синергічних багатофакторних впливів: усунення відносної гіперестроєнії; прогестеронмодулювальний ефект; протизапальна дія, зумовлена зниженням синтезу простагландинів, інтерлейкінів 2-го типу, прозапальних цитокінів; м'який седативний ефект; легкий сечогінний ефект; а у сукупності – загальнозміцнювальну дію та підвищення адаптаційних можливостей організму.

Особливістю фітопрепарату Іксіндол (Behealth, UA), 1 капсула якого містить активні інгредієнти (у формі порошкоподібних екстрактів), 3,3'-дііндолілметан (DIM), екстракти плодів прутняку звичайного, листя зеленого чаю (містить епігалокатехін-3-галлат), томатів (містить лікопін), є наявність у складі природного антиоксиданту лікопіну (пігмент із сімейства каротиноїдів з антиоксидантними властивостями), у низці досліджень доведено його здатність пригнічувати проліферацію клітинного циклу у патологічних клітинах грудної залози та експресію інсуліноподібного фактора росту-1 [4].

Так, Cui та співавтори (2008) виявили, що споживання лікопіну обернено пропорційно пов'язане з ризиком розвитку раку грудної залози, який є пози-

тивним за рецепторами естроєну та прогестерону [8]. У низці епідеміологічних досліджень було продемонстровано захисний вплив лікопіну щодо раку яєчників, колоректального раку та раку підшлункової залози [7].

Низкою авторів в експерименті було встановлено, що лікопін знижує оксидантний стрес шляхом стимуляції активності антиоксидантних ферментів (глутатіону, глутатіон-S-трансферази, глутатіонпероксидази), попереджує оксидне пошкодження ДНК, ліпідів, білків [27], модулює імунну відповідь, індукує апоптичну загибель ракових клітин [7, 26], інгібує фосфорилування кінази, що регулюється позаклітинними сигналами, і приводить до інгібування росту ракових клітин [25, 27].

Апоптоз контролюється великою кількістю генів, серед яких найбільш важливими регуляторами є члени родини генів Bcl-2. Bcl-2 може блокувати вивільнення цитохрому С, фактора, необхідного для активації каспаз, що опосередковують апоптоз. Так, експресія Bcl-2 була зареєстрована у низці новоутворень, таких, як карцинома грудної залози, передміхурової залози, щитоподібної залози, тоді як білок Вах, член родини Bcl-2, є регулятором і індуктором апоптозу [42].

Установлено, що лікопін знижує рівень Bcl-2 та підвищує рівень Вах, що індукує вивільнення цитохрому С, інших проапоптогенних факторів та апоптоз; а оброблення лікопіном інгібувало проліферацію ракових клітин [42].

Мета дослідження: вивчення впливу комбінованих рослинних засобів Циклофіту та Іксіндолу на тяжкість циклічної масталгії (первинний результат), менструальну функцію й побічні ефекти (вторинні результати) у жінок репродуктивного віку з дисгормональною поєднаною гінекологічною патологією.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

У дослідженні взяли участь 72 жінки віком від 25 до 39 років з масталгією, які були розподілені на групи залежно від призначеної терапії та поєднаної дисгормональної патології (ДДГЗ, генітальний ендометріоз).

Дослідження проводили відповідно до принципів Гельсінської декларації, Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину, відповідних законів України, сучасних біоетичних норм щодо безпеки для здоров'я пацієнток, за отримання інформованої згоди та конфіденційності особистих і медичних даних на клінічних базах кафедри акушерства, гінекології та перинатології ФПДО ЛНМУ імені Данила Галицького у рамках науково-дослідної роботи (№ держреєстрації 0120U002140).

Критерієм включення до дослідження була наявність циклічної масталгії, критеріями виключення – тяжка соматична патологія; гострі запальні захворювання статевих органів; підтверджена або підозрювана онкологічна патологія будь-якої локалізації; стан грудних залоз, що відповідав Bi-RADS III; тяжкі алергічні реакції в анамнезі.

До комплексу обстежень, проведених під час включення жінок у дослідження і після трьох місяців лікування, входили загальноклінічне та лабораторне обстеження, дослідження гормонального балансу, клінічне та ультразвукове дослідження (УЗД) грудних залоз й органів малого таза у режимі реального часу за стандартною методикою на ультразвуковій системі HDI 5000 Sono CT (Philips Ultrasound, США).

Таблиця 1

Вікова структура пацієнток досліджуваних груп, n (%)

Клінічна група	Вік, роки		
	25–30	31–35	36–39
I, n=20	8 (40,0)	8 (40,0)	4 (20,0)
II, n=14	6 (42,9)	5 (35,7)	3 (21,4)
III, n=20	7 (35,0)	8 (40,0)	5 (25,0)
IV, n=18	5 (27,8)	8 (44,4)	5 (27,8)
Усього, n=72	26 (36,1)	29 (40,3)	17 (23,6)

Примітка. p>0,05.

Визначали рівні естрадіолу (E₂), фолікулостимулювального гормону (ФСГ), лютеїнізуючого гормону (ЛГ), пролактину (Пл), тиреотропного гормону (ТТГ) на 3–5-у добу МЦ, прогестерону (П) – на 18–20-у добу МЦ імунохімічним методом з електрохемілюмінесцентною детекцією – ECLIA (аналізатор Cobas 6000, тест-системи Roche Diagnostics, Швейцарія).

Оцінювання вираженості болю у грудних залозах і тазового больового синдрому проводили з використанням візуально-аналогової шкали (ВАШ), на яку пацієнтки самостійно наносили дані упродовж періоду лікування (3 міс), де 0 балів – це відсутність болю, 1–2 бали – слабкий біль, 3–6 балів – помірний біль, 7–9 балів – сильний біль, 10 балів – нестерпний біль.

У процесі обстеження у 34 пацієнток зі скаргами на циклічний біль у грудних залозах не виявлено дисгормональної гінекологічної патології: до I групи увійшли 20 пацієнток, які отримували Циклофіт упродовж 3 міс, до II групи – 14 пацієнток, які використовували трансдермально топічно 1% гель із прогестероном у другу фазу МЦ.

У 38 жінок під час обстеження з приводу вираженої циклічної масталгії було діагностовано генітальний ендометріоз і доброякісну дисплазію грудних залоз (дифузна фіброзно-кістозна мастопатія). З них до III групи увійшли 20 пацієнток з масталгією, генітальним ендометріозом і ДДМЗ, які отримували Іксіндол упродовж 3 міс, до IV групи – 18 пацієнток з масталгією, генітальним ендометріозом і ДДМЗ, які отримували тільки циклічну гестагенотерапію.

Статистичний аналіз фактичного матеріалу проведений із застосуванням статистичних програм Microsoft Exel 10.0 і Statistica 10.0. Критичний рівень значущості (p) під час перевірки гіпотез дорівнював 0,05 з урахуванням множинних порівнянь.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Сформовані групи пацієнток були зіставні за віком (табл. 1), даними соматичного, гінекологічного та акушерського анамнезу.

Серед екстрагенітальної патології в обстежених пацієнток найбільш часто діагностували патологію щитоподібної залози – у середньому 22,2% (еутиреоїд-

ний зоб I–II ст., аутоімунний тиреоїдит, субклінічний гіпотиреоз), що є одним з важливих факторів ризику розвитку дисгормональної патології репродуктивних органів (табл. 2).

Антропометричне дослідження продемонструвало, що нормальну масу тіла (ІМТ 20,0–24,9 кг/м²) фіксували у 30 (41,7%), надмірну масу тіла (ІМТ 25,0–29,9 кг/м²) – у 36 (50%) пацієнток, ожиріння I ступеня (ІМТ 30,0–34,9 кг/м²) – у 6 (13,3%) жінок. Для усіх пацієнток сформованих груп характерним був обтяжений гінекологічний анамнез (табл. 3).

Слід відзначити, що у пацієнток III і IV груп вірогідно частіше, ніж у жінок I і II груп, спостерігались раннє менархе (14 (36,8%) проти 5 (14,7%); p<0,05) та первинна дисменорея (12 (31,5%) проти 6 (17,5%); p<0,05).

Серед когорти обстежених пацієнток 37 (51,4%) не мали в анамнезі вагітностей: 9 (24,3%) жінок не жили статевим життям; 21 (56,8%) пацієнтка запобігала вагітності з використанням гормональної контрацепції (16; 76,2%) або інших методів (5; 23,8%); з приводу безпліддя обстежувались 7 (18,9%) жінок.

Під час аналізу акушерського анамнезу звертали увагу на частоту мимовільного або штучного переривання вагітності, кількість пологів в анамнезі, наявність та тривалість грудного вигодовування (табл. 4). Привертала на себе увагу частота штучного переривання вагітності (18,3%), її невиношування (8,3%) та відносно коротка тривалість грудного вигодовування (6–8 міс) у переважної більшості (73,1%) пацієнток.

Таблиця 2

Особливості екстрагенітальної патології у пацієнток досліджуваних груп, n (%)

Екстрагенітальна патологія	Клінічна група			
	I, n=20	II, n=14	III, n=20	IV, n=18
Патологія щитоподібної залози	4 (20,0)	3 (21,4)	5 (25,0)	4 (22,2)
Захворювання серцево-судинної системи	1 (5,0)	1 (7,1)	–	–
Захворювання травного тракту	4 (20,0)	2 (14,3)	3 (15,0)	3 (16,6)
Варикозна хвороба	3 (15,0)	2 (14,3)	1 (5,0)	2 (11,1)
Захворювання нервової системи	–	2 (14,3)	1 (5,0)	–
Захворювання сечовидільної системи	2 (10,0)	–	1 (5,0)	2 (11,1)
Захворювання кістково-м'язової системи	1 (5,0)	2 (14,3)	–	1 (5,6)

Примітка. p>0,05 між групами.

Гінекологічний анамнез пацієнок досліджуваних груп, n (%)

Гінекологічні захворювання	Клінічна група			
	I, n=20	II, n=14	III, n=20	IV, n=18
Запальні захворювання органів малого таза	4 (20,0)	3 (21,4)	3 (15,0)	3 (16,7)
Функціональні кісти яєчників	1 (5,0)	1 (7,1)	2 (10,0)	2 (11,1)
Позаматкова вагітність	1 (5,0)	–	2 (10,0)	–
Фонові захворювання шийки матки	5 (25,0)	3 (21,4)	4 (20,0)	4 (22,2)
Дисбіотичні та запальні процеси нижнього відділу генітального тракту	6 (30,0)	5 (35,7)	5 (25,0)	5 (27,7)

Примітка. $p > 0,05$ між групами.

Таблиця 4

Акушерський анамнез пацієнок досліджуваних груп, n (%)

Частота і наслідки вагітностей	Клінічна група			
	I, n=20	II, n=14	III, n=20	IV, n=18
Не вагітніли	11 (55,0)	6 (42,8)	10 (50,0)	10 (55,6)
Пологи в анамнезі	7 (35,0)	7 (50,0)	6 (30,0)	6 (33,3)
Мимовільний викидень	1 (5,0)	1 (7,1)	2 (10,0)	2 (11,1)
Позаматкова вагітність	1 (5,0)	–	2 (10,0)	–
Штучне переривання вагітності	3 (15,0)	3 (21,4)	4 (20,0)	3 (16,7)

Примітка. $p > 0,05$ між групами.

Під час обстеження пацієнтки висловлювали скарги на біль у грудних залозах, порушення МЦ, дисменорею, диспареунію (табл. 5). Вивчення анамнезу розвитку масталгії у пацієнок клінічних груп зафіксувало відтерміноване звернення жінок до лікаря за появи перших скарг.

Так, тільки 19 (26,4%) пацієнок звернулись по допомогу, коли біль за шкалою ВАШ становив у середньому $6,2 \pm 1,5$ бала, оскільки розцінювали це явище як короткочасне і фізіологічне, тоді як 53 (73,6%) жінки страждали на масталгію від 1 до 5 років і звернулись по медичну допомогу за інтенсивності більового синдрому за шкалою ВАШ $9,2 \pm 0,7$ бала, приєднання дисменореї та страху щодо можливого розвитку раку грудної залози (див. табл. 5).

На момент включення у дослідження у жінок всіх груп під час пальпації грудних залоз визначали болючість, дифузні ущільнення, дрібну зернистість у різних ділянках, частіше – у верхньозовнішніх квадрантах, за відсутності вузлових утворень та збільшення лімфа-

тичних вузлів. У пацієнок I і II груп при УЗД стан грудних залоз відповідав I категорії за шкалою Bi-RADS, у пацієнок III і IV груп – II категорії за шкалою Bi-RADS.

Дослідження гормонального балансу виявило поширеність транзиторної ідіопатичної гіперпролактинемії практично у більшості пацієнок усіх груп когорти досліджуваних: у 95,8% жінок рівень пролактину становив від 28,3 нг/мл до 37,6 нг/мл (у середньому $33,7 \pm 5,4$ нг/мл).

Гормональний дисбаланс у пацієнок як з поєднаною дисгормональною патологією (III і IV клінічні групи), так і монотопічною циклічною масталгією (I і II клінічні групи) характеризувався відсутністю вираженої гіперестрогенії у I фазу МЦ, відносною гіперестрогенією у II фазу МЦ при збільшенні співвідношення E_2/P з $5,1 \pm 0,2$ до $13,4 \pm 0,3$ порівняно зі здоровими жінками (за референсними лабораторними показниками) ($p < 0,05$).

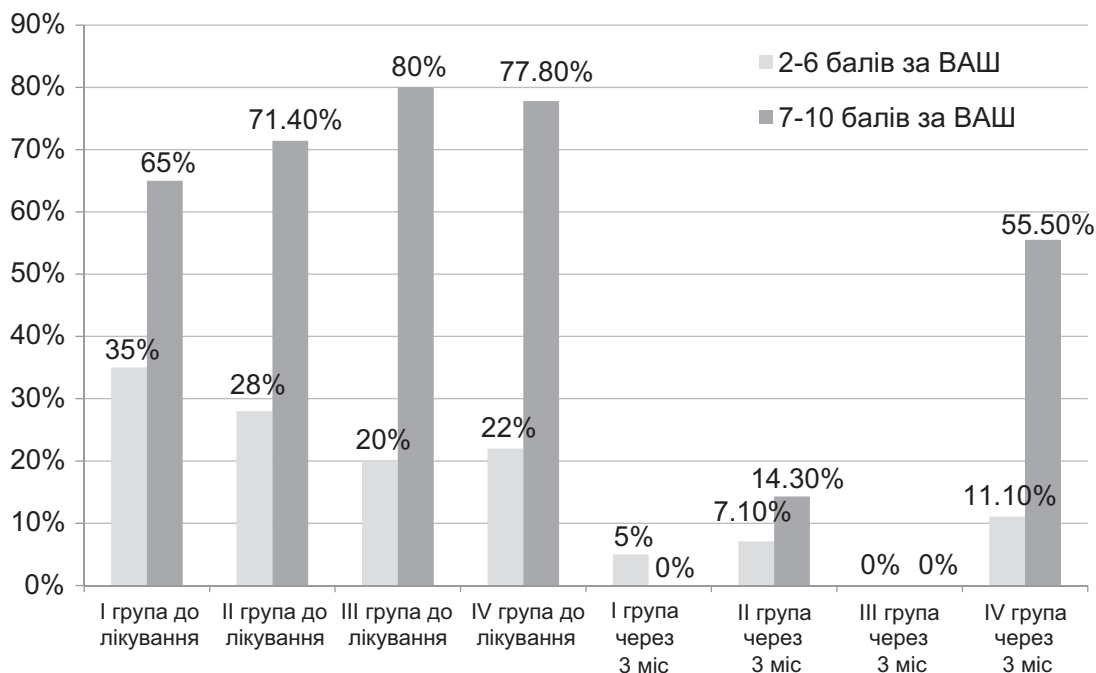
Саме відносна гіперестрогенія протягом МЦ та підвищення рівня пролактину стимулює продукування

Таблиця 5

Характер скарг обстежених пацієнок, n (%)

Скарги	Клінічна група			
	I, n=20	II, n=14	III, n=20	IV, n=18
Масталгія (за шкалою ВАШ від 2 до 6 балів)	7 (35,0)	4 (28,6)	4 (20,0)	4 (22,2)
Масталгія (за шкалою ВАШ від 7 до 10 балів)	13 (65,0)	10 (71,4)	16 (80,0)	14 (77,8)
АМК	2 (10,0)	2 (14,3)	6 (30,0)	6 (33,3)
Дисменорея	–	2 (14,3)	2 (10,0)	2 (11,1)
Диспареунія	–	–	1 (5,0)	2 (11,1)

Примітки: $p > 0,05$ між групами; АМК – аномальні маткові кровотечі.



Динаміка вираженості масталгії за ВАШ в обстежених пацієнтках

біологічно активних речовин, які беруть участь у розвитку масталгії, що узгоджується з даними більшості дослідників [3, 9, 10, 19, 33].

Після трьох місяців лікування у I групі пацієнток, які отримували фітотерапевтичну композицію Циклофіт, була досягнута повна редукція масталгії за шкалою ВАШ 7–10 балів, а 1 (5,0%) пацієнтка відзначила наявність слабого болю у грудних залозах під час пальпації (рисунок).

У III групі пацієнток, які отримували фітокомплекс Іксіндол, фіксували повну редукцію масталгії (100%), що вірогідно перевищувало показники пацієнток II групи: 1 (7,1%) жінка відзначила збереженість масталгії на рівні 2–6 балів за ВАШ, а 2 (14,3%) жінки – на рівні 7–10 балів за ВАШ, які застосовували трансдермальний 1% гель з прогестероном; $p < 0,05$ (див. рисунок).

Особливо показовими були практично незмінні вираженість і частота масталгії у жінок, які отримували тільки гестагенотерапію з приводу поєднаної дисгормональної патології (IV група) – зменшення вираженості масталгії лише у 4 (22,2%) пацієнток, що підтверджує необхідність включення до лікувальних заходів для пацієнток з масталгією та поєднаною дисгормональною патологією фітопрепаратів, які справляють антипроліферативний, протизапальний, пролактиннормалізуючий ефекти.

Після закінчення дослідження у пацієнток I і III клінічних груп спостерігали позитивну динаміку пальпаторних ознак у вигляді зменшення щільності та напруженості тканин грудних залоз, а також зменшення болючості під час пальпації, що узгоджувалося з даними УЗД грудних залоз.

Динаміка показників загальноклінічних лабораторних досліджень (загального аналізу крові, сечі, біо-

хімічного дослідження крові) засвідчила відсутність загальнотоксичної та сенсibilізувальної дії застосованих фітокомплексів.

Об'єктивним підтвердженням впливу застосованих фітокомплексів, що містять у своєму складі екстракти прутняку звичайного, на відновлення гормонального балансу є досягнення нормалізації рівня пролактину у 95% випадків у пацієнток I (отримували фітокомплекс Циклофіт) і у 100% випадків у жінок III (отримували фітокомплекс Іксіндол) клінічних груп за наявності тенденції до нормалізації співвідношення E_2/P – зменшення з $13,4 \pm 0,3$ до $7,1 \pm 0,1$ ($p < 0,05$).

У пацієнток II і IV клінічних груп нормалізація рівня пролактину у сироватці крові не спостерігалась, однак відзначено зменшення гіперестрогенії і тенденцію до нормалізації співвідношення E_2/P .

Ефективність застосування фітокомплексу Циклофіт (I група) як високу оцінили 95% жінок з масталгією, переносимість – 90% (у двох випадках було зафіксовано періодичну нудоту, що не призвело до припинення лікування). Монотерапія фітопрепаратом Іксіндол отримала позитивну оцінку всіх (100%) пацієнток III групи за відсутності жодних побічних ефектів. Водночас 77,8% пацієнток IV групи, які отримували лише гестагенотерапію з приводу генітального ендометріозу, були незадоволені результатами лікування масталгії, навіть при зменшенні симптомів дисменореї і нормалізації МЦ.

ВИСНОВКИ

Результати наших досліджень засвідчили ефективність і безпечність застосування комбінованих фітопрепаратів Циклофіт та Іксіндол для лікування масталгії.

Використання комбінованого рослинного фітопрепарату Циклофіт було ефективним у 95% в усуненні та зменшенні тяжкості циклічної масталгії (первинний результат), фітопрепарату Іксіндол – у 100% випадків у жінок репродуктивного віку з дисгормональною гінекологічною патологією та ДДГЗ.

Високу ефективність застосування фітокомплексу Іксіндол для лікування масталгії у хворих із ДДГЗ і генітальним ендометріозом без додаткового використання гормональних засобів можна пояснити впливом препарату на нормалізацію рівня пролактину і співвідношення E_2/Π .

Відомості про авторів

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

ORCID: 0000-0002-1205-6365

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

ORCID: 0000-0002-5445-6375

Прокопчук Юрій Сергійович – лікар-інтерн, кафедра акушерства, гінекології та перинатології, факультет післядипломної освіти, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького; тел.: (067) 328-43-65. *E-mail: hotline27@icloud.com*

ORCID: 0009-0002-7605-3507

Information about the authors

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

ORCID: 0000-0002-1205-6365

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

ORCID: 0000-0002-5445-6375

Prokopchuk Yuriy S. – Clinical Resident, Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Faculty of Postgraduate Education, Danylo Halytsky Lviv National Medical University; tel.: (067) 328-43-65. *E-mail: hotline27@icloud.com*

ORCID: 0009-0002-7605-3507

ПОСИЛАННЯ

1. Alsalamah GF, Alodhaybi GA, SSala-ti SA. Phytotherapeutic Management of Cyclic Mastalgia – A Review. *Saudi Med J Students*. 2023;4(1):31-43.
2. Anderson E, Clarke RB. Steroid receptors and cell cycle in normal mammary epithelium. *J Mammary Gland Biol Neoplasia*. 2004;9(1):3-13. doi: 10.1023/B:JOMG.0000023584.01750.16.
3. Arslan M, Küçükderdem HS, Can H, Tarcan E. Retrospective Analysis of Women with Only Mastalgia. *J Breast Health*. 2016;12(4):151-4. doi: 10.5152/tjbh.2016.2944.
4. Bacanlı M, Başaran N, Başaran AA. Lycopene: Is it Beneficial to Human Health as an Antioxidant? *Turk J Pharm Sci*. 2017;14(3):311-8. doi: 10.4274/tjps.43043.
5. Dietz BM, Hajrahimkhan A, Dunlap TL, Bolton JL. Botanicals and Their Bioactive Phytochemicals for Women's Health. *Pharmacol Rev*. 2016;68(4):1026-73. doi: 10.1124/pr.115.010843.
6. Bumber Y, Issa JP. Epigenetics in cancer: what's the future? *Oncol (Williston Park)*. 2011;25(3):220-6.
7. Chew BP, Park JS. Carotenoid action on the immune response. *J Nutr*. 2004;134(1):257-61. doi: 10.1093/jn/134.1.257S.
8. Cui Y, Shikany JM, Liu S, Shaguffa Y, Rohan TE. Selected antioxidants and risk of hormone receptor-defined invasive breast cancers among postmenopausal women in the Women's Health Initiative Observational Study. *Am J Clin Nutr*. 2008;87(4):1009-18. doi: 10.1093/ajcn/87.4.1009.
9. Egwuonwu OA, Anyanwu SN, Chianakwana GU, Ihekwoaba EC. Breast Pain: Clinical Pattern and Aetiology in a Breast Clinic in Eastern Nigeria. *Niger J Surg*. 2016;22(1):9-11. doi: 10.4103/1117-6806.169822.
10. Eren T, Aslan A, Ozemir IA, Baysal H, Sagiroglu J, Ekinci O, Alimoglu O. Factors Effecting Mastalgia. *Breast Care (Basel)*. 2016;11(3):188-93. doi: 10.1159/000444359.
11. Fantini M, Benvenuto M, Masuelli L, Frajese GV, Tresoldi I, Modesti A, et al. In vitro and in vivo antitumoral effects of combinations of polyphenols, or polyphenols and anticancer drugs: perspectives on cancer treatment. *Int J Mol Sci*. 2015;16(5):9236-82. doi: 10.3390/ijms16059236.
12. Gechev TS, Hille J, Woerdenbag HJ, Benina M, Mehterov N, Toneva V, et al. Natural products from resurrection plants: potential for medical applications. *Biotechnol Adv*. 2014;32(6):1091-101. doi: 10.1016/j.biotechadv.2014.03.005.
13. Groen JW, Grosfeld S, Wilschut JA, Bramer WM, Ernst MF, Mullender MM. Cyclic and non-cyclic breast-pain: A systematic review on pain reduction, side effects, and quality of life for various treatments. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2017;219:74-93. doi: 10.1016/j.ejogrb.2017.10.018.
14. Hafiz SP, Barnes NLP, Kirwan CC. Clinical management of idiopathic mastalgia: a systematic review. *J Prim Health Care*. 2018;10(4):312-23. doi: 10.1071/HC18026.
15. Hryshchenko OV, Bobrytska W. Fitoselectyva therapy - method of selection of likuvannia mastopathy in women with premenstrual syndrome. *Reprod Endocrinol*. 2020;5(55):79-89. doi: 10.18370/2309-4117.2020.55.79-89.
16. Kanat BH, Atmaca M, Girgin M, Ilhan YS, Bozdağ A, Özkan Z, et al. Effects of Mastalgia in Young Women on Quality of Life, Depression, and Anxiety Levels. *Indian J Surg*. 2016;78(2):96-9. doi: 10.1007/s12262-015-1325-5.
17. Kataria K, Dhar A, Srivastava A, Kumar S, Goyal A. A systematic review of current understanding and management of mastalgia. *Indian J Surg*. 2014;76(3):217-22. doi: 10.1007/s12262-013-0813-8.
18. Koçoğlu D, Kurşun S, Akin B, Altuntug K. Mastalgia and associated factors: a cross-sectional study. *Agri*. 2017;29(3):100-08. doi: 10.5505/agri.2017.91069.
19. Kosei NV. Correction of hormonal imbalance in patients with diffuse forms of mastopathy is the basis of pathogenetic therapy and cancer prevention. *Reprod Endocrinol*. 2018;1:8-14.
20. Mirghafourvand M, Mohammad-Alizadeh-Charandabi S, Ahmadpour P, Javadzadeh Y. Effects of Vitex agnus and Flaxseed on cyclic mastalgia: A randomized controlled trial. *Complement Ther Med*. 2016;24:90-5. doi: 10.1016/j.ctim.2015.12.009.
21. Mirmolaei S, Olfatbakhsh A, Fallah-hosseini H, Kazemnejad E, Sotodeh A. The effect of vitagnus on cyclic breast pain in women of reproductive age. *J Babol Univ Med Sci*. 2016;18:7-13.
22. Mrozikiewicz PM. Molecular mechanisms in phytotherapy. *Acta Biochim Pol*. 2007;54(4):144.
23. Ooi SL, Watts S, McClean R, Pak SC. Vitex Agnus-Castus for the Treatment of Cyclic Mastalgia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Womens Health (Larchmt)*. 2020;29(2):262-78. doi: 10.1089/jwh.2019.7770.
24. Orr B, Kelley JL 3rd. Benign Breast Diseases: Evaluation and Management.

- Clin Obstet Gynecol. 2016;59(4):710-26. doi: 10.1097/GRF.0000000000000233.
25. Palozza P, Colangelo M, Simone R, Catalano A, Boninsegna A, Lanza P, et al. Lycopene induces cell growth inhibition by altering mevalonate pathway and Ras signaling in cancer cell lines. Carcinogenesis. 2010;31(10):1813-21. doi: 10.1093/carcin/bgq157.
26. Rao AV, Ray MR, Rao LG. Lycopene. Adv Food Nutr Res. 2006;51:99-164.
27. Rao LG, Mackinnon ES, Josse RG, Murray TM, Strauss A, Rao AV. Lycopene consumption decreases oxidative stress and bone resorption markers in postmenopausal women. Osteoporos Int. 2007;18(1):109-15. doi: 10.1007/s00198-006-0205-z.
28. Rungruang B, Kelley JL 3rd. Benign breast diseases: epidemiology, evaluation, and management. Clin Obstet Gynecol. 2011;54(1):110-24. doi: 10.1097/GRF.0b013e318208010e.
29. Sabry R, Kolib TM, Ahmed M, El-nahas HG. Body Mass Index and Other Factors Related to Mastalgia: A Cross Sectional Study. Open Access Maced J Med Sci. 2021;9:1586-90.
30. Scurr J, Hedger W, Morris P, Brown N. The prevalence, severity and impact of breast pain in the general population. Breast J. 2014;20(5):508-13. doi: 10.1111/tbj.12305.
31. Sharma AA, Kumar A, Pasi DK, Dhamija P, Garry GK, Saini A, et al. Mastalgia - The Burden Beneath. Eur J Breast Health. 2024;20(1):15-8.
32. Senchuk A Ya, Doskoch IO, Chybi-sova IV, Moskalenko SV. Experience of treating cyclic mastalgia and mastodynia in women of reproductive age. Womans Health. 2015;98(2):3-7.
33. Shurpyak SO, Pyrohova VI. Justification of pathogenetic principles of treatment of patients with fibrocystic disease (mastopathy). Womans Health. 2015;103(7):147-51.
34. Srivastava A, Mansel RE, Arvind N, Prasad K, Dhar A, Chabra A. Evidence-based management of Mastalgia: a meta-analysis of randomized trials. Breast. 2007;16(5):503-12. doi: 10.1016/j.breast.2007.03.003.
35. Stachs A, Stubert J, Reimer T, Hartmann S. Benign Breast Disease in Women. Dtsch Arztebl Int. 2019;116(33-34):565-74. doi: 10.3238/arztebl.2019.0565.
36. Stingl J. Estrogen and progesterone in normal mammary gland development and in cancer. Horm Cancer. 2011;2(2):85-90. doi: 10.1007/s12672-010-0055-1.
37. Syusyuka VG. Mastodynia in the context of breast diseases in women of reproductive age: an integrated approach to diagnosis and correction. Womans Health. 2016;(6):36-40.
38. Tabrizi SO, Meedy S, Ghassab Abdollahia N, Ghorbani Z, Jahangiry L, Mirghafourvand M. The effect of the herbal medicine on severity of cyclic mastalgia: a systematic review and meta-analysis. J Complement Integr Med. 2021;19(4):855-68. doi: 10.1515/jcim-2020-0531.
39. Tahir MT, Shamsudeen S. Mastalgia [Internet]. In: StatPearls Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK562195/>.
40. World Health Organisation. WHO traditional medicine strategy: 2014-2023 [Internet]. Geneva: WHO; 2013. 76 p. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241506096>.
41. Yigit B, Kilicarslan G, Citgez B. Identification of Risk Factors for Mastalgia and Its Relationship with Benign or Malignant Breast Diseases. Sisli Etfal Hastan Tip Bul. 2023;57(4):485-94. doi: 10.14744/SEMB.2023.75002.
42. Zhang B, Gu Y. Low expression of ERK signaling pathway affecting proliferation, cell cycle arrest and apoptosis of human gastric HGC-27 cells line. Mol Biol Rep. 2014;41:3659-69.

Стаття надійшла до редакції 05.02.2024. – Дата першого рішення 12.02.2024. – Стаття подана до друку 14.03.2024

The modern pathogenetic challenges of polycystic ovary syndrome

L. V. Pakharenko, N. Ya. Zhyłka, O. S. Shcherbinska, I. V. Kravchuk, O. M. Lasytchuk,
V. M. Zhurakivskiy, V. Ya. Kaminskyi
Ivano-Frankivsk National Medical University

Polycystic ovary syndrome (PCOS) is one of the neuroendocrine syndromes in women of reproductive age. In the pathogenesis of its development a great importance is paid to the hormonal disbalance, metabolic changes, overweight and obesity, diabetes mellitus, insulin resistance, genetic factors, etc. Very often, PCOS is accompanied by infertility, cardiovascular risks, diabetes mellitus.

The article is devoted to a review of modern scientific literature about the last researches devoted to the mechanisms of metabolic disorders which are connected with insulin resistance, overweight and obesity, also, with psychological disturbance and stress. The article describes the specific of psychological conditions in PCOS patients. On the basis of the analyzed scientific publications the connection between hormonal disbalance, psychological disorders, overweight, obesity and lipidogram parameters is presented.

Also, the researches about gut and vaginal microbiota are described in this paper. The last studies demonstrate the significant changes of human microbiome in the development and course of polycystic ovary syndrome. The article presents the concepts of the difference in the composition of the gut and vagina microbiota in women with this neuroendocrine syndrome.

The pathogenetic mechanisms of the role of the microbiota in the processes of PCOS pathogenesis, namely, the regulation of the immune response and inflammation processes in this pathology, are described. It has been shown that in women with PCOS there are differences in the microflora composition of the intestines, manifested by a decreased concentration of Lactobacillus and the presence of a variety of other microorganisms compared to the healthy women.

Thus, the main pathogenetic links of PCOS development are closely connected with each other. That is why multimodal approaches for study of PCOS and for management of the patients with PCOS are extremely important.

Keywords: polycystic ovary syndrome, pathogenesis, metabolic syndrome, overweight, obesity, insulin resistance, stress, psychological disorders, vaginal microbiota, microorganisms, microbiome, gut microbiota, dysbiosis.

Сучасні патогенетичні виклики синдрому полікістозних яєчників

Л. В. Пахаренко, Н. Я. Жилка, О. С. Щербінська, І. В. Кравчук, О. М. Ласитчук,
В. М. Жураківський, В. Я. Камінський

Синдром полікістозних яєчників (СПКЯ) – один із нейроендокринних синдромів у жінок репродуктивного віку. У патогенезі його розвитку велике значення надається гормональному дисбалансу, метаболічним змінам, надмірній масі тіла та ожирінню, цукровому діабету, інсулінорезистентності, генетичним факторам тощо. Дуже часто СПКЯ супроводжується безпліддям, серцево-судинними ризиками, цукровим діабетом.

Стаття присвячена огляду сучасної наукової літератури про останні дослідження, які охоплюють дані стосовно механізмів метаболічних порушень, пов'язаних з інсулінорезистентністю, надмірною масою тіла та ожирінням, а також із психологічними розладами та стресом. У статті описано особливості психологічних станів у хворих із СПКЯ. На підставі проаналізованих наукових публікацій продемонстровано зв'язок між гормональним дисбалансом, психологічними розладами, надмірною масою тіла, ожирінням і показниками ліпідограми.

Також у статті представлені дослідження мікробіоти кишечника та піхви. Останні дослідження демонструють суттєві зміни мікробіому людини при розвитку СПКЯ. Наведено дані про відмінність у складі мікробіоти кишечника та піхви у жінок із цим нейроендокринним синдромом.

У статті описано патогенетичні механізми ролі мікробіоти у процесах патогенезу СПКЯ, а саме – регуляції імунної відповіді та запальних процесів за цієї патології. Установлено, що у жінок із даним нейроендокринним синдромом спостерігаються відмінності у складі мікрофлори кишечника, що проявляється зниженням концентрації Lactobacillus та наявністю низки інших мікроорганізмів порівняно зі здоровими жінками.

Отже, основні патогенетичні ланки розвитку СПКЯ тісно пов'язані між собою. Тому мультимодальні підходи до вивчення СПКЯ та ведення пацієток із цим нейроендокринним синдромом є надзвичайно важливими.

Ключові слова: синдром полікістозних яєчників, патогенез, метаболічний синдром, надмірна маса тіла, ожиріння, інсулінорезистентність, стрес, психологічні розлади, мікробіота піхви, мікроорганізми, мікробіом, мікробіота кишечника, дисбіоз.

Neuroendocrine syndromes in gynecology includes various pathologies which are actual for study till today. Among these syndromes the most spread are premenstrual syndrome, polycystic ovary syndrome (PCOS), hyperandrogenism, climacteric syndrome, hyperprolactinemia, postcastration syndrome, etc. Menstrual disorders are the typical problem for women of reproductive age. Mostly, the basic pathogenetic mechanisms of neuroendocrine syndromes development are connected with hormonal disorders [1–6]. Currently, in the last years a great attention is paid for the genetic predisposition [7–12], gut and vaginal dysbiosis [13–15], oxidative stress factors [16, 17], etc. in their occurrence.

Near 10% of women of reproductive age are diagnosed with PCOS [18]. This syndrome consists of the presence of different combinations of various problems, in particular, reproductive, metabolic, psychological, dermatological disorders, cardiovascular risks [19]. Diagnostic recommendations for PCOS include irregular cycles and ovulatory dysfunction, biochemical and clinical hyperandrogenism, ultrasound and polycystic ovary morphology [18, 20]. Among 719 patients, the rate of ultrasonography changes typical for polycystic ovaries was the most common – 94.2%, 88.6% of persons suffered from menstrual disorders, almost one third of women – insulin resistance (IR), hyperandrogenism was diagnosed in 21.1%, acne – 13.3%, hirsutism – 6.1% [21].

It was found the higher concentrations of serum testosterone, fasting insulin, longer menstrual cycle, number of ovarian follicles and the higher lutenizing hormone (LH) / follicle-stimulating hormone (FSH) ratio and the statistically lower LH level in women with PCOS and obesity compared to non-obese PCOS-patients; but the estradiol concentration and ovarian volume were determined similar in obese and non-obese PCOS-women [21]. The high concentration of androgens in PCOS women rise the type 2 diabetes mellitus (T2DM) and insulin resistance (IR) development [22], which are the common risk factors for oncological development [23].

Overweight, obesity, insulin resistance are the part of metabolic disorders which are typical for patients with PCOS [24, 25]. The prevalence of IR and metabolic syndrome in PCOS patients can differ and depends on many factors. According to the results of M. R. Garcia-Senz et al. their frequency is considered to be at the level of 37.5% and 18.8%, respectively [26]. V. Artyomenko et al. presented the similar level of metabolic syndrome rate by PCOS – 30.6% [27].

It is known that not normal concentrations of such hormones as insulin, gonadotropin-releasing hormone, growth hormones, ratio LH/FSH, androgens, estrogens are related not only to the mechanisms of PCOS, but also to their metabolic disorders as obesity, overweight, diabetes, IR, infertility [2]. It was assumed that the basic common mechanism between obesity, PCOS and other metabolic disorders is IR [28]. Hyperinsulinemia and IR are related to hormonal disorders, inflammation processes of chronic course, infertility, receptivity changes in endometrium [29].

Regarding to the other research, visceral adiposity index is more in PCOS-patients and it positively correlates

with the disease severity (there are a negative correlation with a number of menstrual cycles per years and a positive correlation with anovulatory cycles, fasting blood glucose, oral glucose tolerant test indices, systolic blood pressure) and ovarian morphology; but there was no correlation between homeostatic model assessment for insulin resistance (HOMA-IR) and androgen concentration [30].

In patients with PCOS and metabolic syndrome who have body mass index (BMI) more than 30 kg/m² a significantly greater concentration of triglycerides and lesser amount of high-density lipoprotein cholesterol were found [27]. The following proteins play role in the pathogenesis of PCOS and IR – adipocytokines (adiponectin, visfatin, vaspin and apelin), copeptin, irisin, PAI-1 and zonulin. Also, there is a discussion about the meaning of resistin, overweight leptin, RBP4, kisspetin and ghrelin in the PCOS and IR genesis [31].

Thus, on the other hand, the prevalence of PCOS among women with and obesity is 26%. It was determined higher glucose blood level and insulin level in obese PCOS patients than in obese women without this neuroendocrine syndrome, even when PCOS individuals were younger [32].

F. Alvarez-Blasco et al. found the similar rate of PCOS among women with overweight and obesity – at the level of 28.3% [33]. Furthermore, the risk for PCOS development is greater in women with overweight (odds ratio (OR) 3.80, 95% confidence interval (CI) 2.87-5.03), obesity (OR 4.99, CI 3.74-6.67), and central obesity (OR 2.93, 2.08-4.12). The probability for PCOS development is associated for every standard deviation in increased BMI (4.8 kg/m²) in 2.76 (CI 2.27-3.35) times [22]. Additionally, there are the following associations with PCOS – genetically determined body fat percentage (OR 3.05, CI 2.24-4.15), whole body fat mass (OR 6.98, CI 2.02-24.13), fasting serum insulin (OR 6.98, CI 2.02-24.13), hormone-binding globulin concentration (OR 0.74, CI 0.64-0.87) [22].

It was found that the higher prevalence for diabetes in PCOS patients compared to controls – 12.9 and 4.9 per 1,000 person-years, respectively [34]. Even younger PCOS women have increased T2DM risk [35]. PCOS women have a 2.6-fold elevated risk of gestational diabetes [36]. There is a more risk for T2DM in women with PCOS than in persons without PCOS (relative risk (RR) 3.45, 95% CI 2.95-4.05, p<0.001). The risk of T2DM development in PCOS patients also depended from the BMI. In obese PCOS women the RR was 3.24 (95% CI 2.25-4.65; p<0.001) compared to healthy obese persons, in non-obese PCOS individuals – 1.62 (95% CI 0.14-18.50; p=0.70) compared to healthy non-obese subjects [37].

Recently, the role of the central nervous system is also actual for the PCOS development. Changes in the central nervous system in patients with PCOS can be related to those that are in persons with depression, bipolar disorder, type 1 diabetes mellitus and the autism spectrum [38]. The research data demonstrated that waist-to-hip ratio is inversely associated with anxiety, psychoticism, hostility, psychological distress; also, inverse relationship was found between plasma testosterone concentration and trait-anger, and between total

cholesterol and hostility [39]. Psychological stress is a common feature for the patients with PCOS [40].

The score results of the Perceived Stress Scale (PSS-10) in women with PCOS were higher than in healthy persons; the main stimulators for the higher stress level can be increased BMI, hirsutism and a higher age; for the chronic stress the role of prolactin concentration is important [41]. Also, the patients with PCOS are more sensitive to stress [42, 43].

Very often the PCOS patients feel depression and anxiety [44]. It was determined that women with PCOS have higher levels of depression, anxiety because of the low ego-resiliency compared to the healthy persons [45]. Also, the level of sadness was established to be higher in these patients [46]. The results of D. Glintborg et al. research, in which the scientists learn the rate of depression using the data of Danish National register in which 25203 Danish women with PCOS and age-matched control subjects (n=112 414) were included, found that there is a 40% increased risk of depression in women with PCOS compared to controls (hazard ratio 1.42 (95% CI 1.38; 1.47)) [47].

The regression analyses have determined that such additional factors as diabetes, medical comorbidity, infertility, hormonal contraception, and low family income were important indicators of depression [47].

The contribution of the microbiota in the development and course of various gynecological diseases was studied by a number of scientists [14, 48–50]. Nowadays a great attention is to the meaning of vaginal and gut microbiota in PCOS course [51, 52]. Gut microbiota influences of the development and course of PCOS and other diseases that can be associated with coronary pathology, obesity, T2DM. Mostly researches about the influence of gut microbiota on PCOS are related on animal models [53]. The experiment on mice models demonstrated that lactic acid bacteria decrease the severity of PCOS symptoms [54]. When studying the role of gut microbiota on letrozole-induced PCOS mice model it was determined that gut microbiota disbalance may have a meaning in the progression of PCOS [55].

So, there is a close relations and correlations between intestinal bacteria and indicators of blood glucose, blood lipids, steroid hormones, and oxidative stress in PCOS mice models [56]. The concentrations of Gemmiger, Flexispira та Eubacterium are meaningly higher in PCOS patients and letrozole-induced PCOS mice model [57]. Also, it was established that PCOS rats have the lower Lactobacillus, Ruminococcus and Clostridium and higher amount of Prevotella compared to control rats. The treatment of them with Lactobacillus and fecal microbiota transplantation revealed the normalization the estrous cycles, androgen biosynthesis and the amount of Lactobacillus, Clostridium and Prevotella [58].

It was found the dysbiosis of gut microbiota in PCOS women are similar that in persons with high low-density lipoprotein cholesterol [59]. The study of A. Babu et al. confirmed that the influence of gut microbiota on the PCOS development and course can be associated with lipopolysaccharides, bile acids, carbohydrates, short-chain fatty acids and others [60]. It is considered that gut microbiota act through homeostasis, regulation of lipid and glucose levels on the PCOS course [53].

The researches showed that there is gut dysbiosis in PCOS patients, “which might be characterized by the reduction of short-chain fatty acid-producing and bile-acid-metabolizing bacteria, suggests a shift in balance to favor pro-inflammatory rather than anti-inflammatory bacteria” [51].

P. J. Torres et al. found that low α diversity by PCOS which was negatively correlated with hyperandrogenism, total testosterone and hirsutism [61]. The similar results were presented by M. Insenser et al. The scientists found lower α diversity in PCOS women, and low β was determined in obese PCOS women; increased abundance of Catenibacterium and Kandleria genera was also established by PCOS [62]. Another study confirmed the high diversity of Bacteroidetes in PCOS women and patients with visceral obesity, it was established that Prevotella, Magamonas and Dialister genera positively associated with metabolic parameters ($p<0.05$), while low abundance of Phascolarctobacterium and Neisseria genera – negatively correlated [63].

PCOS women have increased amount of Bacteroidaceae and decreased Prevotellaceae the changes of which were more expressed in the case of IR presence compared to the control subjects. Additionally, high amount of Bacteroidaceae was positively correlated with IR, sex hormones, inflammation, and low Prevotellaceae – negatively one [64]. The results of PICRUST found the significant deviations in 73 pathways of gut microbiota in PCOS women.

The data of other research showed that the most considerable changes in PCOS women are related to such microorganisms as Bacteroidaceae, Coprococcus, Bacteroides, Prevotella, Lactobacillus, Parabacteroides, Escherichia/Shigella, and Faecalibacterium prausnitzii [65]. The most expressed changes were connected with Actinomycetaceae, Enterobacteriaceae and Streptococcaceae [59].

It was determined that “genera Streptococcus (odds ratio (OR)=1.52, 95% confidence interval (CI):1.13-2.06, $P=0.006$) and RuminococcaceaeUCG005 (OR=1.39, 95%CI: 1.04-1.86, $P=0.028$) were associated with a high risk of PCOS, while Sellimonas (OR=0.69, 95% CI:0.58-0.83, $P=0.0001$) and RuminococcaceaeUCG011(OR=0.76, 95% CI:0.60-0.95, $P=0.017$) were linked to a low PCOS risk. The genus Coprococcus (OR=1.20, 95% CI 1.01-1.43, $P=0.039$) was correlated with an increased risk of female infertility, while Ruminococcus torques (OR=0.69, 95%CI: 0.54-0.88, $P=0.002$) were negatively associated with the risk of female infertility. The genera Olsenella (OR=1.11, 95% CI:1.01-1.22, $P=0.036$), Anaerotruncus (OR= 1.25, 95% CI:1.03-1.53, $P=0.025$), and Oscillospira (OR= 1.21, 95% CI:1.01-1.46, $P=0.035$) were linked to a high risk of endometriosis” [66].

The research of K. Chen et al. presented the reduced gut microbiota diversity and richness in PCOS patients compared to the controls, in particular reduced Basidiomycota and increased Ascomycota [67].

The results of 19 human observational studies (617 women with PCOS and 439 healthy persons) revealed that in PCOS patients there is alpha diversity of gut microbiota (relative abundance of Bacteroidaceae), though there were no statistical differences in Actinobacteria,

Bacteroidetes, Firmicutes, Proteobacteria, Alcaligenaceae, Bifidobacteriaceae, Clostridiaceae, Enterobacteriaceae, Lachnospiraceae, Prevotellaceae, Ruminococcaceae, Veillonellaceae, Bacteroides, Bifidobacterium, Blautia, Dialister, Escherichia-Shigella, Faecalibacterium, Lachnoclostridium, Lachnospira, Megamonas, Phascolarctobacterium, Prevotella, Roseburia, and Subdoligranulum [68].

The rate of bacterial vaginitis (15.7%) and vulvo-vaginal candidiasis (13.5%) was more in PCOS women compared to healthy ones ($p < 0.05$) [69]. The significant association of presence of acanthosis nigricans, intermenstrual bleeding, pregnancy history, testosterone level and anti-müllerian hormone level was found with vaginal microbiota, no association was determined with manifestations of PCOS, such as obesity and acne, with the vaginal microbiome [69].

The results of literature search in PubMed of the authors Y. Gu et al. allowed to conclude that in PCOS patients compared to healthy persons there is a reduction of Lactobacillus and increased of Chlamydia trachomatis and Prevotella in vagina and the changes of gut microbiota are connected with the α and β diversity [70]. Another study showed that in PCOS patients there is a lower relative abundance of Lactobacillus crispatus ($P=0.001$), and a higher the relative abundance of Mycoplasma and Prevotella was higher than controls ($P < 0.001$, $P=0.002$, respectively) [71].

Also, different associations of Lactobacilli were determined according to their species – the concentration of Lactobacillus crispatus was higher ($P=0.010$) while that of Lactobacillus iners was lower ($P=0.036$) among PCOS patients with increased testosterone blood amount [69].

The results of cross-sectional study of 713 PCOS women showed higher β diversity and intra-group variability, Gardnerella vaginalis, Ureaplasma (5.1% versus 3.3%, false discovery rate (FDR)=0.006; 1.2% versus 0.6%, FDR=0.002, respectively) while the proportion of Lactobacillus decreased (85.1% versus 89.3%, FDR=0.02) [72].

A positive correlation was found between L. acidophilus with serum levels of anti-müllerian hormone, and triglyceride ($P=2.01E-05$, $P=0.004$, respectively), G. vaginalis and serum levels of anti-müllerian hormone, estradiol and progesterone ($P=0.004$, $P=0.005$, $P=0.03$, respectively); a negative correlation – between P. buccalis and serum levels of anti-müllerian hormone and testosterone ($P=0.002$, $P=0.003$, respectively). According to the results of meta-analysis which included 20 studies Actinomyces (ORIVW=1.369, FDR=0.040), Streptococcus (odds ratio inverse-variance weighted (ORIVW)=1.548, FDR=0.027), and Ruminococcaceae UCG-005 (ORIVW=1.488, FDR=0.028) were identified as risk factors for PCOS. Conversely, Candidatus Soleiferrea (ORIVW=0.723, FDR=0.040), Dorea (ORIVW=0.580, FDR=0.032), and Ruminococcaceae UCG-011 (ORIVW=0.732, FDR=0.030) were found to be protective factors against PCOS [52].

Recently, the use of the supplements with gut or vaginal microbiota is one of the treatment approaches for gynecological disease which are caused by vaginal microbiota dysbalance including endometriosis and PCOS [73].

The results of 9 meta-analysis researches demonstrated that additional probiotic use leads to significant decrease of HOMA-IR ($p=0.03$, moderate certainty) and fasting glucose concentration ($p=0.03$, low certainty). Also, positive results of certainly low or very low evidence for probiotic supplements was found for glycemic control, lipid profile, hormonal levels, waist/hip circumference, fasting glucose concentration, dehydroepiandrosterone sulfate concentration, high-sensitivity C-reactive protein, and hirsutism score [74]. On the other hand, PCOS influence negatively on gut microbiota functions and in a such way can impairment the disease course [75].

Thus, PCOS is a complex problem which includes different mechanisms. The main pathogenetic links are closely connected with each other. That is why multimodal approaches for study of PCOS and for management of the patients with PCOS are extremely important.

Information about the authors

Pakharenko Lyudmyla V. – MD, PhD, DSc, Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Ivano-Frankivsk National Medical University. *E-mail: ludapak@ukr.net*

ORCID: 0000-0003-4774-8326

Zhylka 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: zhylka.nadya@gmail.com*

ORCID: 0000-0003-0732-1141

Shcherbinska Olena S. – MD, PhD, DSc, 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

Kravchuk Inna V. – MD, PhD, Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Ivano-Frankivsk National Medical University. *E-mail: kivvi@i.ua*

ORCID: 0000-0003-4550-0415

Lasytchuk Oksana M. – MD, PhD, Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Ivano-Frankivsk National Medical University. *E-mail: lasytchuk.oksana71@gmail.com*

ORCID: 0000-0002-0557-1350

Zhurakivskyi Viktor M. – MD, PhD, Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Ivano-Frankivsk National Medical University. *E-mail: zhurakivskyi_v@ukr.net*

ORCID: 0000-0002-8628-5507

Kaminskyi Vitalii Ya. – MD, PhD, Associate Professor, Department of Internal Medicine N1, Clinical Immunology and Allergology named after Academician Ye.M. Neiko, Ivano-Frankivsk National Medical University. *E-mail: era1899@gmail.com*

ORCID: 0000-0002-1400-1018

Відомості про авторів

Пахаренко Людмила Володимирівна – д-р мед. наук, проф., кафедра акушерства та гінекології, Івано-Франківський національний медичний університет. *E-mail: ludapak@ukr.net*

ORCID: 0000-0003-4774-8326

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, 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

Кравчук Інна Валеріївна – канд. мед. наук, доц., кафедра акушерства та гінекології, Івано-Франківський національний медичний університет. *E-mail: kivvi@i.ua*

ORCID: 0000-0003-4550-0415

Ласитчук Оксана Миколаївна – канд. мед. наук, доц., кафедра акушерства та гінекології, Івано-Франківський національний медичний університет. *E-mail: lasytchuk.oksana71@gmail.com*

ORCID: 0000-0002-0557-1350

Жураківський Віктор Миколайович – канд. мед. наук, доц., кафедра акушерства та гінекології, Івано-Франківський національний медичний університет. *E-mail: zhurakivskyi_v@ukr.net*

ORCID: 0000-0002-8628-5507

Камінський Віталій Ярославович – канд. мед. наук, доц., кафедра внутрішньої медицини №1, клінічної імунології та алергології ім. акад. Є. М. Нейка, Івано-Франківський національний медичний університет. *E-mail: era1899@gmail.com*

ORCID: 0000-0002-1400-1018

REFERENCES

- Singh S, Pal N, Shubham S, Sarma DK, Verma V, Marotta F, et al. Polycystic Ovary Syndrome: Etiology, Current Management, and Future Therapeutics. *J Clin Med.* 2023;12(4):1454. doi: 10.3390/jcm12041454.
- Yang J, Chen C. Hormonal changes in PCOS. *J Endocrinol.* 2024;261(1):e230342. doi: 10.1530/JOE-23-0342.
- Ko CH, Wong TH, Suen JL, Lin PC, Long CY, Yen JY. Estrogen, progesterone, cortisol, brain-derived neurotrophic factor, and vascular endothelial growth factor during the luteal phase of the menstrual cycle in women with premenstrual dysphoric disorder. *J Psychiatr Res.* 2024;169:307-17. doi: 10.1016/j.jpsychires.2023.11.019.
- Hou L, Huang Y, Zhou R. Premenstrual syndrome is associated with altered cortisol awakening response. *Stress.* 2019;22(6):640-6. doi: 10.1080/10253890.2019.1608943.
- Pineyro MM, Rulli SB, Tamagno G. Editorial: Insights in hyperprolactinemia. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2024;14:1351471. doi: 10.3389/fendo.2023.1351471.
- Mottani V, Mottani G, Pamnani S, Sahu A, Acharya N. Endocrine Changes in Postmenopausal Women: A Comprehensive View. *Cureus.* 2023;15(12):e51287. doi: 10.7759/cureus.51287.
- Pakharenko LV. Effect of estrogen receptor gene ESR1 polymorphism on development of premenstrual syndrome. *Reprod Health Woman.* 2020;1:5-8. doi: 10.30841/2708-8731.1.2020.471239
- Pakharenko LV. Evaluation of Progesterone Receptor Gene PROGRINS Polymorphism In The Development Of Some Forms Of Premenstrual Syndrome. *New Armenian Med J.* 2015;9(2):52-9. doi: 10.30841/2708-8731.1.2020.471241.
- Pakharenko LV, Vorobii VD, Kurtash NYa, Kusa OM, Kravchuk IV, Zhurakivskiy VM. Assessment of estrogen receptor gene polymorphism (T-397C variant) in patients with premenstrual syndrome. *Wiad Lek.* 2020;73(7):1505-09.
- Pakharenko LV, Vdovichenko YuP, Kurtash NY, Basiuha IO, Kravchuk IV, Vorobii VD, et al. Estradiol blood level and ESR1 gene polymorphism in women with premenstrual syndrome. *Wiad Lek.* 2020;73(12):2581-5.
- Muccee F, Ashraf NM, Razak S, Afsar T, Hussain N, Hussain FM, et al. Exploring the association of ESR1 and ESR2 gene SNPs with polycystic ovary syndrome in human females: a comprehensive association study. *J Ovarian Res.* 2024;17(1):27. doi: 10.1186/s13048-023-01335-7.
- Makoui MH, Fekri S, Makoui RH, Ansari N. Individual effects of GSTM1 and GSTT1 polymorphisms on the risk of polycystic ovarian syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Turk J Obstet Gynecol.* 2023;20(4):314-9. doi: 10.4274/tjod.galeos.2023.66263.
- Yurtdaş G, Akdevelioğlu Y. A New Approach to Polycystic Ovary Syndrome: The Gut Microbiota. *J Am Coll Nutr.* 2020;39(4):371-82. doi: 10.1080/07315724.2019.1657515.
- Elkafas H, Walls M, Al-Hendy A, Ismail N. Gut and genital tract microbiomes: Dysbiosis and link to gynecological disorders. *Front Cell Infect Microbiol.* 2022;12:1059825. doi: 10.3389/fcimb.2022.1059825.
- Punzón-Jiménez P, Labarta E. The impact of the female genital tract microbiome in women health and reproduction: a review. *J Assist Reprod Genet.* 2021;38(10):2519-41. doi: 10.1007/s10815-021-02247-5.
- Bhattacharya K, Dey R, Sen D, Paul N, Basak AK, Purkait MP, et al. Polycystic ovary syndrome and its management: In view of oxidative stress. *Biomol Concepts.* 2024;15(1). doi: 10.1515/bmc-2022-0038.
- Bahreiny SS, Ahangarpour A, Saki N, Dabbagh MR, Ebrahimi R, Mahdizade AH, et al. Association of Free Radical Product and Polycystic Ovary Syndrome: A Systematic Review and Meta-analysis. *Reprod Sci.* 2024. doi: 10.1007/s43032-023-01447-x.
- Teede HJ, Tay CT, Laven JJE, Dokras A, Moran LJ, Piltonen TT, et al. International PCOS Network. Recommendations from the 2023 international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol.* 2023;189(2):G43-64. doi: 10.1093/ajem/ldad096.
- Huffman AM, Rezaq S, Basnet J, Romero DG. Biomarkers in Polycystic Ovary Syndrome. *Curr Opin Physiol.* 2023;36:100717. doi: 10.1016/j.cophys.2023.100717.
- Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2004;81:19-25. doi: 10.1016/j.fertnstert.2003.10.004.
- Zhang HY, Guo CX, Zhu FF, Qu PP, Lin WJ, Xiong J. Clinical characteristics, metabolic features, and phenotype of Chinese women with polycystic ovary syndrome: a large-scale case-control study. *Arch Gynecol Obstet.* 2013;287(3):525-31. doi: 10.1007/s00404-012-2568-z.
- Dobbie LJ, Pittam B, Zhao SS, Alam U, Hydes TJ, Barber TM, Cuthbertson DJ. Childhood, adolescent, and adulthood adiposity are associated with risk of PCOS: a Mendelian randomization study with meta-analysis. *Hum Reprod.* 2023;38(6):1168-82. doi: 10.1093/humrep/ead053.
- Vatseba TS, Sokolova LK, Pushkarev VM. Influence of obesity on the formation of cancer risk in patients with type 2 diabetes mellitus (literature review). *Int J Endocrinol.* 2020;16(2):161-7. doi: 10.22141/2224-0721.16.2.2020.201303.
- Ali AT, Al-Ani O, Al-Ani F, Guidozi F. Polycystic ovary syndrome and metabolic disorders: A review of the literature. *Afr J Reprod Health.* 2022;26(8):89-99. doi: 10.29063/ajrh2022/v26i8.9.
- Pavlushynskiy Y, Makarchuk O, Vasyliuk S, Ostrovska O, Kupchak I, Glushko N, et al. Characteristics of metabolic homeostasis and hematological indicators in young women with menstrual disorders against the background of overweight and obesity. *Rom J Diabetes Nutr Metab Dis.* 2023;30(2):173-81. doi: 10.46389/rjdm-2023-1324.
- García-Sáenz MR, Lobaton-Ginsberg M, Ramírez-Rentería C, López-Juárez N, Saucedo R, Valencia-Ortega J, et al. Hirsutism and Polycystic Ovarian Morphology are the Most Frequent Components of Polycystic Ovary Syndrome in Women with Type 1 Diabetes. *Arch Med Res.* 2023;54(7):102895. doi: 10.1016/j.arcmed.2023.102895.
- Artyomenko V, Velychko V, Lahoda D, Danylchuk H. Common clinical laboratory features among women with polycystic ovary syndrome and metabolic syndrome. *J Med Life.* 2023;16(8):1215-9. doi: 10.25122/jml-2023-0057.
- Mladenović D, Vesković M, Šutulović N, Hrnčić D, Stančević O, Radić L, et al. Adipose-derived extracellular vesicles – a novel cross-talk mechanism in insulin resistance, non-alcoholic fatty liver disease, and polycystic ovary syndrome. *Endocrine.* 2024. doi: 10.1007/s12020-024-03702-w.
- He FF, Li YM. Role of gut microbiota in the development of insulin resistance and the mechanism underlying polycystic ovary syndrome: a review. *J Ovarian Res.* 2020;13(1):73. doi: 10.1186/s13048-020-00670-3.
- Sharma P, Sarkar A, Kaur H, Gupta U, Kumar B. Visceral Adiposity Index as an Indicator for Menstrual Disturbance, Hormonal and Metabolic Dysfunction in Polycystic Ovarian Syndrome. *Cureus.* 2022;14(9):e29796. doi: 10.7759/cureus.29796.

31. Polak K, Czyzyk A, Simoncini T, Meczekalski B. New markers of insulin resistance in polycystic ovary syndrome. *J Endocrinol Invest*. 2017;40(1):1-8. doi: 10.1007/s40618-016-0523-8.
32. Long C, Feng H, Duan W, Chen X, Zhao Y, Lan Y, et al. Prevalence of polycystic ovary syndrome in patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13:980405. doi: 10.3389/fendo.2022.980405.
33. Alvarez-Blasco F, Botella-Carretero JL, San Millán JL, Escobar-Morreale HF. Prevalence and characteristics of the polycystic ovary syndrome in overweight and obese women. *Arch Intern Med*. 2006;166(19):2081-6. doi: 10.1001/archinte.166.19.2081.
34. Tsenkova P, Robeva R, Elenkova A, Zacharieva S. Prevalence and characteristics of the polycystic ovarian syndrome in overweight and obese premenopausal women. *Acta Endocrinol (Buchar)*. 2022;18(4):417-23. doi: 10.4183/aeb.2022.417.
35. Ng NYH, Wu H, Lau ESH, Zhang X, Yang A, Tsang AYT, et al. Young-onset diabetes in women with Polycystic Ovary Syndrome: A territory-wide retrospective analysis in Hong Kong. *Diabetes Res Clin Pract*. 2023;199:110640. doi: 10.1016/j.diabres.2023.110640.
36. Appiah D, Hedderston MM, Kim C, Sidney S, Sternfeld B, Quesenberry CP Jr, et al. The prospective association of hyperandrogenism, oligomenorrhea and polycystic ovary syndrome with incident gestational diabetes: The coronary artery risk development in young adults women's study. *Diabetes Res Clin Pract*. 2023;198:110593. doi: 10.1016/j.diabres.2023.110593.
37. Anagnostis P, Pappasidis RD, Bosdou JK, Bothou C, Macut D, Goulis DG, et al. Risk of type 2 diabetes mellitus in polycystic ovary syndrome is associated with obesity: a meta-analysis of observational studies. *Endocrine*. 2021;74(2):245-53. doi: 10.1007/s12020-021-02801-2.
38. Anderson G. Polycystic Ovary Syndrome Pathophysiology: Integrating Systemic, CNS and Circadian Processes. *Front Biosci (Landmark Ed)*. 2024;29(1):24. doi: 10.31083/j.fbl2901024.
39. Borghi L, Leone D, Vegni E, Galiano V, Lepadatu C, Sulpizio P, et al. Psychological distress, anger and quality of life in polycystic ovary syndrome: associations with biochemical, phenotypical and socio-demographic factors. *J Psychosom Obstet Gynaecol*. 2018;39(2):128-37. doi: 10.1080/0167482X.2017.1311319.
40. Rempert AN, Sarría I, Standeven LR, Nylander E, Segars J, Singh B. A Systematic Review of the Psychosocial Impact of Polycystic Ovarian Syndrome Before and After Treatment. *Reprod Sci*. 2023;30(11):3153-78. doi: 10.1007/s43032-023-01285-x.
41. Marschalek ML, Marculescu R, Schneeberger C, Marschalek J, Dewailly D, Ott J. A case-control study about markers of stress in normal/overweight women with polycystic ovary syndrome and in controls. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023;14:1173422. doi: 10.3389/fendo.2023.1173422.
42. Alamri AS, Alhomrani M, Alsanie WF, Almuqbil M, Alqarni KM, Alshehri SM, et al. Role of polycystic ovarian syndrome in developing psychological burden in Saudi Arabian females: A case control study. *Front Public Health*. 2022;10:999813. doi: 10.3389/fpubh.2022.999813.
43. Hager M, Dewailly D, Marculescu R, Ghobrial S, Parry JP, Ott J. Stress and polycystic ovarian morphology in functional hypothalamic amenorrhea: a retrospective cohort study. *Reprod Biol Endocrinol*. 2023;21(1):42. doi: 10.1186/s12958-023-01095-5.
44. Cooney LG, Lee I, Sammel MD, Dokras A. High prevalence of moderate and severe depressive and anxiety symptoms in polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod*. 2017;32(5):1075-91. doi: 10.1093/humrep/dex044.
45. Dyciak P, Humeniuk E, Raczkiewicz D, Krakowiak J, Wdowiak A, Bojar I. Anxiety and Depression in Women with Polycystic Ovary Syndrome. *Medicina (Kaunas)*. 2022;58(7):942. doi: 10.3390/medicina58070942.
46. Zehravi M, Maqbool M, Ara I. Depression and anxiety in women with polycystic ovarian syndrome: a literature survey. *Int J Adolesc Med Health*. 2021;33(6):367-73. doi: 10.1515/ijamh-2021-0092.
47. Glintborg D, Petersen TG, Rubin KH, Andersen MS. Diabetes Mellitus Mediates Risk of Depression in Danish Women with Polycystic Ovary Syndrome-A National Cohort Study. *Biomedicines*. 2022;10(10):2396. doi: 10.3390/biomedicines10102396.
48. Salliss ME, Farland LV, Mahnert ND, Herbst-Kralovetz MM. The role of gut and genital microbiota and the estrobolome in endometriosis, infertility and chronic pelvic pain. *Hum Reprod Update*. 2021;28(1):92-131. doi: 10.1093/humupd/dmab035.
49. Punzón-Jiménez P, Labarta E. The impact of the female genital tract microbiome in women health and reproduction: a review. *J Assist Reprod Genet*. 2021;38(10):2519-41. doi: 10.1007/s10815-021-02247-5.
50. Ginchyska LV, Lasytchuk OM, Zhurakivsky VM, Basyuga IO, Kurtash NJ, Pakharenko LV. Restoration and preservation of the vaginal ecosystem in postmenopausal women. *Reprod Health Women*. 2021;6(51):77-82. doi: 10.30841/2708-8731.6.2021.244389.
51. Li P, Shuai P, Shen S, Zheng H, Sun P, Zhang R, et al. Perturbations in gut microbiota composition in patients with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *BMC Med*. 2023;21(1):302. doi: 10.1186/s12916-023-02975-8.
52. Min Q, Geng H, Gao Q, Xu M. The association between gut microbiome and PCOS: evidence from meta-analysis and two-sample mendelian randomization. *Front Microbiol*. 2023;14:1203902. doi: 10.3389/fmicb.2023.1203902.
53. Corrie L, Awasthi A, Kaur J, Vishwas S, Gulati M, Kaur IP, et al. Interplay of Gut Microbiota in Polycystic Ovarian Syndrome: Role of Gut Microbiota, Mechanistic Pathways and Potential Treatment Strategies. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2023;16(2):197. doi: 10.3390/ph16020197.
54. He Y, Wang Q, Li X, Wang G, Zhao J, Zhang H, et al. Lactic acid bacteria alleviate polycystic ovarian syndrome by regulating sex hormone related gut microbiota. *Food Funct*. 2020;11(6):5192-204. doi: 10.1039/c9fo02554e.
55. Li Y, Zhu Y, Li D, Liu W, Zhang Y, Liu W, et al. Depletion of gut microbiota influences glucose metabolism and hyperandrogenism traits of mice with PCOS induced by letrozole. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023;14:1265152. doi: 10.3389/fendo.2023.1265152.
56. Li R, Hu R, Huang Y, Li D, Ma X, Yang Y. Astragalus polysaccharide alleviates polycystic ovary syndrome by reducing insulin resistance and oxidative stress and increasing the diversity of gut microbiota. *Endocrine*. 2023. doi: 10.1007/s12020-023-03553-x.
57. Zhou J, Qiu X, Chen X, Ma S, Chen Z, Wang R, et al. Comprehensive Analysis of Gut Microbiota Alteration in the Patients and Animal Models with Polycystic Ovary Syndrome. *J Microbiol*. 2023;61(9):821-36. doi: 10.1007/s12275-023-00079-9.
58. Guo Y, Qi Y, Yang X, Zhao L, Wen S, Liu Y, et al. Association between Polycystic Ovary Syndrome and Gut Microbiota. *PLoS One*. 2016;11(4):e0153196. doi: 10.1371/journal.pone.0153196.
59. Zhu X, Li Y, Jiang Y, Zhang J, Duan R, Liu L, et al. Prediction of Gut Microbial Community Structure and Function in Polycystic Ovary Syndrome With High Low-Density Lipoprotein Cholesterol. *Front Cell Infect Microbiol*. 2021;11:665406. doi: 10.3389/fcimb.2021.665406.
60. Babu A, Devi RV, Ganesh V, Das S, Dhannasekaran S, Usha RG, et al. Gut Microbiome and Polycystic Ovary Syndrome: Interplay of Associated Microbial-Metabolite Pathways and Therapeutic Strategies. *Reprod Sci*. 2024. doi: 10.1007/s43032-023-01450-2.
61. Torres PJ, Siakowska M, Banaszewska B, Pawelczyk L, Duleba AJ, Kelley ST, et al. Gut Microbial Diversity in Women With Polycystic Ovary Syndrome Correlates With Hyperandrogenism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018;103(4):1502-11. doi: 10.1210/jc.2017-02153.
62. Insenser M, Murri M, Del CR, Martínez-García MÁ, Fernández-Durán E, Escobar-Morreale HF. Gut Microbiota and the Polycystic Ovary Syndrome: Influence of Sex, Sex Hormones, and Obesity. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018;103(7):2552-62. doi: 10.1210/jc.2017-02799.
63. Bai X, Ma J, Wu X, Qiu L, Huang R, Zhang H, et al. Impact of Visceral Obesity on Structural and Functional Alterations of Gut Microbiota in Polycystic Ovary Syndrome (PCOS): A Pilot Study Using Metagenomic Analysis. *Diabetes Metab Syndr*. 2023;16:1-14. doi: 10.2147/DMSO.S388067.
64. Zeng B, Lai Z, Sun L, Zhang Z, Yang J, Li Z, et al. Structural and functional profiles of the gut microbial community in polycystic ovary syndrome with insulin resistance (IR-PCOS): a pilot study. *Res Microbiol*. 2019;170(1):43-52. doi: 10.1016/j.resmic.2018.09.002.
65. Guo J, Shao J, Yang Y, Niu X, Liao J, Zhao Q, et al. Gut Microbiota in Patients with Polycystic Ovary Syndrome: a Systematic Review. *Reprod Sci*. 2022;29(1):69-83. doi: 10.1007/s43032-020-00430-0.
66. Liang Y, Zeng W, Hou T, Yang H, Wu B, Pan R, et al. Gut microbiome and reproductive endocrine diseases: a Mendelian randomization study. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023;14:1164186. doi: 10.3389/fendo.2023.1164186.
67. Chen K, Geng H, Liu J, Ye C. Alteration in gut mycobiota of patients with polycystic ovary syndrome. *Microbiol Spectr*. 2023;11(5):e0236023. doi: 10.1128/spectrum.02360-23.
68. Zou Y, Liao R, Cheng R, Chung H, Zhu H, Huang Y. Alterations of gut microbiota biodiversity and relative abundance in women with PCOS: A systematic review and meta-analysis. *Microb Pathog*. 2023;184:106370. doi: 10.1016/j.micpath.2023.106370.
69. Hong X, Qin P, Yin J, Shi Y, Xuan Y, Chen Z, et al. Clinical Manifestations of Polycystic Ovary Syndrome and Associations With the Vaginal Microbiome: A Cross-Sectional Based Exploratory Study. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12:662725. doi: 10.3389/fendo.2021.662725.
70. Gu Y, Zhou G, Zhou F, Li Y, Wu Q, He H, et al. Gut and Vaginal Microbiomes in PCOS: Implications for Women's Health. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13:808508. doi: 10.3389/fendo.2022.808508.
71. Hong X, Qin P, Huang K, Ding X, Ma J, Xuan Y, et al. Association between polycystic ovary syndrome and the vaginal microbiome: A case-control study. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2020;93(1):52-60. doi: 10.1111/cen.14198.
72. Jin C, Qin L, Liu Z, Li X, Gao X, Cao Y, et al. Comparative analysis of the vaginal microbiome of healthy and polycystic ovary syndrome women: a large cross-sectional study. *Reprod Biomed Online*. 2023;46(6):1005-16. doi: 10.1016/j.rbmo.2023.02.002.
73. Martinelli S, Nannini G, Cianchi F, Staderini F, Coratti F, Amedei A. Microbiota Transplant and Gynecological Disorders: The Bridge between Present and Future Treatments. *Microorganisms*. 2023;11(10):2407. doi: 10.3390/microorganisms11102407.
74. Talebi S, Zeraattalab-Motlagh S, Jalilpiran Y, Payandeh N, Ansari S, Mohammadi H, et al. The effects of pro-, pre-, and synbiotics supplementation on polycystic ovary syndrome: an umbrella review of meta-analyses of randomized controlled trials. *Front Nutr*. 2023;10:1178842. doi: 10.3389/fnut.2023.1178842.
75. Zhang M, Hu R, Huang Y, Zhou F, Li F, Liu Z, et al. Present and Future: Crosstalks Between Polycystic Ovary Syndrome and Gut Metabolites Relating to Gut Microbiota. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13:933110. doi: 10.3389/fendo.2022.933110.

Стаття надійшла до редакції 29.01.2024. – Дата першого рішення 05.02.2024. – Стаття подана до друку 12.03.2024

Проблеми вагінального здоров'я у жінок з естрогенним дефіцитом – засади профілактики та усунення порушень

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

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

Вагінальну атрофію часто недооцінюють у рутинній практиці акушера-гінеколога, оскільки фахівці очікують на активні скарги з боку пацієнок у постменопаузі. Водночас вагінальна або урогенітальна атрофія може виникнути у жінок будь-якого віку за тимчасового або постійного дефіциту естрогенів. Продовжуються дослідження з пошуку ефективних і безпечних методів лікування цієї патології з метою полегшення симптомів і покращення якості життя жінок.

Мета дослідження: вивчення ефективності застосування вагінальних супозиторіїв в усуненні проявів вагінальної атрофії у жінок репродуктивного віку з первинною недостатністю яєчників.

Матеріали та методи. У дослідження було залучено 23 жінки віком від 24 до 35 років з первинною недостатністю яєчників (ПНЯ), які були розподілені на групи залежно від тривалості захворювання: I група – 8 жінок з тривалістю ПНЯ до 5 років, II група – 8 жінок з тривалістю ПНЯ від 5 до 7 років, III група – 7 пацієнок з тривалістю ПНЯ більше 7 років.

Комплекс обстежень, проведених перед початком дослідження і після лікування, включав оцінювання скарг пацієнок, огляд піхви і шийки матки у дзеркалах з визначенням індексу вагінального здоров'я у балах, вивчення стану мікробіоти піхви (рН-метрія, бактеріоскопічне дослідження мазків виділень з піхви).

Результати. Незважаючи на отримання системної менопаузальної гормонотерапії, у всіх пацієнок спостерігалися різної інтенсивності прояви вагінальної атрофії, при цьому зі збільшенням тривалості перебігу ПНЯ підвищувались частота і тяжкість порушень. У міру збільшення тривалості ПНЯ підвищувались частота та вираженість сухості піхви, кров'янистих виділень під час статевого акту, знижувалась частота появи аномальних вагінальних виділень.

Маніфестну вагінальну атрофію діагностували у 12,5% пацієнок I групи, у 37,5% пацієнок II групи та у 71,4% – III групи, помірну атрофію – у 37,5%, 37,5% і 28,6% жінок відповідно. Отримані дані свідчать про поступове прогресування явищ вагінальної атрофії у пацієнок з ПНЯ. Після лікування відзначено тенденцію до зниження показників рН вагінального вмісту з 5,6–5,8 до 4,7. Динаміка скарг пацієнок продемонструвала, що ефективність застосування вагінальних супозиторіїв є найвищою за тривалості ПНЯ до 5 років, а за більшої тривалості вагінальної атрофії вона становить 80,0%.

На етапі включення у дослідження нормоценоз не виявляли у жодної з обстежених пацієнок (100%), переважав проміжний стан мікробіоти – 73,9%, у 13,0% пацієнок діагностовано неспецифічний вагініт, у 13,0% – бактеріальний вагіноз. Після курсу лікування вагінальними супозиторіями нормоценоз піхви діагностовано у 52,2% пацієнок, проміжний стан мікробіоти – у 56,5% за відсутності запальних і дисбіотичних змін. Ефективність нормалізації стану мікробіоти піхви становила 73,9%.

Висновки. Вагінальні супозиторії є оригінальною комбінацією компонентів з вираженою репаративною, протисвербіжною, протизапальною дією, що сприяє ліквідації запального процесу у вульвовагінальній зоні, підтриманню інтенсивної регенерації слизової оболонки піхви та її вологості, відновленню фізіологічного захисного бар'єра слизової оболонки, покращенню локальної мікроциркуляції крові, усуненню відчуття свербіжжю, дискомфорту та сухості, нормалізації стану мікробіоти піхви.

Ключові слова: вагінальна атрофія, первинна недостатність яєчників, мікробіота піхви, вагінальні супозиторії.

Vaginal health problems in women with estrogen deficiency – principles of prevention and elimination of disorders

V. I. Pyrohova, S. O. Shurpyak, I. V. Kozlovskyy

Vaginal atrophy is often underestimated in the routine practice of an obstetrician-gynecologist, as specialists expect active complaints from postmenopausal patients. At the same time, vaginal or urogenital atrophy can occur in women of any age due to temporary or permanent estrogen deficiency. Research continues to find effective and safe methods of treatment for this pathology in order to alleviate symptoms and improve the quality of life of women.

The objective: to study the effectiveness of using vaginal suppositories in eliminating the manifestations of vaginal atrophy in women of reproductive age with primary ovarian insufficiency.

Materials and methods. 23 women from 24 to 35 years old with primary ovarian insufficiency (POI) were involved in the study, they were divided into groups depending on the duration of the disease: I group – 8 women with POI duration up to 5 years, II group II – 8 women with POI duration from 5 to 7 years, III group – 7 patients with a duration of POI of more than 7 years. The set of examinations carried out before the start of the study and after treatment included an assessment of the patients' complaints, speculum examination of the vagina and cervix with the determination of the vaginal health index in points, study of the condition of the vaginal microbiota (pH-metry, bacterioscopic examination of smears of vaginal secretions).

Results. Despite receiving systemic menopausal hormone therapy, all patients had varying intensity of vaginal atrophy, while the frequency and severity of disorders increased with increasing duration of the course of POI. As the duration of POI increased, the frequency and severity of vaginal dryness, bloody discharge during intercourse increased, and the frequency of abnormal vaginal discharge decreased.

Manifest vaginal atrophy was diagnosed in 12.5% of patients in I group, 37.5% of patients in II group and 71.4% of patients in III group, moderate atrophy in 37.5%, 37.5% and 28.6% of women, respectively. The obtained data indicate a gradual progression of the phenomena of vaginal atrophy in patients with POI. After treatment, there was a tendency to decrease the pH values of the vaginal contents from 5.6–5.8 to 4.7. The dynamics of patients' complaints showed that the effectiveness of using vaginal suppositories is the highest for the duration of POI up to 5 years, and for a longer duration of vaginal atrophy, it is 80.0%.

At the stage of inclusion in the study, no normocenosis was detected in any of the examined patients (100%), the intermediate state of the microbiota prevailed – 73.9%, nonspecific vaginitis was diagnosed in 13.0% of patients, and bacterial vaginosis in 13.0%. After a course of treatment with vaginal suppositories, vaginal normocenosis was diagnosed in 52.2% of patients, an intermediate state of microbiota in 56.5% in the absence of inflammatory and dysbiotic changes. The effectiveness of normalizing the condition of the vaginal microbiota was 73.9%.

Conclusions. Vaginal suppositories are an original combination of components with a pronounced reparative, antipruritic, anti-inflammatory effect, which helps to eliminate the inflammatory process in the vulvovaginal area, support intensive regeneration of the vaginal mucosa and its moisture, restore the physiological protective barrier of the mucous membrane, improve local blood microcirculation, eliminate the itching, discomfort and dryness, normalization of the condition of the vaginal microbiota.

Keywords: vaginal atrophy, primary ovarian insufficiency, vaginal microbiota, vaginal suppositories.

Вагінальну атрофію, яка на початку проявляється сухістю та стоншенням вагінального епітелію, часто недооцінюють у рутинній практиці акушера-гінеколога. Фахівці нерідко залишають без належної уваги подібні прояви у молодих жінок, оскільки очікують на активні скарги з боку пацієнток перименопаузального віку або налаштовані на виявлення вагінальної атрофії виключно у пацієнток у постменопаузі [15].

Проте вагінальна або урогенітальна атрофія може виникнути у жінок будь-якого віку за тимчасового або постійного дефіциту естрогенів. Гіпоестрогенний стан характерний не тільки для постменопаузи, він може спостерігатися у репродуктивному віці після пологів, на тлі фізіологічної гіперпролактинемії під час лактації, за наявності хірургічної менопаузи у будь-якому віці, під час терапії агоністами гонадотропін-рилізинг-гормону, за передчасної недостатності яєчників тощо [19].

Найбільш раннім симптомом є зниження зволоженості піхви («сухість»), яке пацієнтки відзначають під час статевого акту, з часом приєднуються інші симптоми вагінальної атрофії: свербіж і печіння, диспареунія; рецидивні вагінальні виділення різної інтенсивності і характеру, кров'янисті виділення під час статевого акту, опущення стінок піхви [2, 7].

Хоча наведені вище симптоми не становлять суттєвої загрози, проте значно знижують якість життя пацієнток, позаяк серед усіх складових якості життя жінок на окрему увагу заслуговують аспекти сексуального здоров'я, що сприяють загальному відчуттю життєвого тону і фізичного благополуччя як у репродуктивному, так і у зрілому віці [29].

Сухість піхви – це стан слизової оболонки, за якого знижується здатність до нормального виділення природного секрету піхви, що супроводжується дискомфортом, болем під час статевого контакту, свербіжем і печінням у ділянці вульви, схильністю до утворення мікротріщин та легкої кровоточивості [16].

Серед найбільш поширених причин вагінальної сухості – гормональний дисбаланс у пре- та постменопаузі, стан після оваріоектомії та інших оперативних втручань на органах сечостатевої системи, дерматологічні захворювання, інфекції сечових шляхів або піхви,

імунні розлади, радіаційна терапія, хіміотерапія, вживання антиестрогенних препаратів та антидепресантів, надмірне використання гігієнічних засобів [21, 29].

Вульвовагінальна атрофія характеризується змінами слизової оболонки піхви та вульви, які пов'язані з її анатомічними та фізіологічними особливостями. Стінку піхви утворюють м'язова та слизова оболонки. Навколо м'язового шару вагінальної стінки розташована клітковина, у якій проходять кровоносні, лімфатичні судини та нерви. М'язова оболонка, що складається з двох шарів м'язів (зовнішнього поздовжнього і внутрішнього кругового), за допомогою власної пластинки щільно зрощена зі слизовою оболонкою, представленою багатошаровим плоским епітелієм [25].

Слизова оболонка піхви утворена чотирма шарами епітеліальних клітин: базальним, парабазальним (мітотично-активним), проміжним глікогеновмісним і поверхневим. Рецептори естрогену розташовуються здебільшого у базальному і парабазальному шарах і практично відсутні у проміжному і поверхневому шарах слизової оболонки піхви. Дефіцит естрогенів блокує мітотичну активність базального і парабазального шарів, а отже, проліферацію епітелію вагінальної стінки.

Хоча на початках процес ексфоціації поверхневих клітин триває з інтенсивністю, властивою пізньому репродуктивному періоду, за наростання гіпоестрогенного стану припиняється мітотична активність базального та парабазального шарів піхвового епітелію і відповідно проліферація вищих шарів, що призводить до поступового стоншення вагінального епітелію [3, 5, 21]. Поступово інтенсивність ексфоціації вагінальних епітеліальних клітин знижується, що зумовлює зменшення вивільнення цими клітинами глікогену, який є живильним середовищем для лактобацил – основного компонента вагінального біотопу.

Лактобактерії завдяки продукуванню ними молочної кислоти беруть участь у підтриманні оптимального значення рН вагінального середовища у межах 3,5–4,5, що, зі свого боку, запобігає розвитку дисбіотичних і запальних процесів. В умовах гіпоестрогенії порушується склад мікробіоти піхви: відбувається часткова або повна елімінація лактобацил, рН вагінального середови-

ща зміщується у бік олушення (5,5–6,8); змінюється склад мікробіоти піхви: знижується титр лактобацил до повного їхнього зникнення, зростає загальне мікробне обсіменіння (10^6 – 10^8 КУО/мл). При цьому мікробний склад в основному представлений факультативно-анаеробними та облігатно-анаеробними бактеріями, із варіабельною кількістю лейкоцитів у полі зору [8, 17].

Естрогенний дефіцит супроводжується зниженням кровообігу в органах малого таза, що призводить до ішемії тканин сечостатевої системи. Зменшується діаметр артерій піхви, знижується кількість дрібних судин і стоншуються їхні стінки, що призводить до зменшення трансудації. Подібні зміни спостерігаються у венах і венозних сплетеннях піхви, розташованих субепітеліально.

Основним джерелом вагінальної рідини є трансудація рідини з судин піхвової стінки, а піхвовий секрет є складною біологічною рідиною, що складається з води, електролітів, глюкози, ліпідів, амінокислот, білків, ферментів, а також злущених епітеліальних клітин. У просвіті піхви міститься 0,5–1,5 мл рідини залежно від виду клітин, характеру бактеріальної флори та рН піхвового вмісту [11, 26].

Отже, багатошаровий плоский епітелій піхви дуже чутливий до рівня естрогенів, і, на думку низки авторів, зміни у проліферації вагінальних епітеліальних клітин та їхня диференціація можуть залежати як від місцевого синтезу стероїдів, так і від рівня циркулюючих андрогенів та естрогенів [5].

Дефіцит естрогенів вносить зміни в обмін колагену I та III типів, еластину, що призводить до їхньої деструктуризації, внаслідок чого піхва втрачає свою складчастість, еластичність і розтяжність, та створює умови для опущення стінок піхви. При зниженому кровопостачанні слизової оболонки піхви на фоні гіпоестрогенії зменшується трансудація рідини з кровоносних та лімфатичних судин піхвової стінки, що своєю чергою, призводить до сухості піхви, розвитку диспареунії, сексуальної дисфункції [6].

Дефіцит естрогенів призводить до дисбіозу та запальних процесів піхви. Лейкоцити, особливо нейтрофільні гранулоцити, є багатим джерелом різних активних форм кисню (супероксид-аніон, гідроксил-радикал, синглетний кисень, пероксид водню), ендотеліоцити та фібробласти також є потенційними джерелами продуктів пероксидного окиснення ліпідів. Основним субстратом вільнорадикальних процесів є фосfolіпиди мембран клітин та клітинних органел. Унаслідок запалення утворюється мікросередовище високої прооксидантної активності, що посилює зміни слизової оболонки піхви та прояви диспареунії [20, 27].

Відповідно одним зі шляхів вирішення цієї проблеми є застосування метаболічних препаратів, які сприяють міжклітинній взаємодії і відновлюють місцевий гомеостаз.

Незважаючи на специфічність проявів вагінальної атрофії, пацієнтки у будь-якому віці часто уникають обговорення наявних симптомів з лікарем, а жінки у постменопаузі вважають подібні зміни віковою нормою, чому може сприяти поступовий, протягом декількох років, розвиток вагінальної атрофії [28].

У 2020 р. опубліковано оновлені рекомендації Північноамериканського товариства менопаузи (North American Menopause Society) з лікування генітоурінарного менопаузального синдрому [29], у яких акцентується увага як на важливості скринінгу урогенітальних гіпоестрогенних порушень, так і необхідності лікування цієї патології з метою полегшення симптомів і покращення якості життя жінок. Вибір терапії залежить від тяжкості симптомів, ефективності та безпеки лікування для конкретної пацієнтки, а також її переваг.

Згідно з рекомендаціями NAMS, першою лінією терапії для жінок з вагінальною атрофією легкого ступеня тяжкості є застосування при статевій активності негормональних лубрикантів та регулярне використання вагінальних зволожувачів тривалої дії. Вагінальні зволожувальні засоби, крім власне зволоження слизової оболонки піхви та усунення вагінальної сухості, сприяють зниженню рН вагінального середовища до рівнів репродуктивного віку, хоча вони і не поліпшують дозрівання клітин вагінального епітелію. Водночас лубриканти забезпечують тимчасове усунення симптомів сухості піхви та не мають довгострокових терапевтичних ефектів [6, 9, 13].

У низці досліджень повідомлялося про ефективність зволожувальних засобів для вагінального застосування на основі гіалуронової кислоти для полегшення вульвовагінальних симптомів як альтернативи локальній терапії естрогенами [4, 28]. Гіалуронова кислота є одним із компонентів міжклітинного матриксу сполучної тканини. Її привабливими властивостями є здатність зв'язувати великі кількості рідини, що сприяє підтриманню пружності та зволоженню епітеліальних тканин шкіри та слизових оболонок.

Гіалуронова кислота відіграє провідну роль у забезпеченні цілості тканин, пригнічує міграцію вірусів і бактерій, чинить антиоксидантну дію, стимулює процес репарації та відновлення тканин. Низькомолекулярна гіалуронова кислота чинить протизапальну дію, а при проникненні у шари стінки піхви здійснює функції транспорту різних активних інгредієнтів [12].

Особливостями інших вагінальних засобів, які використовують у практиці для полегшення симптомів вагінальної атрофії, є різні комбінації натрієвої солі гіалуронової кислоти і рослинних екстрактів, що містять фітоестрогени, каротиноїди, сапоніни (екстракт трави конюшини, шишок хмелю, квіток календули лікарської) та інші складники [14, 16].

Отже, сучасна негормональна терапія може бути високоефективною щодо зменшення проявів вагінальної атрофії [24]. Вульвовагінальна атрофія – хронічний процес, тривалість і метод терапії визначають індивідуально з інформуванням пацієнтки про те, що після припинення терапії симптоми рецидивують. Рішення про продовження та/або припинення терапії має ухвалюватися спільно з пацієнткою [10].

При цьому більшість авторів вважає, що терапію слід призначати профілактично та підтримувати протягом відповідного часу для покращення якості життя пацієнток за природної менопаузи та передчасної недостатності яєчників, для підвищення рівня комфорту

пацієнток після гінекологічних операцій, при гормонотерапії з приводу раку грудної залози [18, 22, 23].

З огляду на викладене вище, нашу увагу привернули вагінальні супозиторії Климона PRO (ТОВ ВТВ «Фармаком», Україна), де один вагінальний супозиторій містить гексилрезорцин – 2,5 мг, натрію гіалуронат – 25 мг, екстракт нагідок – 60 мг, екстракт фіалки – 60 мг, Д-пантенол – 50 мг, фосфоліпідний комплекс природного походження (лецитин соняшниковий) – 40 мг.

Мета дослідження: вивчення ефективності застосування вагінальних супозиторіїв Климона PRO в усуненні проявів вагінальної атрофії у жінок репродуктивного віку з первинною недостатністю яєчників.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

У дослідження було залучено 23 жінки віком від 24 до 35 років з первинною недостатністю яєчників – ПНЯ (Е 28.3), які були розподілені на групи залежно від тривалості захворювання:

I група – 8 жінок з тривалістю ПНЯ до 5 років,

II група – 8 жінок з тривалістю ПНЯ від 5 до 7 років,

III група – 7 пацієнток з тривалістю ПНЯ більше 7 років.

Усі жінки вели статеве життя, а з моменту встановлення діагнозу ПНЯ отримували пероральну циклічну комбіновану менопаузальну гормональну терапію (МГТ).

Пацієнтки всіх груп застосовували по 1 вагінальному супозиторію Климона PRO один раз на добу (увечері) протягом 15 днів.

Дослідження проводили відповідно до принципів Гельсінської декларації, Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину, відповідних законів України, сучасних біоетичних норм щодо безпеки для здоров'я пацієнток, за отримання інформованої згоди та конфіденційності особистих і медичних даних на клінічних базах кафедри акушерства, гінекології та перинатології ФПДО ЛНМУ імені Данила Галицького у рамках науково-дослідної роботи (№ держреєстрації 0120U002140).

Критерієм включення у дослідження були підтверджені діагноз ПНЯ та прояви вульвовагінальної атрофії, критеріями виключення – тяжка соматична патологія; підтверджена або підозрювана онкологічна патологія будь-якої локалізації; тяжкі алергічні реакції в анамнезі. Діагноз ПНЯ був встановлений за наявності аменореї, гіпоестрогенії, підвищеної концентрації ФСГ (більше 25 МО/л) у сироватці крові при двократному визначенні з інтервалом в один місяць, рівня АМГ менше 1 нг/мл.

Діагноз атрофічного вагініту (N95.2) встановлювали за результатами огляду вульви, присінку піхви та піхви, стан яких визначали за допомогою бальної системи за шкалою індексу вагінального здоров'я [1]. Оцінювали еластичність піхви, наявність і характер виділень, рівень рН піхового вмісту, стан епітелію та гідратації для визначення ступеня атрофії.

Очікування позитивного ефекту терапії базувались на властивостях компонентів вагінальних супозиторіїв Климона PRO, здатних чинити протизапальну,

бактерицидну, тонізуючу, антиоксидантну та регенерувальну дію, сприяти гідратації тканин піхви та покращувати мікроциркуляцію:

- **гексилрезорцин** є сполукою з антибактеріальною, антиоксидантною та anti-age дією, сприяє відновленню мікробіоти піхви шляхом пригнічення патогенних мікроорганізмів, перешкоджає процесам глікування, що пов'язані зі старінням на клітинному рівні;

- **натрію гіалуронат (низькомолекулярний)** за своєю активністю є повним аналогом гіалуронової кислоти, сприяє регенерації тканин, діє як захисний транспортний механізм, відіграє ключову роль на всіх етапах процесу загоєння, що супроводжується вираженим зволоженням тканин піхви і шийки матки, виявляє структурну підтримку, чим сприяє відновленню еластичності, тону, живлення тканин піхви за рахунок підвищення активності гранулоцитів та посилення проліферації фібробластів.

Отже, гіалуронат натрію сприяє збереженню фізіологічного рівня гідратації у тканинах, необхідного для усунення всіх патофізіологічних явищ, пов'язаних із сухістю піхви, що сприяє нормалізації вагінального середовища;

- **екстракт нагідок** виявляє протизапальну, антифунгіальну, імуностимулювальну дію, що сприяє відновленню нормального стану мікробіоти піхви і прискорює регенеративні процеси;

- **екстракт фіалки** зменшує дискомфорт внаслідок протисвербіжного ефекту;

- **Д-пантенол** – похідне пантотенової кислоти, яка є складовою коферменту А, стимулює клітинний метаболізм, збільшує міцність колагенових волокон;

- **фосфоліпідний комплекс** має антиоксидантну активність, що сприяє стабілізації мембран клітин та відновленню еластичності стінок піхви.

Оцінювання ефекту ґрунтувалося на клінічних даних, суб'єктивному оцінюванні переносимості препарату.

Комплекс обстежень, проведених перед початком дослідження і після лікування, включав оцінювання скарг пацієнток, загальноклінічне обстеження, огляд піхви і шийки матки у дзеркалах для об'єктивного визначення стану слизової оболонки піхви та характеру виділень з врахуванням індексу вагінального здоров'я у балах [1]. Вивчення стану мікробіоти піхви проводили за даними рН-метрії вагінального вмісту з використанням індикаторних тест-смужок СІТOLAB-pH, бактеріоскопічного дослідження мазків виділень з піхви.

Бактеріальний вагіноз (БВ) діагностували за наявності мінімум трьох критеріїв R. Amsel et al. (1983): специфічні виділення з піхви, «ключові» клітини при мікроскопічному дослідженні мазка з піхви, позитивний аміний тест, рН вагінальних виділень > 4,5. Стан мікробіоти трактували відповідно до таких критеріїв:

- Нормоценоз: домінування лактобацил, відсутність патогенної флори, спор, міцелію, псевдогіфів, наявність поодиноких лейкоцитів та «чистих» епітеліальних клітин.

- Проміжний тип: помірна або незначна кількість лактобацил, наявність грампозитивних коків,

грамнегативних паличок, спостерігаються поодинокі лейкоцити, епітеліальні клітини.

- Дисбіоз: незначна кількість або повна відсутність лактобацил, значна поліморфна грамнегативна і грампозитивна паличкова та кокова мікрофлора, наявні «ключові» клітини, незначна кількість лейкоцитів, відсутність або незавершеність фагоцитозу, що *відповідає БВ*.
- Вагініт: полімікробна картина мазка, велика кількість лейкоцитів, макрофагів, епітеліальних клітин, наявність вираженого фагоцитозу, що *відповідає аеробному (неспецифічному) вагініту*.

Статистичний аналіз фактичного матеріалу проведений із застосуванням статистичних програм Microsoft Excel 10.0 і Statistica 10.0. Критичний рівень значущості (р) при перевірці гіпотез дорівнював 0,05.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Середній вік пацієнок у сформованих групах вірогідно не відрізнявся: 28,9±1,5 року у I групі, 30,9±2,1 року у II групі та 29,1±1,1 року у III групі (р>0,05).

Аналіз скарг пацієнок засвідчив, що незважаючи на отримання системної МГТ, у всіх спостерігалися різної інтенсивності прояви вагінальної атрофії, при цьому зі збільшенням тривалості перебігу ПНЯ підвищувались частота і тяжкість порушень, що відображались у скаргах пацієнок (табл. 1).

При цьому спостерігалась цікава закономірність – у міру збільшення тривалості ПНЯ підвищувались частота та вираженість сухості піхви, кров'янистих виділень під час статевого акту, знижувалась частота появи аномальних вагінальних виділень (АВВ) (див. табл. 1). Водночас слід відзначити, що жодна пацієнтка не висловлювала скарг щодо порушення сечовипускання, нетримання сечі, а також епізодів інфекції сечової системи. Це треба розглядати як відображення дії системної МГТ, що узгоджується з твердженнями низки дослідників [7, 18, 23].

З третьої доби застосування вагінальних супозиторіїв Климона PRO пацієнтки всіх груп відзначали зменшення сухості, неприємних відчуттів під час статевого акту, припинення печіння та свербіжу (табл. 2).

Оцінювання динаміки скарг пацієнок засвідчило, що ефективність застосування вагінальних супозиторіїв Климона PRO є найвищою за тривалості ПНЯ до 5 років, а у пацієнок з більшою тривалістю гіпоестрогенних станів ефективність становить 80,0%.

Огляд слизової оболонки піхви та шийки матки пацієнок у дзеркалах перед початком дослідження засвідчив зменшення еластичності і стоншення слизової оболонки піхви, зменшення складчастості піхви, різний ступінь сухості піхви (зменшення кількості трансудату), наявність петехіальних крововиливів на слизовій оболонці піхви, підвищення рН вагінальних

Таблиця 1

Скарги обстежених пацієнок з ПНЯ, абс. число (%)

Скарги	Група пацієнок		
	I, n=8	II, n=8	III, n=7
Сухість	5 (62,5)	7 (87,5)	7 (100,0)**
Свербіж	2 (25,0)	5 (71,4)*	6 (85,7)**
Печіння	1 (12,5)	4 (50,0)*	6 (85,7)**
Диспареунія	2 (25,0)	5 (71,4)*	7 (100,0)**
Періодичні АВВ	4 (50,0)	2 (25,0)*	2 (28,6)
Кров'янисті виділення під час статевого акту	1 (12,5)	3 (37,5)*	7 (100,0)**
Опущення стінок піхви	–	–	2 (28,6)

Примітки: * – р<0,05 – вірогідність відмінностей показників I і II груп; ** – р<0,05 – вірогідність відмінностей показників I і III груп; АВВ – аномальні вагінальні виділення.

Таблиця 2

Скарги обстежених пацієнок з ПНЯ після завершення лікування, абс. число (%)

Скарги	Група пацієнок					
	I, n=8		II, n=8		III, n=7	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
Сухість	5 (62,5)	–	7 (87,5)	1 (12,5)*	7 (100,0)	2 (28,6)*
Свербіж	2 (25,0)	–	5 (71,4)	–	6 (85,7)	–
Печіння	1 (12,5)	–	4 (50,0)	–	6 (85,7)	–
Диспареунія	2 (25,0)	–	5 (71,4)	1 (12,5)*	7 (100,0)	2 (28,6)*
Періодичні АВВ	4 (50,0)	–	2 (25,0)	–	2 (28,6)	–
Кров'янисті виділення під час статевого акту	1 (12,5)	–	3 (37,5)	–	7 (100,0)	–
Опущення стінок піхви	–	–	–	–	2 (28,6)	2 (28,6)

Примітка. * – р<0,05 – Вірогідність відмінностей показників до та після лікування.

Таблиця 3
Індекс вагінального здоров'я пацієнток з ПНЯ, бали

Група пацієнток	До лікування	Після лікування
I, n=8	3,50±0,82	3,88±0,08
II, n=8	2,78±0,25	3,50±0,10*
III, n=7	2,29±0,16	3,0±0,90*

Примітка. * – $p < 0,05$ – Вірогідність відмінностей показників до і після лікування.

виділень, що оцінювали у балах відповідно до шкали індексу вагінального здоров'я (табл. 3).

Маніфестну атрофію виявили в 1 (12,5%) пацієнток I групи, 3 (37,5%) пацієнток II групи, 5 (71,4%) – III групи, помірна атрофія спостерігалась у 3 (37,5%), 3 (37,5%) і 2 (28,6%) жінок відповідно. Низький ступінь вагінальної атрофії визначали у 5 (62,5%) пацієнток I групи, 2 (25,0%) пацієнток II групи і не спостерігався у жінок III групи. Отримані дані свідчать про поступове прогресування явищ вагінальної атрофії у пацієнток з гіпоестрогенними станами, яку не попереджує системна МГТ. Про це свідчать і дослідження низки авторів [2, 23, 26, 29].

Відомості про авторів

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

ORCID: 0000-0002-1205-6365

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

ORCID: 0000-0002-5445-6375

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

ORCID: 0000-0003-1245-6091

Information about the authors

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

ORCID: 0000-0002-1205-6365

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

ORCID: 0000-0002-5445-6375

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

ORCID: 0000-0003-1245-6091

ПОСИЛАННЯ

- Bachmann GA, Nodelovitz M, Kelly SJ. Long-term nonhormonal treatment of vaginal dryness. *J Clin Pract Sex.* 1992;8:12-7.
- Barlow DH, Cardozo LD, Francis RM, Griffin M, Hart DM, Stephens E, et al. Urogenital ageing and its effect on sexual health in older British women. *BJOG.* 1997;104:87-91. doi: 10.1111/j.1471-0528.1997.tb10655.x.
- Castelo-Branco C, Cancelo MJ, Vilero J, Nohales F, Juliá MD. Management of post-menopausal vaginal atrophy and atrophic vaginitis. *Maturitas.* 2005;52(1):46-52. doi: 10.1016/j.maturitas.2005.06.014.
- Chen J, Geng L, Song X, Li H, Giordan N, Liao Q. Evaluation of the efficacy and safety of hyaluronic acid vaginal gel to ease vaginal dryness: a multicenter, randomized, controlled, open-label, parallel-group, clinical trial. *J Sex Med.* 2013;10(6):1575-84. doi: 10.1111/jsm.12125.
- Dos Santos AC, Conley AJ, de Oliveira MF, Oliveira GB, Viana DC, Assis Neto AC. Immunolocalization of steroidogenic enzymes in the vaginal mucosa of Galea spixii during the estrous cycle. *Reprod Biol Endocrinol.* 2017;15(1):30. doi: 10.1186/s12958-017-0248-3.
- Edwards D, Panay N. Treating vulvovaginal atrophy/genitourinary syndrome of menopause: how important is vaginal lubricant and moisturizer composition? *Climacteric.* 2016;19(2):151-61. doi: 10.3109/13697137.2015.1124259.
- Frank SM, Ziegler C, Kokot-Kierepa M, Maamari R, Nappi RE. Vaginal Health: Insights, Views & Attitudes (VIVA) survey - Canadian cohort. *Menopause Int.* 2013;19(1):20-27. doi: 10.1258/mi.2012.012034.



FARMAKOM

Since 1995

КЛИМОНА PRO

Вагінальні
супозиторії



ПРОСТО ДЛЯ ВАЖЛИВОГО

Зрозумілий
склад

репаративний
протисвербжний
антисептичний
anti-age

- Гексипрезорцин
- Натрію гіалуронат
- D-пантенол
- Екстракт нагідок
- Екстракт фіалки
- Фосфоліпідний комплекс

Передбачуваний
ефект

Склад: 1 вагінальний супозиторій містить: гексипрезорцин – 2,5 мг (mg), натрію гіалуронат – 25 мг (mg), екстракт нагідок – 60 мг (mg), екстракт фіалки – 60 мг (mg), д-пантенол – 50 мг (mg), фосфоліпідний комплекс природного походження (лецитин соняшниковий) – 40 мг (mg), консервант – 9,5 мг (mg), маса супозиторна – до 1,9 г (g). **Спосіб застосування:** застосовують по 1 супозиторію дорослим один раз на добу (ввечері) протягом 10-15 днів. Вагінальний супозиторій слід вводити глибоко в піхву в положенні лежачи на спині, злегка зігнувши ноги. Застосування рекомендується починати після закінчення менструації. Перед застосуванням ретельно вимити руки. **Особливості застосування:** в окремих випадках можлива поява неприємних відчуттів у вигляді печіння, які швидко проходять. У разі посилення неприємних відчуттів застосування супозиторіїв слід припинити і звернутися за консультацією до лікаря. Не ковтати, уникати потрапляння в очі. **Протипоказання:** підвищена чутливість до компонентів. Не використовувати під час вагітності. **Упаковка:** супозиторії вагінальні по 1,9 г (g), 10 штук у картонній коробці разом з інструкцією із застосування. Зареєстровано Державною службою України з лікарських засобів та контролю за наркотиками, та внесено до реєстру осіб відповідальних за введення медичних виробів, активних медичних виробів, які імплантують, та медичних виробів для діагностики in vitro в обіг за № 10412 (Декларація про відповідність №3 від 06.12.2021 р.). Докладну інформацію дивитися в інструкції виробника. Інформація призначена для медичних та фармацевтичних фахівців.

Реклама медичного виробу для розміщення в спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ, лікарів та фармацевтичних працівників, а також для поширення в рамках спеціалізованих заходів з медичної тематики. ТОВ ВТФ «Фармаком», Україна, 61001, м. Харків, вул. Юр'ївська, 17, тел./факс: +380 57 717 73 96 www.farmakom.ua

Вагінальні супозиторії
Медичний виріб

8. Godha K, Tucker KM, Bieh C, Archer DF, Mirkin S. Human vaginal pH and microbiota: an update. *Gynecol Endocrinol.* 2018;34(6):451-5. doi: 10.1080/09513590.2017.1407753.
9. Herbenick D, Reece M, Hensel D, Sanders S, Jozkowski K, Fortenberry JD. Association of lubricant use with women's sexual pleasure, sexual satisfaction, and genital symptoms: a prospective daily diary study. *J Sex Med.* 2011;8(1):202-12. doi: 10.1111/j.1743-6109.2010.02067.x.
10. Hirschberg AL, Bitzer J, Cano A, Ceausu I, Chedraui P, Durmusoglu F, et al. Topical estrogens and non-hormonal preparations for postmenopausal vulvovaginal atrophy: An EMAS clinical guide. *Maturitas.* 2021;148:55-61. doi: 10.1016/j.maturitas.2021.04.005.
11. Ito K, Takamatsu K, Nohno K, Sugano A, Funayama S, Katsura K, et al. Factors associated with mucosal dryness in multiple regions and skin: A web-based study in women. *J Obstet Gynaecol Res.* 2017;43(5):880-86. doi: 10.1111/jog.13290.
12. Ivaniuk OI, Yarmykh TH, Yevtushenko OM. Cooling in the market of drugs for the prevention and treatment of urogenital symptoms in the pre- and postmenopausal period. *Soc Pharm Health Care.* 2019;5(4):66-78.
13. Jozkowski KN, Herbenick D, Schick V, Reece M, Sanders SA, Fortenberry JD. Women's perceptions about lubricant use and vaginal wetness during sexual activities. *J Sex Med.* 2013;10(2):484-92. doi: 10.1111/jsm.12022.
14. Katz DF, Yuan A, Gao Y. Vaginal drug distribution modeling. *Adv Drug Deliv Rev.* 2015;92:2-13. doi: 10.1016/j.addr.2015.04.017.
15. Krychman M, Graham S, Bernick B, Mirkin S, Kingsberg SA. The Women's EMPOWER Survey: Women's Knowledge and Awareness of Treatment Options for Vulvar and Vaginal Atrophy Remains Inadequate. *J Sex Med.* 2017;14(3):425-33. doi: 10.1016/j.jsxm.2017.01.011.
16. Maniglio P, Ricciardi E, Meli F, De Marco MP, Costanzi F, Caserta D. A pilot study of soft gel technology: a new vaginal device to improve the symptomatology of vulvovaginal atrophy in postpartum, menopause and in patients with recurrent vulvovaginitis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2019;23(14):6035-44. doi: 10.26355/eurrev_201907_18416.
17. Muhleisen AL, Herbst-Kralovetz MM. Menopause and the vaginal microbiome. *Maturitas.* 2016;91:42-50. doi: 10.1016/j.maturitas.2016.05.015.
18. Nappi RE, Palacios S, Bruyniks N, Particco M, Panay N; EVES Study investigators. The burden of vulvovaginal atrophy on women's daily living: implications on quality of life from a face-to-face real-life survey. *Menopause.* 2019;26(5):485-91. doi: 10.1097/GME.0000000000001260.
19. Palacios S, Nappi RE, Bruyniks N, Particco M, Panay N; EVES Study Investigators. The European Vulvovaginal Epidemiological Survey (EVES): prevalence, symptoms and impact of vulvovaginal atrophy of menopause. *Climacteric.* 2018;21(3):286-91. doi: 10.1080/13697137.2018.1446930.
20. Paladine HL, Desai UA. Vaginitis: Diagnosis and Treatment. *Am Fam Physician.* 2018;97(5):321-9.
21. Palma F, Xholli A, Cagnacci A; as the writing group of the AGATA study. The most bothersome symptom of vaginal atrophy: Evidence from the observational AGATA study. *Maturitas.* 2018;108:18-23. doi: 10.1016/j.maturitas.2017.11.007.
22. Pérez-López FR, Phillips N, Vieira-Baptista P, Cohen-Sacher B, Fialho SCAV, Stockdale CK. Management of postmenopausal vulvovaginal atrophy: recommendations of the International Society for the Study of Vulvovaginal Disease. *Gynecol Endocrinol.* 2021;37(8):746-52. doi: 10.1080/09513590.2021.1943346.
23. Pinkerton JV, Kaunitz AM, Manson JE. Not time to abandon use of local vaginal hormone therapies. *Menopause.* 2018;25(8):855-8. doi: 10.1097/GME.0000000000001142.
24. Potter N, Panay N. Vaginal lubricants and moisturizers: a review into use, efficacy, and safety. *Climacteric.* 2021;24(1):19-24. doi: 10.1080/13697137.2020.1820478.
25. Palacios S. Managing urogenital atrophy. *Maturitas.* 2009;63(4):315-8. doi: 10.1016/j.maturitas.2009.04.009.
26. Santoro N, Epperson CN, Mathews SB. Menopausal Symptoms and Their Management. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2015;44(3):497-515. doi: 10.1016/j.ecl.2015.05.001.
27. Sinha A, Ewies AA. Non-hormonal topical treatment of vulvovaginal atrophy: an up-to-date overview. *Climacteric.* 2013;16(3):305-12. doi: 10.3109/13697137.2012.756466.
28. Stute P. Is vaginal hyaluronic acid as effective as vaginal estriol for vaginal dryness relief? *Arch Gynecol Obstet.* 2013;288(6):1199-201. doi: 10.1007/s00404-013-3068-5.
29. The NAMS 2020 GSM Position Statement Editorial Panel. The 2020 genitourinary syndrome of menopause position statement of The North American Menopause Society. *Menopause.* 2020;27(9):976-92. doi: 10.1097/GME.0000000000001609.

Стаття надійшла до редакції 07.02.2024. – Дата першого рішення 13.02.2024. – Стаття подана до друку 18.03.2024

Вплив когнітивно-поведінкової терапії на порушення сну та рівень мелатоніну у вагітних

О. В. Голяновський¹, С. В. Фролов¹, О. А. Волошин¹, О. П. Кононець¹, І. А. Губар²

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

²КНП «Вишгородська центральна районна лікарня»

Мета дослідження: проведення проспективного аналізу впливу когнітивно-поведінкової терапії (КПТ) та рівня ендogenous мелатоніну у вагітних з порушеннями сну за даними оцінювання Піттсбурзького індексу якості сну (Pittsburgh Sleep Quality Index – PSQI).

Матеріали та методи. Проведено рандомізоване контрольоване дослідження у групі 110 вагітних з діагностованими порушеннями сну. Розлади сну визначали у II та III триместрах вагітності за допомогою опитувальника PSQI з додатковими запитаннями для вагітних.

Учасниці дослідження були випадковим чином рандомізовані в основну групу (n=49) та групу порівняння (n=61). Для поліпшення сну в основній групі було проведено 10 сеансів КПТ упродовж 10 тиж, а у групі порівняння – психонавчання гігієни сну як загально рекомендовані заходи. Усім учасницям дослідження визначали рівень ендogenous мелатоніну опосередковано за його метаболітом – 6-сульфатоксимелатоніном (6-COM) у сечі.

Стан вагітних обох груп оцінювали за впливом КПТ на початку та після завершення лікування (10-й тиждень) за допомогою опитувальника з визначенням PSQI з додатковими запитаннями для вагітних та рівня 6-COM у сечі. Також оцінювали вплив порушень сну і КПТ на частоту перинатальних наслідків.

Результати. Вагітні з порушеннями сну мали знижений рівень 6-COM у сечі. Після проведених сеансів КПТ в основній групі показники PSQI достовірно зменшились, а рівень 6-COM у сечі зріс у динаміці щодо групи порівняння ($p < 0,05$), у якій результати статистично не відрізнялись від даних до початку терапії ($p > 0,05$).

Висновки. Проведення сеансів КПТ достовірно покращує якість сну у вагітних, що узгоджується з нормалізацією рівня 6-COM у сечі, і достовірно зменшує кількість перинатальних ускладнень. Анкету PSQI та визначення рівня 6-COM у сечі можна рекомендувати як суб'єктивний та об'єктивний інструменти для оцінювання якості сну у вагітних.

Ключові слова: когнітивно-поведінкова терапія, PSQI, вагітність, порушення сну, мелатонін.

The effect of cognitive-behavioral therapy on sleep disturbances and melatonin levels in a cohort of pregnant women

O. V. Golyanovskiy, S. V. Frolov, O. A. Voloshyn, O. P. Kononets, I. A. Hubar

The objective: to conduct a prospective analysis of the impact of cognitive behavioral therapy (CBT) and the level of endogenous melatonin in pregnant women with sleep disorders according to the Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI).

Materials and methods. A randomized controlled trial was conducted in a group of 110 pregnant women with diagnosed sleep disorders. Sleep disorders were determined in the II and III trimesters of pregnancy using the PSQI questionnaire with additional questions for pregnant women.

Study participants were randomly assigned to a main group (n=49) and a comparison group (n=61). To improve sleep in the main group 10 sessions of CBT were conducted over 10 weeks, and in the comparison group sleep hygiene psychoeducation was performed as generally recommended measures. In all study participant, the level of endogenous melatonin was determined indirectly by its metabolite – 6-sulfatoxymelatonin (6-SOM) in the urine.

The condition of pregnant women in both groups was assessed for the effect of CBT at the beginning and after the end of treatment (week 10) using the PSQI questionnaire with additional questions for pregnant women and the level of 6-COM in urine. The impact of sleep disorders and CBT on the frequency of perinatal outcomes was also evaluated.

Results. Pregnant women with sleep disorders had a reduced level of 6-SOM in urine. After the CBT sessions in the main group the PSQI indicators significantly decreased, and the level of 6-COM in the urine increased dynamically compared to the comparison group ($p < 0.05$), in which the results were not statistically different from the data before the start of therapy ($p > 0.05$).

Conclusions. Conducting CBT sessions reliably improves the quality of sleep in pregnant women, which is consistent with the normalization of the level of 6-SOM in urine, and reliably reduces the number of perinatal complications. The PSQI questionnaire and determination of the level of 6-COM in urine can be recommended as subjective and objective tools for assessing the quality of sleep in pregnant women.

Keywords: cognitive-behavioral therapy, PSQI, pregnancy, sleep disorders, melatonin.

Порушення сну є поширеною проблемою у вагітних, яка має значний вплив на якість їхнього життя, проте клінічне значення проблеми часто недооцінюють. Останні результати мета-аналізу якості сну у вагітних свідчать,

що у середньому 45,7% вагітних мають скарги на погіршення якості сну [1]. Тривалість сну, як правило, зменшується у міру прогресування терміну вагітності, досягаючи найнижчої середньої тривалості у III триместрі.

Під час вагітності на ризик розвитку порушень сну впливають різні фактори, включаючи анатомічні зміни під час вагітності, збільшення розмірів матки, ріст плода, зміни гормонального фону та можливе виникнення гастроєзофагеального рефлюксу [2]. Дослідження встановили зв'язок між зменшеною тривалістю сну під час вагітності та підвищеним ризиком передчасних пологів і післяпологової депресії [3]. У той самий час як вплив порушень сну у жінки на розвиток плода залишається недостатньо вивченим. У попередньому дослідженні встановлено, що порушення сну під час вагітності можуть негативно вплинути на ріст плода та перебіг гестації [4].

Дослідження на тваринах також свідчать, що депривація сну вагітної може негативно вплинути на нейрогенез у мозку плода – це призведе до подальших когнітивних порушень [5]. Своєчасне лікування порушень сну у вагітних має вирішальне значення для покращення результатів як для жінки, так і для плода/неонатального періоду [6].

У сучасній клінічній практиці бензодіазепіни та небензодіазепінові снодійні препарати зазвичай призначають для покращення якості сну вагітних. Однак через високу частоту несприятливих перинатальних наслідків, пов'язаних із цими препаратами, їхнє рутинне застосування не рекомендують [7]. Проте фармакологічні засоби часто асоційовані з недостатньо вивченим впливом на організм вагітної та плода і відповідно не рекомендовані до застосування під час вагітності у зв'язку з недостатньою доказовою базою.

Альтернативою серед немедикаментозних підходів стає когнітивно-поведінкова терапія (КПТ). [8]. У систематичному огляді, що вивчає ефективність КПТ при порушеннях сну у невагітних жінок, було встановлено, що це безпечний та ефективний метод покращення якості сну [9]. Тим не менш, через відмінності у якості дослідження робити остаточні висновки передчасно.

Останні публікації інформують, що КПТ може позитивно впливати на сон шляхом усунення поведінкових і когнітивних факторів, що зумовлюють порушення сну [10]. Незважаючи на те що обсяг досліджень щодо КПТ для лікування порушень сну у вагітних обмежений, її потенціал є багатообіцяючим. На відміну від фармацевтичних втручань, КПТ фокусується на зміні поведінки та думок, які зумовлюють порушення сну. Цей підхід може виявитися особливо цінним під час вагітності, коли занепокоєння щодо безпеки ліків посилюється.

На сьогодні тема дослідження ефективності КПТ саме для лікування порушень сну, пов'язаних з вагітністю, залишається недостатньо вивченою.

Використання 6-сульфатоксимелатоніну (6-COM) як маркера продукування мелатоніну значно покращило розуміння регуляції сну та її наслідків для лікування його порушень. 6-COM у ранковій сечі, основний метаболіт мелатоніну, є інформативним показником загальної кількості нічного мелатоніну [11].

Дослідження 6-COM набуло імпульсу з визнанням вирішальної ролі мелатоніну в циркадних ритмах і циклах сон–неспанья. Оскільки мелатонін тісно пов'язаний із регуляцією сну, використання 6-COM як біомаркера дозволяє безпосередньо оцінити вплив лі-

кування на рівень мелатоніну. Його специфічність до мелатоніну гарантує, що зміни у рівнях 6-COM безпосередньо віддзеркалюють зміни у секреції мелатоніну, створюючи тонкий і точний показник ефективності лікування [12].

Крім того, чутливість метаболіту дозволяє виявити тонкі варіації у виробленні мелатоніну, дозволяючи детально зрозуміти дію КПТ як нефармакологічного втручання на гормональні механізми, пов'язані зі сном [13]. Використання 6-COM у цьому дослідженні забезпечує комплексний і об'єктивний підхід до оцінювання впливу КПТ на корекцію порушень сну у вагітних, пояснюючи потенційні переваги нефармакологічних втручань на результати сну під час гестації.

У контексті дослідження та лікування порушень сну під час вагітності використовують Піттсбурзький індекс якості сну (Pittsburgh Sleep Quality Index, PSQI) [14], але така анкета не була адаптована для вагітних. Саме тому важливим є адаптувати цю анкету для опитування вагітних шляхом додавання додаткових запитань. PSQI, широко визнаний і перевірений у клінічній практиці інструмент, пропонує всебічне оцінювання якості та порушень сну і його аспектів упродовж одного місяця.

Оригінальна анкета-опитувальник PSQI складається з 19 пунктів та оцінює кілька різних аспектів сну, пропонуючи сім оцінок компонентів та одну загальну оцінку. Оцінки компонентів включають суб'єктивну якість сну, затримку сну (тобто скільки часу потрібно, щоб заснути), тривалість сну, звичайну ефективність сну (тобто відсоток часу, проведеного у ліжку, коли людина спить), порушення сну, використання сну, ліки та денну дисфункцію. Різномісний підхід PSQI охоплює різні аспекти сну, включаючи тривалість, ефективність, порушення засинання та суб'єктивне сприйняття його компонентів.

Однією з ключових переваг PSQI є простота і зручність для вагітних, що полегшує його застосування як у клінічних, так і у дослідницьких цілях. Показники специфічності та чутливості цього тесту, продемонстровані численними прикладними дослідженнями, підкреслюють його точність у діагностиці наявності розладів сну та їхньої відсутності [14].

Було проведено рандомізоване контрольоване дослідження з метою вивчення ефективності та безпеки КПТ у покращенні якості сну з одночасним контролем рівня 6-COM у сечі, яке раніше не проводили у популяції вагітних з порушеннями сну [15]. Вимірювання 6-COM забезпечує надійний об'єктивний показник контролю рівнів мелатоніну та, як наслідок, ефективності лікування порушень сну [16]. Використання PSQI разом з оцінюванням рівня 6-COM у сечі пропонує комплексний підхід до визначення ефективності запропонованого втручання для отримання цілісного розуміння впливу на якість сну.

Мета дослідження: проведення проспективного аналізу впливу КПТ і рівня мелатоніну (за лабораторними показниками 6-COM) на порушення сну у вагітних. Уточнення об'єктивних переваг КПТ як нефармакологічного втручання для покращення результатів лікування та профілактики порушень сну у вагітних.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

На клінічних базах кафедри акушерства та гінекології Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика упродовж 2022–2023 рр. проведено опитування 110 вагітних та породіль за допомогою анкети-опитувальника PSQI з додатковими запитаннями та вимірювання рівня 6-COM у сечі. За даними результатів оцінювання PSQI та медичної документації із загальної кількості вагітних виділено дві групи – основна група і група порівняння.

До основної групи увійшли 49 вагітних, у яких діагностовано порушення сну з призначенням КПТ для покращення його показників. До групи порівняння – 61 вагітна, у яких діагностовано порушення сну без призначення лікувально-профілактичних заходів на основі КПТ для покращення показників сну.

Виникнення ускладнень вагітності пов'язували з порушеннями якості сну. Порушення сну визначали за шкалою PSQI, оптимальним результатом вважали 0–4 бали, 5 і більше балів оцінювали як порушення якості сну.

Критерії включення:

- вагітні та роділлі/породіллі віком 18–40 років;
- вагітність у терміні 22–41 тиж;
- одноплідна вагітність;
- головне передлежання плода;
- пацієнтка раніше не проходила сеанси КПТ.

Критерії виключення:

- вади розвитку плода;
- багатоплідна вагітність;
- сідничне передлежання плода;
- інфекційна, хронічна соматична патологія у роділлі.

Під час подальшого аналізу документації (форма № 111/о – індивідуальна карта вагітної та породіллі та анкета-опитувальник, яку записує вагітна самостійно; форма № 096/о – історія вагітності та пологів) був проведений аналіз частоти ускладнень під час перебігу захворювання – відсоток патологічних пологів і кількості передчасних пологів, а також спосіб розродження (вагінальний або кесарів розтин).

Анкета-опитувальник PSQI оцінює кілька різних аспектів сну, включаючи суб'єктивну якість сну, затримку засинання, тривалість сну, ефективність сну (тобто відсоток часу, проведеного у ліжку, коли людина спить), порушення сну, використання ліків. Кожен елемент оцінюється від 0 до 3 балів. У подальшому розраховують загальний бал PSQI шляхом сумірування балів за сьома компонентами, з амплітудою можливого загального бала від 0 до 21, де більш низькі бали означають кращу якість сну. Оптимальними вважають 0–4 бали, 5 і більше балів – як погіршення якості сну.

Традиційно елементи PSQI сумірюють для визначення загальної оцінки для вимірювання загальної якості сну. Статистичний аналіз також включає розгляд трьох факторів, які включають ефективність сну (з використанням змінних тривалості сну та його ефективності), якість сну (з використанням змінних суб'єктивної якості сну, затримки сну та ліків для сну) та щоденні порушення (з використанням порушень сну та денного часу). Адаптація шкали PSQI для діагностики порушень сну та патології, пов'язаної з гестацією, у вагітних передбачає урахування унікальних аспектів сну під час вагітності.

Хоча оригінальна шкала PSQI не призначена для вагітних, вона може надати цінну інформацію про якість сну. Додані нами запитання до анкети PSQI спрямовані на визначення поширених розладів сну, з якими стикаються вагітні, таких, як часте сечовипускання, фізичний дискомфорт, ворухіння плода, труднощі з пошуком зручної пози для сну та симптоми, пов'язані з синдромом неспокійних ніг [17, 18]. Розробленню таких запитань як додатку до оригінальної шкали PSQI для вагітних передували попередньо проведені огляди публікацій, які включали досвід медицини сну та акушерсько-гінекологічних практик з профілактики, діагностики та лікування порушень сну у вагітних.

Включення до анкети запитань про особливості вагітності мало на меті підвищення її актуальності і точності у діагностиці порушень сну та патології серед вагітних. На підставі специфічних змін, характерних для вагітності, додано такі запитання [19]:

1. Як часто під час вагітності ви відчуваєте нічні пробудження через потребу у сечовипусканні? (0 = ніколи; 1 = один раз за ніч; 2 = двічі за ніч; 3 = три чи більше разів за ніч)

2. Як часто протягом останнього місяця ви відчували дискомфорт або фізичний біль, які заважали вам спати під час вагітності? (0 = ніколи; 1 = рідко; 2 = іноді; 3 = часто)

3. Чи часто ви відчуваєте ворухіння плода, які заважають вам заснути або спати вночі? (0 = ніколи; 1 = рідко; 2 = іноді; 3 = часто)

4. Як часто вам важко знайти зручну позу для сну через збільшення живота під час вагітності? (0 = ніколи; 1 = час від часу; 2 = часто; 3 = майже щовечора)

5. Чи відчували ви дискомфорт у ногах, неспокій або непереборне бажання рухати ногами вночі, що заважає вам спати під час вагітності? (0 = ніколи; 1 = рідко; 2 = іноді; 3 = часто).

Учасниці дослідження були опитані за допомогою опитувальника PSQI для оцінювання якості сну та виявлення порушень сну. Анкетування проводили серед вагітних пацієнток у II та III триместрах гестації. Опитувальник PSQI вагітна заповнювала самостійно, з вказівками на порушення сну без деталізації цих розладів, а також оцінювала ускладнення, пов'язані зі сном, такі, як апное та синдром неспокійних ніг.

Для проведення профілактики ускладнень під час вагітності та пологів було розроблено комплекс заходів на підставі аналізу-огляду літератури, в основу якого покладено КПТ у формі спеціалізованого електронного додатка Sleepio for Pregnancy. Загалом було проведено 10 сеансів КПТ упродовж 10 тиж.

Для визначення рівня мелатоніну застосовували методіку визначення його метаболіту – 6-сульфатоксимелатоніну у сечі [20, 21]. Співвідношення рівня 6-COM у сечі до рівня креатиніну (Кр) у сечі виражають в нг/мг, щоб урахувати різницю у швидкості клубочкової фільтрації між показниками учасниць. Під час цього дослідження пацієнтки збирали зразки ранкової сечі о 6–8-й ранку. Зразок сечі зберігали у темному контейнері, щоб запобігти впливу сонячних променів.

Зразки сечі центрифугували (при 2500 об/хв) упродовж приблизно 20 хв і зберігали при -20 °C до проведен-

ня аналізу. Лабораторію «Синево», де проводили аналіз зразків сечі, не інформували про розподіл пацієнток по групах. Рівень 6-СОМ у сечі вимірювали за допомогою комерційних наборів для твердофазного імуноферментного аналізу (IBL International, Гамбург, Німеччина).

Для пацієнток з групи порівняння проведено одноразове навчання щодо здорового сну, зокрема, основи його регулювання, зв'язок між сном і проблемами зі здоров'ям (наприклад, ожиріння, цукровий діабет, серцево-судинні захворювання), поведінка та звички, які погіршують якість сну (наприклад, вживання кофеїну, нікотину, алкоголю), а також надано поради щодо створення сприятливого для сну середовища. Психонавчання та гігієна сну були обрані у зв'язку з їхнім широким використанням у клінічній практиці і для контролю уваги у клінічних дослідженнях щодо порушень сну [22].

Для профілактики ускладнень під час вагітності та пологів жінкам основної групи було запропоновано застосування спеціалізованого електронного застосунку Sleepio for Pregnancy, в основу якого покладено КППТ при порушеннях сну [23]. Ця методика включає такі принципи:

1. Персоналізоване оцінювання сну: збір інформації про режим сну, звички та будь-які конкретні проблеми, з якими пацієнтка стикається під час вагітності. Це допомагає визначити індивідуальну оцінку порушень сну.

2. Навчання та підходи до засинання: Sleepio for Pregnancy надає навчальні матеріали та ресурси, які пояснюють найпоширеніші проблеми зі сном у вагітних. Застосунок навчає таким методам КППТ, як контроль стимулів, рестрикція сну та вправи на розслаблення.

3. Щоденник сну: ведення щоденника сну є важливим компонентом КППТ. Застосунок Sleepio for Pregnancy дозволяє відстежувати режим сну, зокрема час засинання, час пробудження та будь-які фактори, які можуть впливати на якість сну. Ведення щоденника сну допомагає визначити закономірності, відстежувати прогрес і вносити корективи за потреби.

4. Поради для покращення сну: програма пропонує практичні інструменти та методи для покращення гігієни сну та створення сприятливого середовища для сну на кшталт порад щодо місця сну, освітленості, боротьби з дискомфортом під час вагітності та режиму сну.

5. Когнітивна реструктуризація: КППТ спрямована на боротьбу з негативними думками та переконаннями і тривожними настроями, які зумовлюють порушення сну.

6. Онлайн-підтримка у спільноті дозволяє жінкам спілкуватися з іншими вагітними, які мають схожі порушення сну, та уможлиблює обмін досвідом, порадами і підтримкою протягом усієї вагітності.

Застосунок Sleepio for Pregnancy було обрано через підхід, заснований на методах КППТ при порушеннях сну, розроблений компанією Big Health Inc та перекладений та адаптований нами [19]. Заснований на доказовій базі, стандартизації підходу, повній автоматизації діагностики та лікуванні порушень сну, цей метод також включений до клінічних рекомендацій National Institute for Health and Care Excellence (Велика Британія) та Food and Drug Administration (США) як метод з більш значною клінічною ефективністю порівняно з медикаментозною терапією та з дозволом на використання у вагітних.

Лікування охоплювало поведінкові компоненти (такі, як обмеження сну та контроль стимулів), когнітивні компоненти (наприклад когнітивну реструктуризацію, парадоксальні наміри), прогресивне розслаблення м'язів та гігієну сну. Важливе уточнення щодо адаптації застосунку для вагітних стосувалося обмеження сну, коли його тривалість не могла бути меншою ніж 6 год на добу. Ці характеристики позиціонують метод як цінне доповнення до запропонованого дослідження КППТ при порушеннях сну, пов'язаних з вагітністю. Використання цього додатка було узгоджено з психологом, після чого вагітні самостійно проходили КППТ за допомогою застосунку.

Розподілення по групах проводили методом сліпої рандомізації, за якої список учасників був випадковим чином розбитий комп'ютерним алгоритмом на основну групу та групу порівняння. Пацієнтки обох груп та лікуючі акушери-гінекологи не знали, хто отримує лікування методами КППТ чи виключно методами психонавчання гігієни сну. Засліплення не проводили у зв'язку з природою дослідження.

Статистичну значущість змін у клінічних дослідженнях визначали за допомогою параметричного критерію Стьюдента. Різниця між показниками обох груп вважали статистично значущими за $p < 0,05$. Під час статистичного оброблення матеріалів використовували обчислювальну техніку – IBM-PC-сумісну ЕОМ з таким програмним забезпеченням: Microsoft Excel із програмного пакета Microsoft Office 365 та програмний продукт MedCalc, призначений для статистичного оброблення результатів медичних та біологічних досліджень.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Основні дані про вагітних у групах дослідження на початок його проведення наведені у табл. 1. За віком, терміном гестації, індексом маси тіла (ІМТ) та паритетом вагітні в обох групах були однорідними та репрезентативними ($p > 0,05$).

Порівняння результатів анкетування вагітних обох груп за шкалою PSQI наведено у табл. 2. Отримані дані свідчать про відсутність статистичної різниці між групами до втручання (проведення КППТ в основній групі) та наявність статистичної різниці між ними у кінці дослідження. До лікування в основній групі та групі порівняння показники PSQI достовірно не відрізнялись ($p > 0,05$). Отримані дані свідчать, що проведені сеанси КППТ в основній групі продемонстрували свою ефек-

Таблиця 1
Розподіл вагітних у групах дослідження за основними характеристиками

Характеристика	Основна група, n=49	Група порівняння, n=61
Вік, роки	29,7±5,7	30,2±3,4
Гестаційний вік, тиж	25,9±7,0	23,2±7,2
ІМТ, кг/м ²	21,2±4,3	22,6±4,1
Перша вагітність, n (%)	26 (53)	25 (41)
Повторна вагітність, n (%)	23 (47)	36 (59)

Таблиця 2

Значення PSQI в основній групі та групі порівняння, бали

Показник	Основна група, n=49	Група порівняння, n=61	p
До лікування	11,1±2,2	10,9±1,8	>0,05
Після лікування	4,0±1,1	8,2±1,8	<0,05

тивність щодо результатів у групі порівняння: якість сну достовірно покращилась до оптимального значення, а саме – оцінка за шкалою PSQI в основній групі була 4,0±1,1 бала, а у групі порівняння – 8,2±1,8 бала; $p<0,05$ (див. табл. 2).

Порівняння показників рівнів 6-COM у сечі (нг/мг) між двома групами наведено у табл. 3. Як видно з таблиці, до лікування достовірна різниця між групами була відсутня, проте після проведення КПТ рівень 6-COM у пацієток основної групи достовірно зріс проти показників групи порівняння. Зважаючи на відсутність референтних значень рівня 6-COM у сечі для вагітних, орієнтувались на показники для невагітних жінок, які становлять 29,6±5,5 нг/мл для цієї вікової категорії [24].

Під час порівняння значень можна спостерігати, що показники 6-COM у сечі в основній групі найбільш наближені до оптимальних показників для цієї вікової категорії невагітних жінок. Після проведення лікування в основній групі відзначали підвищення рівня 6-COM щодо показників групи порівняння (27,9±2,5 проти 21,3±2,1), що також достовірно підтверджує ефективність КПТ для лікування порушень сну у вагітних ($p<0,05$).

Дані порівняння пацієток двох груп за перинатальними наслідками після завершення сеансів КПТ та розродження наведені у табл. 4. Як видно з таблиці, кількість випадків загрози передчасних пологів та кількість випадків вагінальних пологів достовірно зменшилась в основній групі (4,1% проти 16,4% у групі порівняння). Таку саму достовірну тенденцію спостерігали в основній групі щодо гестаційного діабету, гіпертензивних розладів та преєклампсії ($p<0,05$). Що стосується вагінальних пологів та інструментальних

Таблиця 3

Рівні 6-сульфатоксимелатоніну в основній групі та групі порівняння, нг/мг

Показник	Основна група, n=49	Група порівняння, n=61	p
До лікування	19,8±3,0	20,7±3,9	> 0,05
Після лікування	27,9±2,5	21,3±2,1	< 0,05

вагінальних пологів, достовірної різниці у групах дослідження не спостерігалось.

Аналіз результатів дослідження ускладнень перебігу вагітності та пологів, який наведено у табл. 4, засвідчив, що у вагітних групи порівняння, які отримували стандартизоване лікування порушень сну, спостерігалась достовірно вища частота ускладнень, ніж в основній групі, яка отримувала КПТ. Ускладнення перебігу вагітності за частотою варіювали від без достовірно значущої різниці (наприклад, кількість вагінальних пологів, у тому числі інструментальних пологів, кількість випадків низької маси плода при народженні) до значущої та дуже значущої різниці (загроза передчасних пологів, кількість випадків гестаційного діабету, розвитку гіпертензивних розладів вагітності та преєклампсії, частота розродження шляхом кесарева розтину та ризику розвитку післяпологових кровотеч).

Статистично значуща низька якість сну у вагітних спричинює підвищення частоти гестаційного діабету та гіпертензивних розладів і преєклампсії [25]. Збільшення кількості випадків загрози передчасних пологів має достовірний зв'язок зі збільшенням числа патологічних пологів (зокрема шляхом кесарева розтину), що ймовірно пов'язано з аномалією пологової діяльності, які були основним показанням до абдомінального розродження. Це своєю чергою призводило до підвищення частоти післяпологових кровотеч під час кесарева розтину та у ранній післяпологовий період ($p<0,05$), які призводили до проведення додаткових втручань з метою спинення кровотечі.

Отримані дані підтверджують відтермінований вплив порушень сну на перинатальні наслідки, що узгоджується з незначною кількістю публікацій за цією тематикою [26].

Таблиця 4

Перинатальні наслідки у групах дослідження після лікування

Ускладнення	Основна група, n=49		Група порівняння, n=61		p
	Абс. число	%	Абс. число	%	
Загроза передчасних пологів	2	4,1	10	16,4	<0,05
Гестаційний діабет	3	6,1	12	19,7	<0,05
Гіпертензивні розлади та преєклампсія	2	4,1	9	14,8	<0,05
Вагінальні пологи	43	87,8	41	67,2	>0,05
Інструментальні пологи	1	2,0	3	4,9	>0,05
Пологи шляхом кесарева розтину	5	10,2	17	27,9	<0,05
Післяпологові кровотечі	1	2,0	7	11,5	<0,05
Низька маса плода при народженні	3	6,1	5	8,2	>0,05

Результати оцінювання PSQI мають достовірний зв'язок з визначенням рівнів 6-SOM у сечі, а отже – з рівнем мелатоніну у крові вагітних, та з частотою порушень сну.

Зростає інтерес щодо застосування КПТ для лікування безсоння серед населення у цілому. Однак даних про ефективність використання КПТ у вагітних з безсонням недостатньо. Термін «порушення сну, яке пов'язане з вагітністю» відрізняється від інших видів інсомнії через різні патологічні або фізіологічні стани тіла жінки, що призводять до порушення режиму сну у вагітних.

Виконане на підставі попередньо проведеного огляду літератури та пошуку, це рандомізоване контрольоване дослідження є першим, що оцінює ефективність і безпеку використання КПТ при порушеннях сну, які пов'язані з вагітністю, шляхом визначення суб'єктивних (анкетування) і об'єктивних лабораторних (вимірювання рівня метаболітів мелатоніну) даних [19].

У проведеному дослідженні застосування КПТ привело до достовірно значного покращення загального показника за адаптованою нами шкалою PSQI на 7,1 бала у вагітних в основній групі. Результати цього дослідження узгоджуються з даними попереднього дослідження з невеликою вибіркою, яке продемонструвало, що використання КПТ протягом 8–12 сеансів покращує якість сну у вагітних [28]. Однак у дослідженні не проводили визначення об'єктивних показників якості та порушень сну на прикладі 6-SOM як метаболіту мелатоніну. Спостерігалось збільшення ендогенної секреції мелатоніну (за визначенням показника 6-SOM у сечі) після сеансів КПТ, яке супроводжувалося покращенням якості сну вагітних в основній групі за даними анкетування за шкалою PSQI.

Причинно-наслідковий зв'язок між підвищенням рівня мелатоніну після сеансів КПТ та покращенням якості сну вимагає подальшого дослідження з метою потенційного комбінування нефармакологічних (КПТ, музикотерапія, ароматерапія, масаж) та фармакологічних (мелатонін) методів для комплексної про-

філактики та лікування усього спектра порушень сну у вагітних [26].

Ефективність КПТ можна пояснити її регуляторним впливом на різні нейроендокринні шляхи [27]. Було продемонстровано, що така терапія приводила до зміни широкого спектра нейроендокринних медіаторів, таких, як норадреналін, мелатонін, гамма-аміномасляна кислота та β -ендорфін. Цей багатообіцяючий ефект КПТ пояснюється її впливом на підвищення рівня експресії білка мелатоніну, а також мРНК мелатоніну-1 і мелатоніну-2 на моделях щурів [28].

Мелатонін вільно проникає крізь плаценту і відіграє важливу роль у розвитку плода [29]. Установлено, що мелатонін сироватки крові вагітної регулює швидкі рухи очей плода і цикл сну без них протягом III триместра гестації. Це безпосередньо пов'язано з ростом і активацією нейронів мозку плода протягом цього періоду часу [30]. Тому збільшення секреції мелатоніну після сеансів КПТ може не тільки покращити якість сну вагітної, але й потенційно позитивно вплинути на розвиток мозку плода [31].

ВИСНОВКИ

У цьому дослідженні було встановлено, що когнітивно-поведінкова терапія є інструментом з доведеною ефективністю для профілактики та лікування порушень, пов'язаних зі сном, і сприяє покращенню якості життя у вагітних основної групи.

Наявний достовірний зв'язок між показниками балів за Піттсбурзькою шкалою якості сну під час вагітності та показниками рівня 6-сульфатоксимелатоніну у сечі вагітних, що можна використовувати для суб'єктивного та об'єктивного оцінювання якості сну у вагітних.

Комплексне проведення когнітивно-поведінкової терапії з визначенням 6-сульфатоксимелатоніну достовірно зменшує кількість перинатальних ускладнень в основній групі зі зниженням частоти випадків загрози передчасних пологів, гестаційного діабету, розвитку гіпертензивних розладів і преєклампсії, а також зменшення кількості випадків кесарева розтину та післяпологових кровотеч.

Відомості про авторів

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

ORCID: 0000-0002-5524-4411

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

ORCID: 0000-0002-6586-5449

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

ORCID: 0000-0001-6605-6902

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

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

ORCID: 0000-0003-4154-6969

Information about the authors

Golyanovskiy Oleg V. – MD, PhD, DSc, Professor, Head of Department of Obstetrics and Gynecology N1, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv; tel.: (044) 489-35-64. *E-mail: obgyn1.nuozu@gmail.com*
ORCID: 0000-0002-5524-4411

Voloshyn Oleksandr A. – MD, PhD, DSc, Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology N1, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv; tel.: (044) 489-35-64. *E-mail: alexvolua@gmail.com*
ORCID: 0000-0002-6586-5449

Kononets' Oleksandr P. – MD, PhD, Assistant of Professor, Department of Obstetrics and Gynecology N1, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv; tel.: (044) 489-35-64. *E-mail: olexandr.kononets@gmail.com*
ORCID: 0000-0001-6605-6902

Hubar Iryna A. – MD, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology, Communal Non-Commercial Enterprise «Vyshhorod Central District Hospital», Vyshhorod; tel.: (093) 730-03-53. *E-mail: iryna.vetrova5@gmail.com*

Frolov Serhii V. – MD, PhD-Student, Department of Obstetrics and Gynecology N1, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv; tel.: (044) 489-35-64. *E-mail: serhiy.frolov@nuozu.edu.ua*
ORCID: 0000-0003-4154-6969

ПОСИЛАННЯ

- Sedov ID, Cameron EE, Madigan S, Tomfohr-Madsen LM. Sleep quality during pregnancy: A meta-analysis. *Sleep Med Rev.* 2018;38:168-76. doi: 10.1016/j.smrv.2017.06.005.
- Mindell JA, Cook RA, Nikolovski J. Sleep patterns and sleep disturbances across pregnancy. *Sleep Med.* 2015;16(4):483-8. doi: 10.1016/j.sleep.2014.12.008.
- Okun ML, Kline CE, Roberts JM, Wettlaufer B, Glover V. Prevalence of sleep deficiency in early gestation and its associations with stress and depressive symptoms. *J Womens Health (Larchmt).* 2013;22(12):1028-37. doi: 10.1089/jwh.2012.3719.
- Facco FL, Kramer J, Ho KH, Zee PC, Grobman WA. Sleep disturbances in pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2010;115(1):77-83. doi: 10.1097/AOG.0b013e3181c4f8ec.
- Davis EP, Sandman CA, Buss C, Wing DA, Head K. Fetal glucocorticoid exposure is associated with preadolescent brain development. *Biol Psychiatry.* 2013;74(9):647-55. doi: 10.1016/j.biopsych.2013.04.015.
- Field T, Diego M, Hernandez-Reif M. Prenatal depression effects on the fetus and newborn: A review. *Infant Behav Dev.* 2007;30(3):445-55. doi: 10.1016/j.infbeh.2007.05.001.
- Park S, Lee Y. Benzodiazepine use and adverse pregnancy outcomes: A systematic review. *Asian Nurs Res (Korean Soc Nurs Sci).* 2017;11(3):185-92. doi: 10.1016/j.anr.2017.09.004.
- Vallières A, Pappathomas A, Araujo T, Crawford MR, de Billy Garnier S. Who Is Seeking Help for Sleep? A Clinical Profile of Patients in a Sleep Psychology Clinic. *Int J Behav Med.* 2021;28(2):207-13. doi: 10.1007/s12529-020-09882-9.
- Riemann D, Baglioni C, Bassetti C, Bjorvatn B, Dolenc GL, Ellis JG, et al. European guidelines for the diagnosis and treatment of insomnia. *J Sleep Res.* 2017;26(6):675-700. doi: 10.1111/jsr.12594.
- Qaseem A, Kansagara D, Forcica MA, Cooke M, Denberg TD, Barry MJ. Management of chronic insomnia disorder in adults: A clinical practice guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med.* 2016;165(2):125-33. doi: 10.7326/M15-2175.
- Benloucif S, Burgess HJ, Klerman EB, Lewy AJ, Middleton B, Murphy PJ, et al. Measuring melatonin in humans. *J Clin Sleep Med.* 2008;4(1):66-9. doi: 10.5664/jcsm.27083.
- Wei T, Li C, Heng Y, Gao X, Zhang G, Wang H, et al. Association between night-shift work and level of melatonin: systematic review and meta-analysis. *Sleep Med.* 2020;75:502-9. doi: 10.1016/j.sleep.2020.09.018.
- Facco FL, Chan M, Patel SR. Common sleep disorders in pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2022;140(2):321-39. doi: 10.1097/AOG.0000000000004866.
- Buysse DJ, Reynolds CF 3rd, Monk TH, Berman SR, Kupfer DJ. The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Res.* 1989;28(2):193-213. doi: 10.1016/0165-1781(89)90047-4.
- Burgess HJ, Trinder J, Kim Y, Luke D. Sleep and circadian influences on cardiac autonomic nervous system activity. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 1997;273(4):1761-8. doi: 10.1152/ajpheart.1997.273.4.H1761.
- Ferracioli-Oda E, Qawasmi A, Bloch MH. Meta-analysis: melatonin for the treatment of primary sleep disorders. *PLoS One.* 2013;8(5):e63773. doi: 10.1371/journal.pone.0063773.
- Guseva A. Pregnancy and psychoemotional stress reactions. Age factor. *Reprod Health Women.* 2023;4(3):35-43. doi: 10.30841/2708-8731.4.2023.285762.
- Smyka M, Kosińska-Kaczyńska K, Sochacki-Wójcicka N, Zgliczyńska M, Wielgoś M. Sleep quality according to the Pittsburgh Sleep Quality Index in over 7000 pregnant women in Poland. *Sleep Biol Rhythms.* 2021;19:353-60. doi: 10.1007/s41105-021-00324-x.
- Golyanovsky O, Frolov S. Sleep disorders and the effectiveness of various methods of insomnia therapy in pregnant women (Literature review). *Reprod Health Women.* 2022;8(7):79-84. doi: 10.30841/2708-8731.8.2022.273301.
- Katz V, Warren M, Ekstrom R, Mason G, Heine A, Golden R. Psychobiological markers of stress in pregnancy: 6-Sulfatoxymelatonin-A longitudinal study. *Am J Perinatol.* 1999;16(5):233-8. doi: 10.1055/s-2007-993864.
- Mahlberg R, Timmann A, Salewski L, Kunz D. Normative data on the daily profile of urinary 6-sulfatoxymelatonin in healthy subjects between the ages of 20 and 84. *Psychoneuroendocrinol.* 2006;31(5):634-41. doi: 10.1016/j.psyneuen.2006.01.009.
- Wong SY, Zhang DX, Li CC, Yip BH, Chan DC, Ling YM, et al. Comparing the Effects of Mindfulness-Based Cognitive Therapy and Sleep Psycho-Education with Exercise on Chronic Insomnia: A Randomised Controlled Trial. *Psychother Psychosom.* 2017;86(4):241-53. doi: 10.1159/000470847.
- Kalmbach DA, Cheng P, O'Brien LM, Swanson LM, Sangha R, Sen S, et al. A randomized controlled trial of digital cognitive behavioral therapy for insomnia in pregnant women. *Sleep Med.* 2020;72:82-92. doi: 10.1016/j.sleep.2020.03.016.
- Biran V, Decobert F, Bednarek N, Boizeau P, Benoist JF, Claustrat B, et al. Melatonin levels in preterm and term infants and their mothers. *Int J Mol Sci.* 2019;20(9):2077. doi: 10.3390/ijms20092077.
- Lu Q, Zhang X, Wang Y, Li J, Xu Y, Song X, et al. Sleep disturbances during pregnancy and adverse maternal and fetal outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Sleep Med Rev.* 2021;58:101436. doi: 10.1016/j.smrv.2021.101436.
- Zhabchenko I, Komiyets N, Kovalenko T, Tertychna-Telyuk S, Lishchenko I, Bondarenko O. War, stress, pregnancy: how to reconcile problematic issues? *Reprod Health Women.* 2023;1(1):21-8.
- Wang L, Jin F. Association between maternal sleep duration and quality, and the risk of preterm birth: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2020;20:1-3. doi: 10.1186/s12884-020-2814-5.
- Yang YQ, Tiliwaerde M, Gao NN, Zhang TT, Ji HX, Gu W, et al. Mechanism of GW117 antidepressant action: Melatonin receptor-mediated regulation of sleep rhythm. *Eur J Pharmacol.* 2023;176299. doi: 10.1016/j.ejphar.2023.176299.
- Tamura H, Nakamura Y, Terron MP, Flores LJ, Manchester LC, Tan DX, et al. Melatonin and pregnancy in the human. *Reprod Toxicol.* 2008;25(3):291-303. doi: 10.1016/j.reprotox.2008.03.005.
- Gomes PR, Motta-Teixeira LC, Gallo CC, do Carmo Buonfiglio D, de Camargo LS, Quintela T, et al. Maternal pineal melatonin in gestation and lactation physiology, and in fetal development and programming. *Gen Comp Endocrinol.* 2021;300:113633. doi: 10.1016/j.ygcen.2020.113633.
- Evsyukova II. The Role of Melatonin in Prenatal Ontogenesis. *J Evol Biochem Phys.* 2021;57:33-45. doi: 10.1134/S0022093021010038.

Стаття надійшла до редакції 30.01.2024. – Дата першого рішення 02.02.2024. – Стаття подана до друку 08.03.2024

Фіброзно-кістозні зміни молочних залоз: трактування діагнозу, питання діагностики і лікування (Огляд літератури)

В. Ф. Завізіон

Дніпровський державний медичний університет

В україномовній медичній літературі коректної інформації стосовно доброякісних змін молочних залоз дуже мало, публікації датуються здебільшого восьмидесятими роками минулого століття – початком поточного. Ця стаття є оглядом сучасних наукових вітчизняних та зарубіжних джерел, які присвячені проблемі доброякісних змін молочних залоз та рекомендацій щодо їхнього лікування, які ґрунтуються на доказовій базі. У статті проведено аналіз 40 публікацій, здебільшого іноземних науковців.

Поширеність непухлинних змін молочних залоз, що у більшості випадків в Україні трактуються як «мастопатія», потребують перегляд концепції щодо проблеми. Непухлинні зміни у молочних залозах найчастіше представлені різними варіантами так званої аберації нормального розвитку та інволюції, що не є патологічними, але, за деякими ознаками, є такими, що наближені до патології, проте розглядаються як варіант норми. Діагноз має бути змінений на уточнений варіант аберації.

У статті піднято питання стосовно складності відмежування норми і патології, розглянуті основні позиції діагностики та лікування фіброзно-кістозних змін молочних залоз, гінекологічних захворювань, які супроводжуються цією патологією, генетичних передумов. Також наведені детальні характеристики основних компонентів фітопрепаратів, що застосовують для лікування гіперплазії молочних залоз.

Зміна трактування терміну «фіброзно-кістозна мастопатія» на термін «фіброзно-кістозні зміни» сприяє перегляду поглядів щодо необхідності лікувальних заходів, оскільки діагноз «мастопатія» автоматично спонукає до проведення терапії, у той час як термін «зміни» вказує перш за все на необхідність привернення уваги до проблеми, корекцію стилю життя, харчування тощо, динамічного нагляду і лише за діагностування фіброзно-кістозної хвороби – вирішення питання щодо лікування.

Ключові слова: *фіброзно-кістозні зміни молочних залоз, діагностика, лікування, фітотерапія.*

Fibrocystic changes of the mammary glands: interpretation of the diagnosis, issues of diagnosis and treatment (Literature review)

V. F. Zavizion

In the Ukrainian-language medical literature there is very little correct information about benign changes in the mammary glands, publications mostly date from the eighties of the last century – the beginning of the current one. This article is a review of modern scientific domestic and foreign sources, which are devoted to the problem of benign changes of the mammary glands and recommendations for their treatment, which are based on the evidence base. The article analyzes 40 publications, mostly by foreign scientists. The prevalence of non-neoplastic changes in the mammary glands, which in most cases in Ukraine are interpreted as “mastopathy”, require a revision of the concept of the problem. Non-neoplastic changes in the mammary glands are most often represented by different variants of the so-called aberration of normal development and involution, which are not pathological, but, according to some signs, are those that are close to pathology, but are considered as a variant of the norm. The diagnosis should be changed to a specified variant of the aberration.

The article raises problems about the difficulty of distinguishing between normal and pathological condition, considers the main positions of diagnosis and treatment of fibrocystic changes of the mammary glands, gynecological diseases that are accompanied by this pathology, and genetic prerequisites. Detailed characteristics of the main components of herbal preparations used for the treatment of mammary gland hyperplasia are also presented.

Changing the interpretation of the term “fibrocystic mastopathy” to the term “fibro-cystic changes” helps to revise views on the need for therapeutic measures, since the diagnosis “mastopathy” automatically prompts therapy, while the term “changes” primarily indicates the need drawing attention to the problem, correction of lifestyle, nutrition, etc., dynamic supervision and only for diagnosing fibrocystic disease – resolving the issue of treatment.

Keywords: *fibrocystic changes of mammary glands, diagnosis, treatment, phytotherapy.*

Мастопатія – чи не найпоширеніший діагноз, який встановлюють лікарі після обстеження жіночих грудей як за звернення у разі наявності якихось симптомів з боку молочної залози, так і під час скринінгового або профілактичного обстеження, навіть за відсутності симптомів. Характерним є факт, що достатньо

наявності у жінки якихось мінімальних скарг або знахідок під час променевого дослідження, щоб такий діагноз був встановлений більшістю українських лікарів.

За даними А. М. Громової та співавторів, дифузні доброякісні процеси у молочних залозах виявляють у 77,9% обстежених жінок, вузлові – у 8%, кісти – у 5,6%,

фіброаденоми – у 3,7%, новоутворення – у 4,4% [1]. Б. І. Мельник наводить аналогічну статистику, зазначаючи, що у світі на мастопатії страждають від 70 до 80% жінок у віці 30 – 45 років [2]. Закономірно виникають запитання: чи справді близько 80% жінок мають патологію молочних залоз та чи не слід переглянути варіанти норми змін молочних залоз?

Разом з цим в україномовній медичній літературі коректної інформації щодо доброякісних змін молочних залоз дуже мало. Доступні публікації датуються здебільшого восьмидесятими – дев'яностими роками минулого століття або початком поточного. Ґрунтовних джерел, які б висвітлили сучасні погляди на проблему, одиниці.

Метою огляду було ознайомлення з даними вітчизняних та зарубіжних джерел, присвячених проблемі доброякісних змін молочних залоз, рекомендацій щодо лікування, заснованих на доказовій базі.

Проведені літературний пошук та аналіз публікацій у Національній бібліотеці ім. В. І. Вернадського, електронній базі даних медичних і біологічних публікацій PubMed, інших авторитетних медичних літературних базах через пошукову систему Google. Для ознайомлення та аналізу вибрано 44 літературних джерела, що стосуються доброякісних змін молочних залоз та етіологічно споріднених з ними станів.

За запитом «мастопатія у жінок, наукові публікації» пошук у Національній бібліотеці України ім. В. І. Вернадського знаходить 12 публікацій за 2014–2022 рр., які присвячені розробленню та технології фітотерапевтичних засобів для лікування мастопатії. Жодна з них не висвітлює біологічної та медичної суті проблеми.

За запитом «фіброзно-кістозна мастопатія», «дисгормональна гіперплазія молочних залоз», «фіброзно-кістозна хвороба молочних залоз» у Google з 11 600 виявлено лише поодинокі українські наукові публікації, що стосуються лікування мастопатії [3], та й вони опубліковані більше ніж 5 років тому. Решта посилань мають рекламний характер.

Серед англomовного контенту за запитом «fibrocystic mastopathy», «fibrocystic breast disease» кількість результатів становить 389 000. Разом з тим не так вже й багато з них мають у тексті якраз зазначене формулювання. Натомість найбільш вживаними є терміни «fibrocystic breast», «fibrocystic breast changes», «fibrocystic changes in the breast».

Фіброзно-кістозна хвороба молочних залоз є найпоширенішим доброякісним типом захворювання молочних залоз, в основі якого лежать певні гормональні фактори [4].

Міжнародна статистична класифікація хвороб та проблем, пов'язаних зі здоров'ям, 10-го перегляду, відома як МКХ-10, останнє оновлення якої відбулося у 2014 р., за кодами N60–N64 включає низку діагнозів, серед яких поняттю фіброзно-кістозної хвороби найбільше відповідають стани та хвороби за кодом N60 – доброякісна дисплазія молочної залози [5]:

N60.0 Солітарна кіста молочної залози

Кіста молочної залози

N60.1 Дифузна кістозна мастопатія

Кістозна молочна залоза

Виключено: з проліферацією епітелію (N60.3)

N60.2 Фіброаденоз молочної залози

Виключено: фіброаденома молочної залози (D24)

N60.3 Фібросклероз молочної залози

Кістозна мастопатія з проліферацією епітелію

N60.4 Ектазія протоків молочної залози

N60.8 Інші доброякісні дисплазії молочної залози

N60.9 Доброякісна дисплазія молочної залози, не уточнена.

То що ж таке мастопатія і що відрізняє її від фіброзно-кістозних змін молочних залоз? У 1984 р. Всесвітня організація охорони здоров'я дала визначення мастопатії як «фіброзно-кістозна хвороба молочних залоз, яка характеризується порушенням співвідношення епітеліального і сполучно-тканинного компонентів, широким спектром проліферативних і регресивних змін тканин молочної залози». Уже через 3 роки American Cancer Society зауважила, що зміни грудей, які коливаються залежно від менструального циклу і мають канатну текстуру та характерні для фіброзно-кістозної хвороби, є варіантом норми та запропонувала назвати їх абераціями нормального розвитку та інволюції молочних залоз (англ.: Aberrations in the Normal Development and Involution of the breast – ANDI) [6].

Концепція ANDI визнає, що існує спектр для більшості станів, який поширюється від норми до легкої аномалії – аберації та дозволяє точно визначити проблему окремої пацієнтки з погляду патогенезу, гістології та клінічних наслідків [7]. Так, класифікація аберацій нормального розвитку і інволюції молочних залоз включає:

- 1) порушення розвитку (полімастія та політелія, додаткова пахвова тканина молочної залози, вроджена втягнутість сосків, макромастія, фіброаденома, філоїдна пухлина, підліткова гіпертрофія),
- 2) порушення циклічної зміни (масталгія і вузлуватість),
- 3) порушення інволюції (фіброзно-кістозна хвороба молочних залоз /фіброзно-кістозна зміна /хронічний кістозний мастит /дисфазія молочної залози).

Останні включають різноманітні зміни у залозистій і стромальній тканині у відповідь на рівні естрогену та прогестерону і часто проявляються циклічним болем у грудях (масталгія), утворенням кіст, фіброзу, склерозивного аденозу та розширенням протоків [7].

Такий погляд на проблему докорінно змінює концепцію ставлення до неї. Термін «мастопатія» означає, що існує патологічна проблема (хвороба) молочної залози. Звісно, не всі хвороби необхідно лікувати – деякі з них, що не піддаються результативному лікуванню, принаймні, контролюються лікарськими засобами. Тому вже сам по собі діагноз «мастопатія» спонукає лікаря призначити лікування. Зовсім до іншого рішення спонукає діагноз «аберації нормального розвитку та інволюції молочних залоз», оскільки вже у самому терміні закладено варіант норми, а норму лікувати не потрібно.

З іншого погляду, та сама фіброзно-кістозна хвороба є одним з варіантів аберації (незначним відхиленням від норми). А якщо жінка має відповідні скарги? Якщо її турбує біль, прояви передменструального синдрому тощо? Чи значить це, що лікування призначати не потрібно? Певно, що ні. Питання щодо призначення лікування повинне вирішуватися індивідуально залежно від багатьох факторів.

Перш ніж обговорювати можливості лікувальної тактики, слід розібратися, де ж та межа, коли можна з упевненістю говорити про патологічні зміни (фіброзно-кістозну хворобу) чи фіброзно-кістозні зміни (аберацію нормального розвитку і інволюції).

Перш за все слід чітко розмежувати вузлові та дифузні зміни. Вузлові зміни потребують диференціальної діагностики зі злоякісними пухлинами навіть тоді, коли у клініциста відсутні будь-які підозри щодо злоякісного характеру утворення. Найпоширенішою тактикою забору зразків для гістологічного дослідження змін молочних залоз є трепанобіопсія, яка дає можливість отримати репрезентативний тканинний матеріал для гістологічного та імуногістохімічного (за потреби) досліджень [8]. Цей метод є найкращим для діагностики щільних утворень (фіброаденома, склерозивний аденоз, рак тощо).

Натомість при кістозних змінах наведений вище метод іноді буває взагалі недоцільним, а кращим варіантом вибору є тонкоголова пункційна аспіраційна біопсія, яка дозволяє адекватно отримати матеріал для цитологічного дослідження та одночасно евакуювати кістозний вміст, що, своєю чергою, виконує важливу дренажну функцію під час лікування [9]. Аспірація кіст зазвичай необхідна лише у тих випадках, коли утворення не відповідає всім критеріям простої кісти або якщо кіста болюча. При великих кістах протягом найближчих 6 міс може знадобитися повторна пункційна процедура [10].

Цитологічне дослідження виділень із сосків має обмежену інформативність [4]. При невеликих щільних утвореннях тонкоголова аспіраційна пункційна біопсія теж може бути успішно застосована і дає можливість морфологічно підтвердити наявність таких утворень, як фіброаденоми та листовидні (філоїдні) пухлини. Однак для діагностики останніх доцільніше все таки застосовувати трепанобіопсію, оскільки цитологічно неможливо оцінити такі морфологічні критерії, як стромальна клітинність і атипія, розростання стромы, мітози і краї пухлини [11]. Фіброаденоми молочних залоз також можуть бути верифіковані шляхом їхнього хірургічного видалення.

На практиці часто спостерігаються випадки, коли жінка має тривалий анамнез вузлових змін у молочних залозах без динаміки або з мінімальними, зареєстрованими променевими методами дослідження, змінами протягом декількох років. У таких випадках інвазивні методи підтвердження доцільно застосовувати лише за підозри на злоякісну трансформацію. Періодичність променевих обстежень (ультразвукова діагностика, мамографія) визначають індивідуально з урахуванням факторів ризику (рентгенологічна щільність, мультифокальність вогнищевих уражень, носійство мутацій генів BRCA1 та BRCA2 (від англ.: breast cancer 1 та 2) тощо) [10].

Неможливо, однак, чітко встановити межу між нормальним, хоч і наближеним до патологічного, станом молочної залози і патологічним. Чи не єдиним критерієм, що дозволяє розглядати фіброзно-кістозні зміни як фіброзно-кістозну хворобу, є наявність проліферативних змін.

Непроліферативні зміни (перидуктальний фіброз, несклерозивний аденоз, кісти, кальцифікація епітелію, легка гіперплазія епітелію, папілярні апокринні зміни) не пов'язані з неочікуваним ростом клітин. Непроліферативні ураження є найпоширенішою знахідкою при скри-

нінгових біопсіях раку молочної залози, їх виявляють у 70% випадків.

Проліферативні зміни включають такі фактори, як внутрішньопроотокова гіперплазія, склерозивний аденоз, радіальні рубці та папіломи. Ураження проліферативного типу мають в 1,3–1,9 раза підвищений ризик розвитку злоякісної пухлини обох молочних залоз [4]. Проліферативні зміни, пов'язані з 2% поширеністю клітин Ki-67, мають удвічі вищу частоту розвитку раку молочної залози [8].

Незважаючи на величезну кількість пацієнок, що потребують призначень у зв'язку з тими чи іншими проявами доброякісних процесів у молочних залозах, питання медикаментозного лікування таких станів залишається не вирішеним.

Єдиним керівництвом стосовно лікування гіперплазії молочних залоз (замість терміну «аберації нормального розвитку і інволюції» часто застосовують «фіброзно-кістозні зміни молочних залоз», «фіброзно-кістозні молочні залози», «гіперплазія молочних залоз») на сьогодні залишаються Клінічні практичні рекомендації щодо діагностики та лікування гіперплазії молочних залоз Китайського товариства хірургії молочної залози (CSBrS) 2021 р. [12].

За прийняття цих рекомендацій голосувало 85 членів комісії, провідних фахівців, що спеціалізуються на захворюваннях молочних залоз, більшість з яких (71 член комісії) становили хірурги, по чотири онкологи і рентгенологи та по два патологи, променевих терапевти та епідеміологи. Комісія підтверджує, що на сьогодні не існує стандартизованих науково підтверджених підходів до діагностики та лікування гіперплазії молочних залоз.

Комісія погодила термін «гіперплазія молочних залоз» як тип незапального та непухлинного ураження молочної залози, що є структурним розладом молочних залоз, пов'язаним із гіперплазією паренхіми та стромы молочної залози із субінволюцією різного ступеня. Це, по суті, відповідає поняттю аберації нормального розвитку та інволюції.

Члени комісії виділяють три принципи лікування, що мають доказову базу:

- регулярний моніторинг (рівень доказовості I),
- немедичне лікування, наприклад, психологічне консультування та консультування щодо змін у дієті та способі життя (рівень доказовості I),
- симптоматичне лікування (рівень доказовості II).

Думка експертів щодо користі чи ефективності терапевтичних засобів далека від одностайності.

Основними рекомендаціями щодо лікування гіперплазії молочних залоз вважають регулярний моніторинг та немедикаментозні засоби на кшталт психологічного консультування та змін стилю життя.

За незначного та помірного болю у молочних залозах рекомендується обмежитися психологічним консультуванням, корекцією способу життя. Здоровий спосіб життя визначається National Comprehensive Cancer Network і рекомендується для зниження ризику раку молочної залози для всіх жінок та включає обмежене споживання алкоголю, інтенсивну фізичну активність, підтримку нормальної маси тіла і грудне вигодовування [13]. Лише за сильного болю призначають лікарські засоби.

Медикаментозне лікування передбачає застосування даназолу, бромокриптину та тамоксифену [10, 12]. Утім,

як зазначає CSBrS, ці препарати ефективні проти болю у грудях, але доказів щодо усунення ними патогістологічних змін тканини молочних залоз не існує [12]. Незважаючи на високу популярність народної медицини у Китаї, комісія все ж відзначила, що не існує доказової бази стосовно ефективності такої тактики, тому у керівництві не зазначені рекомендації щодо застосування практик народної медицини.

Вибір симптоматичного лікування залежить від наявності тих чи інших симптомів. Так, при простих кістах молочних залоз аспірація кістозного вмісту, з одного боку, є симптоматичною лікувальною процедурою, що у неускладнених випадках часто дозволяє отримати стійкий лікувальний ефект, з іншого, особливо у разі наявності папіломатозних чи якихось інших пристіночних змін у кісті, є диференціально-діагностичною процедурою, що дозволяє у більшості випадків уточнити характер цих змін та виключити або підтвердити пухлинний генез ураження [14].

Найпоширенішим симптомокомплексом при фіброзно-кістозних змінах молочних залоз є передменструальний синдром (ПМС), який може бути зумовлений також генетичними факторами, зокрема поліморфізмом гена-рецептора естрогену ESR1 або гена-рецептора прогестерону T1T2 [15, 16]. Ті чи інші його прояви зазвичай спостерігаються у 20–40% жінок віком понад 20 років та продовжуються протягом усього репродуктивного періоду життя [17].

Українські рекомендації лікування ПМС співпадають з клінічними практичними рекомендаціями стосовно діагностики та лікування гіперплазії молочних залоз CSBrS: надання рекомендацій щодо ведення здорового способу життя, регулярних фізичних навантажень та раціонального харчування; застосування когнітивно-поведінкової терапії; призначення емпіричного лікування: вітаміни та лікарські засоби, що застосовуються у гінекології; негормональне лікування тощо.

Найбільш вагомими докази ефективності емпіричної терапії ПМС існують для застосування токоферолу (вітаміну Е) [18,19], екстракту плодів прутняку звичайного (*Agni casti fructus*) [17, 20].

Ефективність застосування токоферолу при лікуванні фіброзно-кістозних змін молочних залоз у клінічних дослідженнях не підтверджена, проте японські вчені стверджують, що γ -карбокситетрагідроксисхроман (одна з восьми природних форм вітаміну Е – токоферолу) сприяє збільшенню екскреції натрію із сечею і таким чином зменшує набряки, полегшуючи симптоми ПМС [21].

У цьому засліпленому клінічному дослідженні брали участь 51 пацієнтка віком понад 20 років, які були розподілені на дві групи. Жінки однієї з них двічі на добу вживали 2 капсули з чистим кукурудзяним маслом, іншої – такі самі капсули, але вони додатково містили 92 мг γ -токоферолу. Лікування тривало три менструальні цикли. Клінічний ефект у формі зменшення набряків та полегшення фізичних та психічних симптомів у жінок, що вживали вітамін Е, відзначали уже на 7-й день лікування.

Автори зазначають доцільність застосування харчових добавок, що містять γ -токоферол, проте стверджують, що для підтвердження корисних ефектів препарату необхідні додаткові дослідження. Тож вживання харчових добавок, що містять γ -токоферол, може бути корис-

ним для зменшення проявів ПМС, хоча він не впливає на стан тканини молочних залоз. Автори також застерегли від застосування α -токоферолу замість γ -токоферолу, оскільки використання першого не має доказової бази.

Найпоширенішим передменструальним симптомом є передменструальна (циклічна) масталгія (мастодинія). Основною її причиною вважають приховану гіперпролактинемію, яку спричинюють стресові ситуації та глибокий сон. У передменструальний період цей нефізіологічний викид пролактину може бути настільки потужним, що рівень пролактину у сироватці крові часто наближається до значень, які неправильно інтерпретуються як пролактиноми [22]. Як зазначає А. ElSherif, циклічну масталгію діагностують у 67% пацієнток зі справжньою масталгією (автор наголошує на необхідності диференціації екстрамарної причини болю у грудях, нециклічної та циклічної масталгії) [23].

Свою ефективність у лікуванні циклічних мастодиній демонструють препарати прутняку звичайного. Екстракт прутняку містить біциклічні дитерпени, здатні впливати на допамінові D2-рецептори гіпоталамуса, пригнічувати вивільнення пролактину, стимулювати продукування лютеїнізуючого гормону, який сприяє утворенню прогестерону та звуженню молочних протоків.

Також екстракт прутняку значно зменшує кровонаповнення і набряк молочних залоз, сприяє зменшенню вираженості больового синдрому, зворотному розвитку змін тканин молочної залози, усуває біль у молочних залозах [24]. Ефективність прутняку доведена як *in vitro* [25], так і низкою клінічних досліджень [26, 27]. Екстракт прутняку має сильний агоністичний (активуючий) вплив на рецептори допаміну D2 і відповідно знижує секрецію пролактину [22, 25]. Екстракт також чинить агоністичну дію на μ -опіатні рецептори [28].

Ураховуючи, що гіперпластичні зміни у молочних залозах мають дисгормональну природу, їхнє лікування важко уявити без корекції гормонального статусу. Природною речовиною, яка найчастіше разом з екстрактом прутняку входить до комплексних препаратів, що застосовують під час лікування фіброзно-кістозної хвороби молочних залоз, є індол-3-карбінол. Він міститься у хрестоцвітих овочах (броколі, брюссельська капуста, білокачанна капуста), м'яко регулює обмін жіночих статевих гормонів.

Метаболіт індол-3-карбінолу 3,3'-дііндолілметан (англ.: diindolylmethane – DIM) блокує синтез проканцерогенного метаболіту естрогену 16 α -гідроксіестрону (англ.: 16 α -hydroxyestron – 16 α -OHE1), забезпечує баланс 2-гідроксіестрону (англ.: 2-hydroxyestrone – 2-OHE1) і 16 α -OHE1, діє як антагоніст естрогену, пригнічує ріст естрогенчутливих клітин молочної залози, підвищує чутливість деяких видів ракових клітин до протипухлинної терапії, блокує рецептори факторів росту, чинить прогестеронмодулювальну дію [24, 29, 30].

До того ж DIM модифікує активність арилуглеводневого рецептора – AhR (від англ.: aryl hydrocarbon receptor), за допомогою чого у природних кілерах збільшується продукування інтерферону- γ , покращується їхня ефекторна функція та пригнічується ріст ракових пухлин. DIM також у низьких (дієтичних) концентраціях активує обидві (α і β) субодиниці естрогенових ре-

цепторів шляхом активації білка RKA (Protein kinase A) [31], таким чином сприяючи диференціації ТІС (tumor-initiating cells, або клітин, що ініціюють пухлини), які втрачають здатність ініціювати пухлину, забезпечують перебування в епітеліальному стані та запобігають або змінюють програму епітеліально-мезенхімального переходу та сприяють тому, що пухлини набувають більш доброякісного епітеліального фенотипу [32].

DIM продемонстрував свою ефективність у клінічних дослідженнях з хіміопрофілактики раку молочної залози та простати [33].

Ще одним компонентом комплексних препаратів, що найчастіше застосовують для лікування гіперплазії молочної залози, є епігалокатехін-3-галлат (англ.: epigallocatechin gallate – EGCG). Останній міститься у зеленому чаї. Дія EGCG добре вивчена та полягає у блокуванні продукування прозапальних цитокінів та циклічної оксигенази-2 (англ.: cyclooxygenases-2 – COX-2), пригніченні проліферації, опосередкованої прозапальними цитокінами, індукції процесів апоптозу у патологічно змінених клітинах, блокаді каталізатора викиду фактора росту судин (англ. Vascular endothelial growth factor – VEGF) – COX-2, зниженні експресії фактора росту судин, активності рецепторів до VEGF (англ.: vascular endothelial growth factor receptor – VEGFR) та зменшенні зв'язування VEGF з VEGFR, пригнічуючи таким чином патологічний ріст нових судин. Це дозволяє зупинити запальний процес, зменшити набряк та біль у молочної залози [34, 35].

Такий багатогранний механізм дії EGCG посприяв вивченню його ефективності при розсіяному склерозі, хворобах Альцгеймера, Паркінсона, Гентінгтона, м'язовій дистрофії Дюшенна та інших інвалідизуючих неврологічних захворюваннях, цукровому діабеті, артрозах та артритях, гіпертонічній хворобі, ожирінні тощо [36].

Лікопін є ще однією природною сполукою, що може з успіхом застосовуватися для лікування гіперплазії молочної залози, оскільки здатен зупиняти прогресування клітинного циклу від G0/G1 до фази S зі зниженням рівня білка цикліну D1, щоб пригнічувати проліферацію клітин. Цей механізм його дії вивчений у лабораторних умовах на клітинах раку молочної залози лінії MCF-7 [37].

В іншому дослідженні лікопін пригнічував ріст клітин раку молочної залози лінії MDA-MB-231, зупиняючи профіль клітинного циклу, пригнічуючи білок Skp2 (англ.: S-phase kinase associated protein-2 – протоонкоген, який розпізнає фосфорильований інгібітор циклінзалежної кінази 1B, що також регулює клітинний цикл) і підвищуючи рівні p27 (циклінзалежної кінази 1B) [38]. Лікопін поглинав активні форми кисню і модулював ферменти фази I і II для пригнічення раку [39].

J. Sh. Thulasidas зі співавторами вивчив вплив лікопину на клітинні лінії MCF-7 раку молочної залози, що реагують на гормони, і неракові епітеліальні клітини MCF10A [40]. Цікаво, що останні були отримані з молочної залози 36-річної жінки європейської раси, яка народжувала у пременопаузі, з поширеною фіброзно-кістозною хворобою, яка характеризувалася збільшеною фіброзною стромою молочної залози, що містить численні розширені молочні протоки, доброякісну апокринну метаплазію та невеликі вогнищеві ділянки внутрішньопро-

токової гіперплазії з відсутністю ознак атипії. Ці клітини не зазнають апоптозу, лишаяться не трансформованими і не адгезивними. Їх можна вважати такими, що майже відповідають нормальним характеристикам. Електроімпульсне лікування проводили із застосуванням ліпофільного екстракту томатів.

Результат експерименту засвідчив, що лікопін вбиває понад 98% клітин лінії MCF-7, у той самий час, коли на нормальні клітини лінії MCF-10A практично не впливає [40]. Отже, в експерименті лікопін продемонстрував виражену протипухлинну дію, практично не вплинувши на нормальні клітини. Лікопін також пригнічує інсуліноподібний фактор росту-1 [41], пов'язаний з втручанням у сигналізацію рецептора IGF-1 (англ.: insulin like growth factor) та прогресуванням клітинного циклу [42].

Звісно, застосування лікопину потребує подальших досліджень для вивчення механізмів його дії як на лабораторних тваринах, так і в клінічних дослідженнях. Утім, уже зараз лікопін активно застосовують як дієтичну добавку, у тому числі для лікування гіперплазії молочної залози.

Сульфорафан є ще одним рослинним компонентом, який застосовується для лікування фіброзно-кістозних змін молочної залози. Його ефект скоріше за все також є антиканцерогенним, оскільки у лабораторних умовах він індукував апоптоз, знижував клітинну інвазію, пригнічував клітинну проліферацію, знижував експресію протейну естрогенового рецептора (ER)- α та експресію рецептора прогестерону, зменшував проліферацію у клітинах лінії MCF-7. Сульфорафан активізує транскрипційний фактор Nrf-2 (англ.: nuclear factor erythroid 2-related factor-2), чим індукує експресію білків (відновлення білків клітин організму) – захисників від канцерогенів та оксидантів (вільних радикалів).

Сульфорафан вивчали як хіміопрофілактичний засіб проти ER-позитивного та індукованого циклооксигеназою раку молочної залози. Сульфорафан також пригнічував міграцію клітин і індукував апоптоз у клітинах лінії MDA-MB-231. Крім того, було виявлено зниження експресії генів, залучених до епітеліального мезенхімального переходу, таких, як ZEB-1 (англ.: zinc finger E-box binding homeobox-1), фібронектин і клаудин-1 [42].

Куркумін, діюча речовина *Curcuma longa* L. (куркума), є добре відомим лікарським інгредієнтом проти різних захворювань. Наразі проводять значну кількість досліджень його ефективності проти раку молочної залози. Куркумін може посилювати апоптоз клітин раку молочної залози шляхом індукції концентрації p53, посилюючи експресію Bax (англ.: BCL-2 associated X, apoptosis regulator), таким чином збільшуючи співвідношення Bax/Bcl-2 (англ.: B-Cell Leukemia/Lymphoma-2 (Bcl-2), apoptosis regulator). Це приводить до запрограмованої смерті клітини.

Куркумін також знижує експресію транскрипційного фактора NF- κ B (англ.: nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells), що важливо для проліферації клітин, пом'якшує експресію протейну активатора плазміногену типу урокінази через активацію NF- κ B, таким чином блокуючи адгезію та інвазивну природу ракових клітин. Куркумін також пригнічує експресію гідеооксифолієвої кислоти (англ.: hyodeoxycholic acid –

HDCA) класу I і підвищує експресію кількох мікроРНК, пов'язаних з канцерогенезом, щоб знизити експресію Vcl-2. Речовина потенціє дію деяких хіміопрепаратів, наприклад паклітакселу.

У цілому куркумін може впливати принаймні на 26 опосередкованих сигнальних шляхів, таких, як PPAR (англ.: peroxisome proliferator-activated receptor), COX-2, EGFR і NF- κ B та ін. Його апоптична природа, індукція зупинки клітинного циклу та стримування метаболічних процесів при раку у поєднанні з антиоксидантними властивостями робить куркумін чудовим хіміотерапевтичним засобом і цитопротектором для здорових клітин [42]. Широке застосування куркуміну лімітоване низькою біодоступністю, що спонукає наукову медичну та фармацевтичну спільноту до пошуків природних та синтетичних аналогів, спеціальних лікарських форм тощо [43].

У цілому велика кількість лікарських рослин може бути застосована та застосовується як у вигляді окремих складових (наприклад, ізофлавоноїдів, пігментів, фітоалексинів тощо), так і у формі екстрактів, настоянок, порошків тощо під час лікування гіперплазії молочних залоз. Серед них айр болотний, аніс звичайний, вербена лікарська, гвоздика польова, материнка звичайна, любисток лікарський, петрушка кучерява та багато інших.

Під час застосування рослинних препаратів слід урахувати, що дія на статеву сферу може кардинально різнитися залежно від виду рослини. Деякі трави стимулюють вироблення гормонів, інші пригнічують, треті регулюють їхнє співвідношення. Механізми дії гонадотропних рослин здебільшого ще нерозпізнані та не завжди безпосередньо впливають на статеві залози. Цілком вірогідним виглядає опосередкованість їхньої дії, наприклад, через гіпоталамус або щитоподібну залозу [44].

На фармацевтичному ринку України доступні препарати, що рекомендуються для лікування клінічних проявів фіброзно-кістозних змін молочних залоз. Найчастіше застосовують комплексні засоби, що містять три основні складові: 3,3-дііндоліметан (DIM) – 200 мг, екстракт прутняку звичайного (*Vitex agnus-castus* L.) – 100 мг, епігалокатехін-3-галлат – 45 мг. Деякі компоненти, наприклад лікопін, сульфорофан або інші фітокомпоненти, дають змогу індивідуалізувати терапію.

Так, наприклад, вітчизняний фітокомплекс додатково містить лікопін, що пригнічує проліферацію клітинного циклу у патологічних клітинах молочної залози та інсуліноподібний фактор росту-1, який пов'язують із підвищеним ризиком розвитку раку молочних залоз у жінок у період пременопаузи. Цей фітокомплекс застосовується як додаткове джерело біологічно активних речовин рос-

линного походження, загальнозміцнювальний засіб, що сприятливо впливає на стан гормонального балансу організму жінки (рівень гормонів пролактину та естрогену), а також зумовлює нормальне функціонування репродуктивних органів та молочних залоз у жінок. Залежно від інтенсивності проявів масталгії препарат застосовують по 1–2 капсули на добу після споживання їжі [45].

Насамкінець слід зауважити, що фіброзно-кістозні зміни у молочних залозах розвиваються тривалий час, здебільшого діагностують їх тоді, коли вже є структурні зміни тканини молочних залоз, серед яких фіброз, кісти, розширені протоки тощо. Не слід чекати швидкої відповіді на лікування. Воно повинне бути тривалим, як правило, не менше 3–4 менструальних циклів, а краще довше, хоча б декілька менструальних циклів після зникнення скарг. Це необхідно для закріплення клінічного ефекту.

Слід пам'ятати, що ніяке лікування, навіть найсучасніше, не приведе до, умовно кажучи, ідеального стану тканини молочних залоз. Знизиться щільність, зменшаться розмір кіст та їхня кількість, ширина молочних протоків. Вкрай малоімовірно, що зменшиться кількість кальцинатів та розміри великих кіст. Не існує лікування, окрім хірургічного, для усунення фіброаденоми.

ВИСНОВКИ

Отже, проведений огляд літератури свідчить, що зміна концепції трактування терміну «фіброзно-кістозна мастопатія» на термін «фіброзно-кістозні зміни» сприяє перегляду поглядів щодо необхідності лікувальних заходів, оскільки діагноз «мастопатія» автоматично спонукає до проведення терапії, у той час як термін «зміни» вказує перш за все на необхідність привертання уваги до проблеми, корекцію стилю життя, харчування тощо, динамічного нагляду і лише за діагностування фіброзно-кістозної хвороби – вирішення питання щодо лікування.

Хірургічне лікування фіброзно-кістозної хвороби та використання малоінвазивних варіантів морфологічної верифікації проводять лише у випадку вузлових її форм, і вони мають на меті перш за все диференціальну діагностику між доброякісними змінами та злоякісними пухлинами.

Консервативне лікування передбачає першочергово корекцію симптомів масталгії, передменструального синдрому, зменшення проліферативних та запальних явищ, покращення якості життя. Перевага у консервативному лікуванні надається фітотерапевтичним засобам, які широко представлені на фармацевтичному ринку України у формі біологічно активних харчових добавок. Механізм дії основних компонентів таких препаратів вивчений як в експерименті, так і у клінічних дослідженнях.

Відомості про автора

Завізон Віктор Федорович – канд. мед. наук, доц., онколог, онкохірург, кафедра онкології і медичної радіології, Дніпровський державний медичний університет; тел.: (050) 421-26-07. E-mail: kafedraronco@gmail.com
ORCID: 0000-0001-9038-6696

Information about the author

Zavizion Viktor F. – MD, PhD, Associate Professor, Oncologist, Oncologist-Surgeon, Department of Oncology and Medical Radiology, Dnipro State Medical University; tel.: (050) 421-26-07. E-mail: kafedraronco@gmail.com
ORCID: 0000-0001-9038-6696

ПОСИЛАННЯ

- Gromova AM, Liakhovska Tlu, Dobrovol'ska LM, Gromova AL, Baklanova OL. Early diagnosis and prevention of benign breast disease in the practice of obstetricians-gynecologists. *Svit Med Biolohii*. 2012;3:76-80.
- Melnyk BI. Mastopatiia: metodychni vказivky. Kharkiv: KhNMU; 2017. 12 p.
- Smolanka II, Loboda AD. Modern view on treatment of patients with fibrocystic mastopathy. *Health Woman*. 2016;6(112):149-52. doi: 10.15574/HW.2016.112.149.
- Malherbe K, Khan M, Fatima S. Fibrocystic Breast Disease. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK551609/>.
- LC form. Classifiers. [Internet]. 2023. Available from: <https://kod.poltavalk.com.ua/mkxh-10-am>.
- American Cancer Society. Fibrocystic Changes in the Breast. [Internet]. 2022. Available from: <https://www.cancer.org/cancer/types/breast-cancer/non-cancerous-breast-conditions/fibrosis-and-simple-cysts-in-the-breast.html>.
- Hughes LE. Classification of benign breast disorders. The ANDI classification based on physiological processes within the normal breast. *Br Med Bull*. 1991;47(2):251-7. doi: 10.1093/oxford-journals.bmb.a072467.
- Rosa M, Agosto-Arroyo E. Core needle biopsy of benign, borderline and in-situ problematic lesions of the breast: Diagnosis, differential diagnosis and immunohistochemistry. *Ann Diagn Pathol*. 2019;43:151407. doi: 10.1016/j.andiagpath.2019.151407.
- Yaroschuk SA, Shevchenko SK, Polushyn VS, Kachan VS, Bereska OR, Gerasimchuk LO. Interventional methods of diagnostic and treatment under the control of sonography in focal pathology of the mammary glands [Internet]. Ukrainian portal of ultrasound diagnostics. 2011. Available from: <http://ultrasound.net.ua/materiali/materiali-konferencii-ta-zjizdiv/sudak-2011/intervenciimetodi-diagnostiki-i-likuvannja-pidkontrol'em-sonografiji-pri-vognishcheviipatologiji-molochnikh-zaloz/>.
- Santen RJ. Benign Breast Disease in Women. In: Feingold KR, Anawalt B, Blackman MR, et al., editors. *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK278994/>.
- Mishra SP, Tiwary SK, Mishra M, Khanna AK. Phyllodes tumor of breast: a review article. *ISRN Surg*. 2013;2013:361469. doi: 10.1155/2013/361469.
- Ma W, Jin ZN, Wang X, Fu FM, Guo WH, Xu YY, et al. Clinical practice guideline for diagnosis and treatment of hyperplasia of the mammary glands: Chinese Society of Breast Surgery (CS-BrS) practice guideline 2021. *Chin Med J*. 2021;134:1891-3. doi: 10.1097/CM9.0000000000001521.
- Chelmos D, Pearman MD, Young A, Bozzuto L, Dayaratna S, Jeudy M, et al. Executive Summary of the Early-Onset Breast Cancer Evidence Review Conference. *Obstet Gynecol*. 2020;135(6):1457-78. doi: 10.1097/AOG.0000000000003889.
- Kowalski A, Okoye E. Breast Cyst [Internet]. In: StatPearls Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK562196/>.
- Pakharenko LV. Effect of estrogen receptor gene ESR1 polymorphism on development of premenstrual syndrome. *Reprod Health Woman*. 2020(1):5-8. doi: 10.30841/2708-8731.1.2020.471239.
- Pakharenko LV. Evaluation of progesterone and progesterone receptor gene PROGINS polymorphism in the development of some forms of premenstrual syndrome. *Reprod Health Woman*. 2020;(1):10-4. doi: 10.30841/2708-8731.1.2020.471241.
- Ministry of Health of Ukraine. Unified clinical protocol of primary and specialized medical care «Reredmenstrualnyi Syndromenyi syndrom» [Internet]. 2022. Order № 1218; 2022 June 14. Available from: https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2022/07/2022_1218_yk-pmd_pms.pdf.
- Zavizion VF, Zaliznyak NA. A trial of the use of natural vitamin E (Nat 400) for the treatment of diffuse dys hormonal mastopathy [Internet]. *Health Ukr*. 2017, p. 50-1. Available from: <https://health-ua.com/article/31814-opyt-primeneniya-naturalnogo-vitamina-e-enat-400-dlya-lecheniya-diffuznyh-d>.
- Kravchenko O. Peculiarities of the pathogenesis and treatment of dys hormonal dysplasia of the mammary glands in women of early reproductive age. *Reprod Health Woman*. 2021;(1):80-3. doi: 10.30841/2708-8731.1.2021.229721.
- Rozhkova N, Burdina I, Zapirova S, Mazo M, Prokopenko S, Yakobs O. An effective drug Mastodinon® for the correction of mastalgia in pre- and perimenopausal women. *Reprod Health Woman*. 2021;(2):53-6. doi: 10.30841/2708-8731.2.2021.232553.
- Higuchi T, Ueno T, Uchiyama S, Matsuki S, Ogawa M, Takamatsu K. Effect of γ -tocopherol supplementation on premenstrual symptoms and natriuresis: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *BMC Complement Med Ther*. 2023;23(1):136. doi: 10.1186/s12906-023-03962-5.
- Wuttke W, Jarry H, Christoffel V, Spengler B, Seidlová-Wuttke D. Chaste tree (*Vitex agnus-castus*)-pharmacology and clinical indications. *Phytomed*. 2003;10(4):348-57. doi: 10.1078/094471103322004866.
- ElSherif A, Valente SA. Management of Mastalgia. *Surgical Clinics of North America*. 2022;102(6):929-46. doi: 10.1016/j.suc.2022.06.001.
- Potapov VA. Multitargeted approach to treatment of fibrocystic breast disease and breast cancer prevention. *Health Woman*. 2016;1(107):18-29. doi: 10.15574/HW.2016.107.18.
- Meier B, Berger D, Hoberg E, Sticher O, Schaffner W. Pharmacological activities of *Vitex agnus-castus* extracts in vitro. *Phytomed*. 2000;7(5):373-81. doi: 10.1016/S0944-7113(00)80058-6.
- Halaska M, Beles P, Gorkow C, Sieder C. Treatment of cyclical mastalgia with a solution containing a *Vitex agnus castus* extract: results of a placebo-controlled double-blind study. *Breast*. 1999;8(4):175-81. doi: 10.1054/brst.1999.0039.
- van Die MD, Burger HG, Teede HJ, Bone KM. *Vitex agnus-castus* extracts for female reproductive disorders: a systematic review of clinical trials. *Planta Med*. 2013;79(7):562-75. doi: 10.1055/s-0032-1327831.
- Webster DE, He Y, Chen SN, Pauli GF, Farnsworth NR, Wang ZJ. Opioidergic mechanisms underlying the actions of *Vitex agnus-castus* L. *Biochem Pharmacol*. 2011;81(1):170-7. doi: 10.1016/j.bcp.2010.09.013.
- Cover CM, Hsieh SJ, Tran SH, Hallen G, Kim GS, Bjeldanes LF, et al. Indole-3-carbinol inhibits the expression of cyclin-dependent kinase-6 and induces a G1 cell cycle arrest of human breast cancer cells independent of estrogen receptor signaling. *J Biol Chem*. 1998;273(7):3838-47. doi: 10.1074/jbc.273.7.3838.
- Rajoria S, Suriano R, Parmar PS, Wilson YL, Megwalu U, Moscatello A, et al. 3,3'-Diindolylmethane Modulates Estrogen Metabolism in Patients with Thyroid Proliferative Disease: A Pilot Study. *Thyroid*. 2011;21(3):299-304. doi: 10.1089/thy.2010.0245.
- Patel K. DIM [Internet]. *Examine*; 2023. Available from: <https://examine.com/supplements/dim/research/>.
- Pattabiraman DR, Bieri B, Kober KI, Thiru P, Krall JA, Zill C, et al. Activation of PKA leads to mesenchymal-to-epithelial transition and loss of tumor-initiating ability. *Science*. 2016;351(6277):aad3680. doi: 10.1126/science.aad3680.
- Vermillion Maier ML, Siddens LK, Uesugi SL, Choi J, Leonard SW, Pennington JM, et al. 3,3'-Diindolylmethane Exhibits Significant Metabolism after Oral Dosing in Humans. *Drug Metabolism and Disposition*. 2021;49(8):694-705. doi: 10.1124/dmd.120.000346.
- Vdovichenko YP, Potapov VA. Modern concept of prevention of tumor breast pathology. *Reprod Endocrinol*. 2017;3(35):17-30. doi: 10.18370/2309-4117.2017.35.17-30.
- Romano A, Martel F. The Role of EGCG in Breast Cancer Prevention and Therapy. *Mini Rev Med Chem*. 2021;21(7):883-98. doi: 10.2174/1389557520999201211194445.
- Bartosikova L, Necas J. Epigallocatechin gallate: a review. *Veterinar Med*. 2018;63(10):443-67. doi: 10.17221/31/2018-VETMED.
- Nahum A, Hirsch K, Danilenko M, Watts CK, Prall OW, Levy J, et al. Lycopene inhibition of cell cycle progression in breast and endometrial cancer cells is associated with reduction in cyclin D levels and retention of p27(Kip1) in the cyclin E-cdk2 complexes. *Oncogene*. 2001;20(26):3428-36. doi: 10.1038/sj.onc.1204452.
- Trejo-Solís C, Pedraza-Chaverri J, Torres-Ramos M, Jiménez-Farfán D, Cruz Salgado A, Serrano-García N, et al. Multiple molecular and cellular mechanisms of action of lycopene in cancer inhibition. *Evid-based Complement Altern Med*. 2013;2013:705121. doi: 10.1155/2013/705121.
- Chaudhary P, Sharma A, Singh B, Nagpal AK. Bioactivities of phytochemicals present in tomato. *J Food Sci Technol*. 2018;55(8):2833-49. doi: 10.1007/s13197-018-3221-z.
- Thulasidas JSh, Varadarajan GS, Camarillo I, Mittal L, Sundararajan R. Efficacy of electrical pulse mediated tomato lipophilic extract on human breast cancer cell. *J Cancer Res Ther*. 2023;19(1):106-15. doi: 10.4103/jcrt.JCRT_1117_19.
- Xie Z, Yang F. The effects of lycopene supplementation on serum insulin-like growth factor 1 (IGF-1) levels and cardiovascular disease: A dose-response meta-analysis of clinical trials. *Complement Ther Med*. 2021;56:102632. doi: 10.1016/j.ctim.2020.102632.
- Küpel AE, Bardakci H, Barak TH, Aschner M, Şeker KG, Khan H, et al. Herbal Ingredients in the Prevention of Breast Cancer: Comprehensive Review of Potential Molecular Targets and Role of Natural Products. *Oxid Med Cell Longev*. 2022;2022:6044640. doi: 10.1155/2022/6044640.
- Mock CD, Jordan BC, Selvam C. Recent Advances of Curcumin and its Analogues in Breast Cancer Prevention and Treatment. *RSC Adv*. 2015;5(92):75575-88. doi: 10.1039/C5RA14925H.
- Tikhonovskiy OV. Opportunities and prospects of the phytotherapy of different forms of mastopathy. Current issues in pharmacy and medicine: science and practice. 2015;3(19):81-6. doi: 10.14739/2409-2932.2015.3.52640.
- Compendium. Official instructions: lksindol [Internet]. <https://compendium.com.ua/uk/dec/566188-diagnozy/>.

Стаття надійшла до редакції 31.01.2024. – Дата першого рішення 06.02.2024. – Стаття подана до друку 14.03.2024

 **Quatrefolic®**

ІННОАКТИВНИЙ фолат
4-го покоління



OMEGA-3

ВЖЕ
з етапу
планування

Сумавіт

матерна



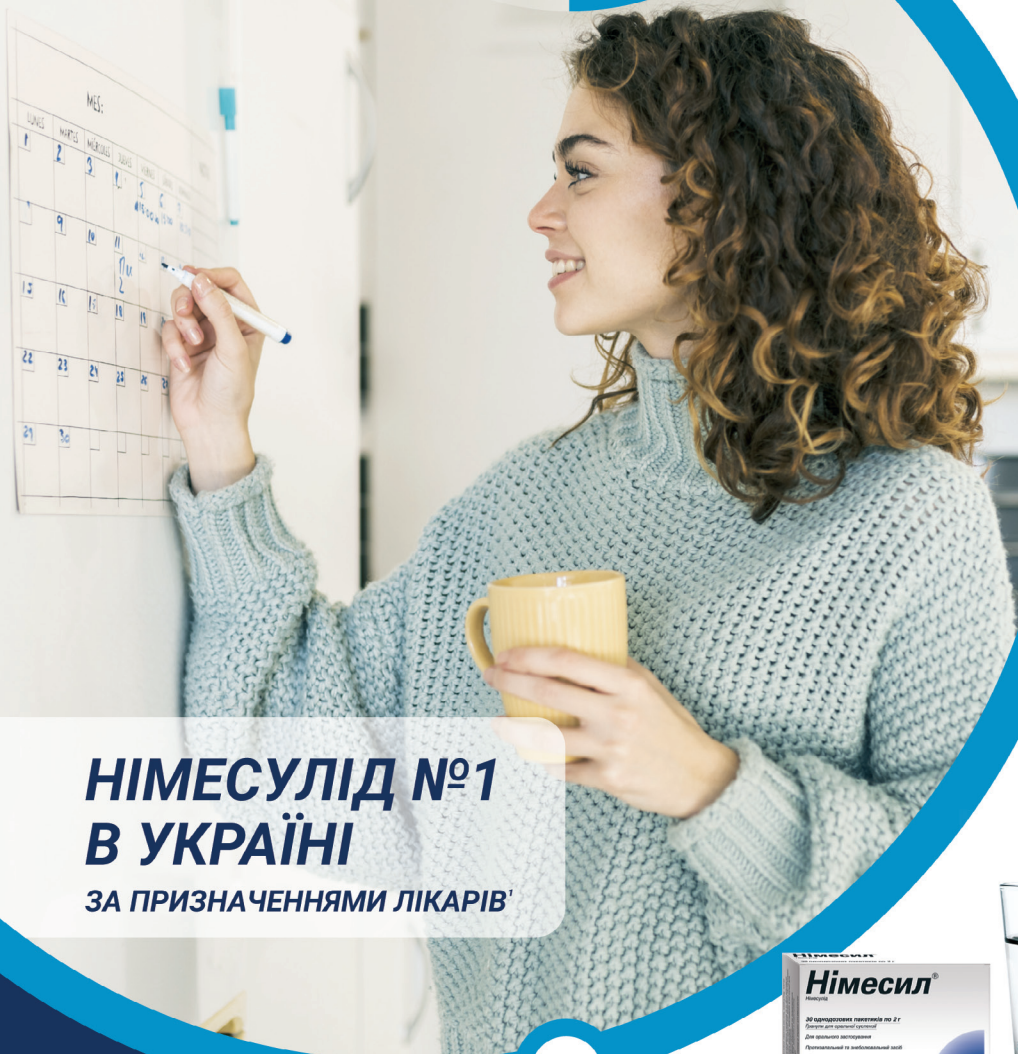
Сумавіт: 30 капсул. Склад: глюкозамінова сіль (6S)-5-метилтетрагідрополу (Кватрефолік/Quatrefolic®), йод, вітамін В₁, вітамін В₂, вітамін В₆, вітамін В₁₂, вітамін D₃, вітамін Е, кальцій, ДГК, ЕПК. Не є лікарським засобом. Free Sale Certificate – Сумавіт матерна від 12.12.2019 р.
* Quatrefolic® – зареєстрована торговая марка Gnosis, www.quatrefolic.com.

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.

mib 

Виробник: **mibe** GmbH Arzneimittel, Німеччина
Представник в Україні: ТОВ «Мібе Україна», 01021, м. Київ, Кловський узвіз, 13
Тел./факс: (044) 254-39-36(38).

ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ПЕРВИННОЇ ДИСМЕНОРЕЇ²



**НІМЕСУЛІД №1
В УКРАЇНІ**
ЗА ПРИЗНАЧЕННЯМИ ЛІКАРІВ¹



**Апельсиновий
смак**

1. За результатами призначення серед лікарів лікарських засобів в АТС-групі М 01А Х17 «Німесулід» за період квартал 1 2022 - 1 квартал 2023 рр., база даних "Pharmalog" ТОВ "Проксіма Рісерч", 2009-2023. 2. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Німесил®, затверджена наказом МОЗ України № 539 від 23.03.2023, РП. №УА/9855/01/01.

Інформація про рецептурний лікарський засіб для професійної діяльності спеціалістів в галузі охорони здоров'я. Фармакотерапевтична група: неселективні нестероїдні протизапальні засоби. Код АТХ М01А Х17. **Склад:** 1 однодозовий пакет по 2 г гранул містить німесулід 100 мг. **Показання.** Лікування гострого болю. Лікування первинної дисменореї. Рішення про призначення німесуліду повинно прийматися на основі оцінки усіх ризиків для конкретного пацієнта. **Німесулід слід застосовувати тільки у якості препарату другої лінії. Спосіб застосування та дози.** Дорослим та дітям старше 12 років призначають 100 мг німесуліду (1 однодозовий пакет) 2 рази на добу після їди. Максимальна тривалість курсу лікування Німесилом – 15 днів. З метою зниження частоти виникнення побічних реакцій потрібно застосовувати мінімальну ефективну дозу протягом найкоротшого часу. Рекомендується застосовувати німесулід після прийому їжі. **Протипоказання.** Відомо підвищена чутливість до німесуліду, до будь-якого іншого НПЗЗ або до будь-якої з допоміжних речовин лікарського засобу та ін. Також порушення функції нирок, порушення функції печінки та ін. **Побічні дії.** Запаморочення, лабільність артеріального тиску, диспепсія, гіпотермія та ін. Виробник: Laboratorios Menarini S.A./Laboratories Menarini S.A. **Місцезнаходження.** Альфонс XII, 587, Бадалона, Барселона, 08918 Іспанія.

Перед застосуванням, будь ласка, уважно ознайомтеся з повною інструкцією для медичного застосування, повним переліком побічних реакцій, протипоказань, особливостей застосування лікарського засобу Німесил®. За повною детальною інформацією звертайтеся до інструкції для медичного застосування лікарського засобу Німесил®, затверджена наказом МОЗ України № 539 від 23.03.2023, РП. №УА/9855/01/01.

За додатковою інформацією про препарат звертайтеся за адресою: Представництво «Берлін-Хемі/А.Менаріні Україна ГмбХ» в Україні, 02090, м. Київ, вул. Березняківська, 29, тел.: (044)494-33-88.

UA-NIM-02-2024-V1-Print. Дата затвердження 12.02.2024.



**BERLIN-CHEMIE
MENARINI**